

## **Diagnóstico da Fenilcetonúria Materna e Assessoramento Nutricional durante a Gestação- Revisão de Literatura**

Camila Ferreira Bueno<sup>1</sup>, Camila Nunes de Moraes Ribeiro<sup>2</sup>, Elenice Stroparo<sup>3</sup>

### **Resumo**

A Fenilcetonúria é uma doença metabólica de causa genética pela mutação em um gene do cromossomo 12, que codifica a fenilalanina hidroxilase, responsável em transformar o aminoácido fenilalanina em tirosina a qual se transforma em substâncias para o funcionamento cerebral como os neurotransmissores (dopamina e noradrenalina). A Síndrome da fenilcetonúria (PKU) materna é uma patologia que compromete o embrião ou o feto de mães afetadas com PKU mal controlada. A fenilalanina atravessa a placenta e alcança a criança de uma forma não equilibrada. Concentrações elevadas podem ser tóxicas e o bebê pode manifestar: microcefalia, atraso mental, baixo peso ao nascer e malformações cardíacas. A gravidez deve ser planejada e a dieta deve ser cautelosa, meses antes da concepção. Os níveis de fenilalanina precisam ser avaliados laboratorialmente durante toda a gestação. É de grande importância que o teste do pezinho seja realizado logo ao nascimento do recém-nato. Após serem diagnosticados, os fenilcetonúricos necessitam iniciar tratamento imediato, que consiste na restrição de fenilalanina e proteínas, sendo indispensável, e pode durar a vida toda. O descontrole ou abandono da dieta trás conseqüências lamentáveis, podendo causar um desequilíbrio nutricional. Novos tratamentos estão sendo estudados.

*Palavras-chave:* Fenilcetonúria. Síndrome da fenilcetonúria materna. Dieta.

### **Introdução**

A fenilcetonúria (PKU), um dos erros inatos do metabolismo mais frequente, apresenta padrão de herança autossômica recessiva (BERCOVICH *et al.*, 2008), decorrente da mutação do gene, posicionado no cromossomo 12q 22-q24 que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase (THOMPSON & THOMPSON, 2008). Definida pela ausência, deficiência parcial ou total da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PHA), impedindo a transformação hepática de fenilalanina (FAL) em tirosina, provocando acúmulo de FAL no sangue e tecidos. É uma doença metabólica rara, com predomínio mundial, calculada de 1: 10.000 recém natos (MATTOS, 2014).

O distúrbio foi descrito pela primeira vez, em 1934, por Asbjorn Folling, que obteve em seu laboratório, duas amostras de urina de irmãos que, apresentavam um odor corporal anormal e atraso mental. Após fazer alguns testes, ele verificou que as amostras apresentavam ácido fenilpirúvico, esclarecendo o odor anormal. Posteriormente, foi associado, o atraso mental típico da doença, com um defeito congênito do metabolismo. Em 1956 Jervis, conceituou a fenilcetonúria materna como uma complicação da fenilcetonúria. Neste erro inato do metabolismo dos aminoácidos, o fenótipo materno atua no desenvolvimento do feto. Em 1980, ficou conhecida como síndrome da fenilcetonúria materna (MACHADO, 2009).

1 Acadêmica do Curso Superior de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná. Camila Bueno, kamifbueno@hotmail.com

2 Professora Adjunta e coordenadora do Curso de Biomedicina e de Biotecnologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

3 Farmacêutica Bioquímica, Profa. Dra. da Universidade Tuiuti do Paraná. Endereço eletrônico para correspondência: Elenice Stroparo, elenicestroparo@yahoo.com.br

No Brasil, a triagem neonatal começou em 1976, com desenvolvimento de um projeto para a fenilcetonúria, por meio de atendimento em todo o país. O programa ficou responsável pela detecção, confirmação, diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos casos suspeitos de quatro patologias que incluem a fenilalanina. Essa triagem de fenilcetonúria sucede a partir da dosagem quantitativa da FAL sanguínea e a consecução de valores da enzima acima de 10mg/dl, com no mínimo duas amostras em laboratórios diferentes para confirmação do diagnóstico (NUNES, 2012).

Existem diferentes tipos de hiperfenilalaninemias, conforme o erro metabólico envolvido, produzindo um grupo divergente de doenças, incluindo a fenilcetonúria (PKU) clássica e variações de hiperfenilalaninemias (HPAs), incluindo a fenilcetonúria materna (PKU materna) (MIRA, 1999).

Mulheres que são fenilcetonúricas e planejam engravidar, é recomendado efetuar o controle dos níveis séricos da FAL e durante a gestação abster-se da hiperfenilalaninemia materna. Nos casos constatados de FAL materna elevada, é prováveis que altos níveis plasmáticos, tornem-se graves e teratogênicos. Esta complicação, sem diagnóstico e tratamento, pode levar a síndrome de PKU materna, contribuindo para o risco de aborto espontâneo, restrição do crescimento intra-útero, microcefalia, má formações cardíaca congênita e retardo mental. As gestantes portadoras de PKU podem ter vários graus na deficiência do desenvolvimento cognitivo ligado ou não a hiperatividade e convulsões (FIGUEIRÓ FILHO, 2004).

## 1 Metodologia

O presente trabalho tem como objetivo reunir informações sobre a fenilcetonúria, suas causas, sintomas, diagnóstico e tratamento. A metodologia utilizada fundamentou-se na verificação da literatura de artigos científicos publicados sobre a Fenilcetonúria materna.

## 2 Discussão

### 2.1 Gestação

Mulheres em idade fértil, portadoras de fenilcetonúria, necessitam orientações quanto ao uso de anticoncepcionais e sobre uma possível gravidez. A dieta deve ser livre de FAL, definida antes mesmo de a gravidez ocorrer, com a finalidade de evitar alteração no desenvolvimento embrionário por FAL ou síndrome da Fenilcetonúria materna (MATTOS, 2014).

A placenta procede para a passagem de nutrientes da mãe para o feto e eliminação de metabolitos fetais, agindo como uma bomba de gradiente para a grande parte de aminoácidos. Entretanto, a FAL disputa com outros aminoácidos e tirosina, que passam pela barreira placentária, contribuindo para elevação das concentrações danosas de FAL no cérebro fetal e os déficits de tirosina e os outros aminoácidos indispensáveis para seu desenvolvimento, que predispõe ao surgimento de malformações no feto (FUMERO, 2003).

O sistema hepático fetal não consegue metabolizar a FAL, ocorrendo a hiperfenilalaninemia, prejudicial ao feto, principalmente em relação ao cérebro, no qual há alterações na mielinização, na síntese protéica cerebral e na produção de neurotransmissores (FIGUEIRÓ FILHO, *et al.*, 2004).

A PKU, sendo de herança autossômica recessiva, é um prognóstico de repetição para a irmandade de 25%, para cada gestação de um casal heterozigoto (KARAM, 2004). Até hoje, foram diferenciadas mais de 500 mutações no gene responsável por essa patologia, equivalente a uma gama enorme de fenótipos e, portanto, a uma grande diversidade de manifestações clínicas e gravidade. Níveis diversos e crescentes de FAL podem acontecer (BRASIL, 2013).

Com o resultado positivo do rastreio neonatal sistemático da fenilcetonúria e da terapêutica dietética da doença tendo uma diminuição expressiva do atraso mental, levou ao aumento de mulheres com FAL a alcançar a idade fértil com Quociente de Inteligência (QI) normal ou próximo do normal. Associado ao citado potencial teratogênico da hiperfenilalaninemia durante a gravidez, caracterizado como desafio para a saúde pública, devido aos efeitos prejudiciais da fenilcetonúria materna não equilibrada nos filhos (FERREIRA, 2004).

No início da gestação, na hipótese do-feto for exposto ao excesso de FAL, potente teratogênico, sofrerá efeitos graves. Sendo a concentração de FAL maior no feto que no sangue materno, a placenta retém altas concentrações de aminoácidos, inclusive a FAL. Retardo mental irá acontecer na maior parte das crianças, algumas apresentarão malformações congênitas, como: malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, baixo peso ao nascer, e estrabismo. Entre a quinta e oitava semanas depois da última menstruação é a fase crítica para o sistema nervoso central, crânio e coração. Deste modo, caso a gestante esteja metabolicamente descontrolada antes da quinta semana de gestação, os níveis elevados de FAL atravessam pela placenta para o feto causando danos irreversíveis no seu desenvolvimento (MATTOS, 2014).

A consequência da hiperfenilalanina materna no Recém Nascido (RN) independe da condição genética da doença (apenas uma em cada 120 nascidos será fenilcetonúrico) e a regularidade de lesões fetais, é proporcional ao aumento dos níveis de FAL materno, sendo que níveis plasmáticos maiores que 14,9 mg/dl, representam um alto risco fetal (FERREIRA, 2004).

Em mulheres que desenvolveram fenilcetonúria materna exames devem ser realizados para avaliar a concentração da fenilalanina na corrente sanguínea semanalmente durante a gravidez, até que complete 12 semanas dentro dos valores ideais, e a partir de então proceder a controle a cada 15 dias (FIGUEIRÓ FILHO, *et al.*, 2004).

Entretanto, concentrações baixas de FAL, também podem ser prejudiciais, restringindo a síntese protéica no cérebro fetal (MACHADO, 2009).

## 2.2 Síndrome

A síndrome da Fenilcetonúria materna é uma doença que expõe os filhos das mães fenilcetonúricas a uma ameaça de ter anomalias congênitas graves, mesmo eles não sendo fenilcetonúricos (KARAM, 2004).

A síndrome apresenta-se ainda por um crescimento pós-natal vagaroso; aumento do tônus muscular; variação na marcha; fácies dismórfico. Enfatiza-se que podem acontecer variações fenotípicas do mesmo modo, ao fato que a FAL materna grave o feto pode livrar-se de danos irreversíveis. O diagnóstico é confirmado quando acomete um nível aumentado de fenilalanina plasmática na mãe (MESQUITA, 2004).

De acordo com Waitzberg (2000), a manifestação mais crítica é o retardo mental, que o paciente perde em média, cinco unidades do QI, atrasando o tratamento da doença. Outros desequilíbrios são o odor “de rato” na pele, cabelos e urina, por razão do acúmulo de fenilacetato e a propensão a hipopigmentação e eczema, concluem o quadro clínico (MONTEIRO, 2006).

## 2.3 Triagem

A triagem neonatal no Brasil iniciou em 1976, com o avanço do projeto de triagem para FNC em recém nascidos, pelo professor Benjamin Schmidt. O Ministério da Saúde divulgou a Portaria nº 822 em 2001, que iniciou, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), com a finalidade de acolher todos os recém nascidos no país. O programa ficou responsável pela detecção, confirmação, diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos eventos suspeitos de quatro patologias que incluem a FNC. Os serviços de Referência em Triagem Neonatal efetuam a triagem da FNC com início da dosagem quantitativa da FAL sanguínea, em pelo menos duas amostras em laboratórios diferentes para diagnóstico confirmatório (NUNES, 2013).

## 2.4 Laboratório

Os métodos laboratoriais que são usados para triagem e diagnóstico diferem de um local para outro. Os métodos qualitativos (semiquantitativos) são: o Teste de Guthrie, conhecido como o teste do pezinho e a cromatografia de aminoácidos em camada delgada, a qual permite diferenciar a elevação de fenilalanina e aminoácidos, proporcionando o diagnóstico de outros distúrbios metabólicos. Dentre os métodos quantitativos estão à espectrometria de massa *in tandem* (MS/MS) e a análise fluorimétrica, que tem a vantagem de serem mais sensíveis e específicas (KARAM, 2004).

A MS/MS é um procedimento em que dois espectrômetros de massa são dispostos em seqüência e desprendidos por uma câmara de colisão. O sangue colhido em papel-filtro é separado e ionizado por eletro spray. Os íons são afastados por uma carga no primeiro espectrômetro, escolhidos por um programa de computador e vão para a câmara de colisão, sendo fracionados. Os fragmentos vão para o segundo espectrômetro, onde são analisados e identificados conforme sua massa. Esta análise é rápida, cerca de 2 minutos, podendo ser identificadas mais de 40 doenças metabólicas de uma única amostra. Podem ocorrer falso-positivos na triagem por MS/MS, algumas causas são: prematuridade, nutrição parenteral, uso de antibióticos e falso-negativos pode acontecer

dependendo da idade em que a amostra foi coletada, porque os analitos apresentam discrepância no perfil pós-natal (LEÃO, 2008).

Para o teste do pezinho (Figura 1), o sangue do RN é colocado em um papel filtro, após a dissolução, a amostra é submetida ao método de análise (Wallac's Kit Neonatal para Fenilalanina, da Perkin Elmer), o qual se fundamenta na intensificação da fluorescência da reação de fenilalanina-ninhidrina, gerada pelo dipeptídeo L-leucil-L-alanina, sendo a fluorescência proporcional a concentração de FAL na amostra. A reação acontece em pH perto de 6,0 e mostra a linearidade entre 0,2 a 16mg/dl. O exame é obrigatório em todo o país, mencionado no Estatuto da Criança e do Adolescente, inciso III do Artigo 10 da Lei nº 8069, de 13/07/1990 (MONTEIRO, 2006).



FIGURA 1 – Coleta de sangue para a realização do teste o qual é obrigatório em todo o território brasileiro.  
 FONTE: <http://www.indatir.org.br/p/pezinho.html> (Acesso em 31/08/2016)

Os níveis de FAL estão controlados quando inferior a 6 mg/dl antes e durante a gestação. O monitoramento dos níveis séricos da FAL na gravidez é recomendado que seja feito duas vezes por semana (MACHADO, 2009).

## 2.5 Tratamento

O tratamento baseia-se, na dieta restrita em fenilalanina, como os fatores principais no tratamento desta doença, tendo necessidade de suplementação com fórmulas específicas a base de aminoácidos isenta de fenilalanina, evitando reações tóxicas ao feto (HAACK, 2012). Somente 10% do consumo de proteínas podem ser amparados com frutas e legumes (FUMERO, 2003).

O suplemento de substituto protéico abrange aminoácidos livre de fenilalanina, contendo minerais, vitaminas e outros nutrientes, ou um hidrolisado que envolva pouca quantidade de

fenilalanina, sendo acertado para cada faixa etária e para cada indivíduo, para que a FAL e seus metabolitos não atinjam níveis tóxicos. As despesas com a suplementação a dos alimentos como massas, bolachas e farinhas são compartilhadas pelo Estado (MACHADO, 2009).

Os alimentos liberados para serem consumidos, são os que contem baixos teores de FAL: Frutas, com exceção de figos secos, vegetais, gorduras. Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerantes sem aspartame. Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geléias de frutas, tapioca, sagu. Os alimentos que contem altos níveis de FAL que não devem ser consumidos por quem tem FNC são: todos os tipos de carne, peixe, ovos, nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, grãos, cereais, leites e derivados, pão, chocolate, achocolatados, aspartame. A dieta deve ser mantida por toda a vida (MONTEIRO, 2006).

A FNC é uma doença genética em que o retardo mental poderá ser prevenido sendo diagnosticado e tratado precocemente (BRASIL, 2014).

O tamanho do feto esta relacionado com a contribuição energética, vitamínica e protéica vindo da dieta, também o controle dos níveis da fenilalanina plasmática materna e com o aumento do peso (MACHADO, 2009).

O cuidado com a dieta por toda a vida é preocupante, pois a doença é crônica. Pesquisas confirmaram que o descontrole e falta de continuidade da dieta na fase da adolescência e adulta ocasionará conseqüências lamentáveis, o sujeito pode ter perda no rendimento escolar e profissional. A complexidade na manutenção do padrão de fenilalanina também tem explicações genéticas. Tem crianças que, mesmo com diagnostico e tratamento precoce, com controle de dieta, os níveis de fenilalanina no plasma não conseguem manter os níveis recomendados (LAMONICA, 2015).

Sem disciplina ou um desajuste das orientações nutricionais, no tratamento, pode causar um desequilíbrio nutricional. Os fenilcetonuricos podem ser classificados como grupo de risco a alterações metabólicas e a um aumento de peso, devido a restrição de proteínas beneficiar o consumo de alimentos abundante em carboidratos simples e lipídeos (KANUFRE, 2015)

Ajustar a dieta e não ter efeitos adversos da diminuição da ingestão de nutrientes é uma batalha aos nutricionistas e a equipe de saúde que segue os pacientes fenilcetonúricos, a família do fenilcetonurico deve ter atenção na importância da terapia nutricional e que por toda a vida terá que continuar o tratamento ( SANTOS, 2013).

Com o diagnóstico da PKU, mesmo tendo a possibilidade de amamentação, é recomendada a interrupção do aleitamento materno, devido a dificuldade na mamada, de calcular a ingestão de fenilalanina, podendo ocorrer alterações nos níveis sanguíneos elevando-se acima do permitido (ROSA, 2014).

Segundo Saikissian e Gaméz (2005), atualmente há tratamentos optativos, por exemplo, a administração de tetra- hidrobiopterina (BH4) ou a terapêutica de substituição enzimática com fenilalanina amônia liase recombinante (PAL) tem sido sugerida para a FAL, estando ainda em experiência. Essa enzima modifica PHE e seus metabolitos não tóxicos, como acido transcinamico sendo o teste terapêutico em uso supositório de tratamento com grande importância, a utilização

podendo ser oral ou subcutânea, porém seu uso prolongado tem levado a uma resposta imune. Sendo ainda estudada para diminuir seu efeito. No Brasil, o grande obstáculo no alcance dos dados de prevalência é a falta de informações centralizadas (FRANÇA, 2016).

## Conclusão

Com a introdução do teste do pezinho, que rastreia a fenilcetonúria, houve possibilidade de diagnóstico precoce da doença, antes de surgirem os sintomas, evitando assim, que portadores de fenilcetonúria cresçam sem acompanhamento e tratamento.

Para as mulheres que chegam à idade fértil e engravidam, devem estar cientes que devem manter uma dieta restrita para que os níveis de FAL se mantenham adequados para não causar danos a saúde do bebê, sendo importante controlar a ingestão do aminoácido fenilalanina presente, em alimentos como: peixe, ovos, carnes, leite, grãos.

O acompanhamento e monitoramento dos níveis de FAL sanguínea e dieta são indispensáveis para a prevenção de deficiência mental.

A realidade de hoje para tratamento é a manutenção dos níveis de fenilalanina através da dieta restrita. Espera-se encontrar novos tratamentos que sejam eficientes, que venha oferecer melhor qualidade de vida para os portadores da doença.

## Abstract

Phenylketonuria is a metabolic disease caused by a mutation in a chromosome 12 gene, which encodes phenylalanine hydroxylase, which is responsible for transforming the amino acid phenylalanine into tyrosine, which is transformed into brain-functioning substances such as neurotransmitters (dopamine and noradalin). Maternal phenylketonuria syndrome (PKU) is a pathology that compromises the embryo or fetus of affected mothers with poorly controlled PKU. Phenylalanine crosses the placenta and reaches the child in an unbalanced manner. High concentrations may be toxic and the baby may manifest: microcephaly, mental retardation, low birth weight and cardiac malformations. Pregnancy should be planned and diet should be cautious months before conception. Phenylalanine levels need to be evaluated laboratorially throughout pregnancy. It is of great importance that the test of the foot be performed at the birth of the newborn. After being diagnosed, the phenylketonuricos need to initiate immediate treatment, which is the restriction of phenylalanine and proteins, being indispensable, and can last a lifetime. The lack of control or abandonment of the diet leads to regrettable consequences, which can cause a nutritional imbalance. New treatments are being studied.

**Keywords:** Phenylketonuria. Maternal phenylketonuria syndrome. Diet.

## Referências

BERCOVICH D.; ELIMELECH A.; ZLOGOGORA J; ET AL. *Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene*. J Hum Genet.53:407-18.2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013. Protocolo clínica e diretrizes: Fenilcetonúria. *Diário Oficial*. Nº 228 – DOU – 25/11/13 – seção 1 – p.61. São Paulo. 2013.

FERREIRA, M. C.; SILVA, C.; SISTELO, C.; PONTES, M. Microcefalia no RN e Fenilcetonúria Materna- Caso clínico. *Acta Pedias: Port.*, 2004; N° 5/6; Vol. 35: 503-505. Portugal, 2004.

FIGUEIRÓ FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFONTE, F. R. A.; SOUZA JUNIOR, V. G. Fenilcetonúria materna: relato de caso. *RBGO 26 (10):813-817*. Campo Grande: UFMGS. 2004

FRANÇA, A. A. P.; TAVARES, A. P.; MACHADO, C. R.; OLIVEIRA, D. N. N.; ROCHA, I. C.; PERES, J. M. Defeitos congênitos por fatores genéticos. *Revista Científica Fagoc Saúde- Volume I. p 41-53. 2016*.

FUMERO, R. A. Síndrome de fenilcetonúria materna. *Rev Cubana Obstet Gineco*, v. 29, n.3.p 10-29. Ciudad de la Habana sep.-dic. Cuba. 2003

HAACK, A.; SANTOS, M.P. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. *Com. Ciências Saúde. 2012; 23 (4): 263-270*. Brasília. 2013

KANUFRE, V.C.; SOARES, R.D.L.; ALVES, M.R.A.; AGUIAR, M.J.B.; STARLING, A.L.P; NORTON,R.C. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes com fenilcetonúria. *Jornal de Pediatria*, vol. 91, num. 1,PP 98-103. Porto Alegre. 2015.

KARAM, S. M. Avaliação epidemiológica da triagem neonatal para fenilcetonúria no Rio Grande do Sul- 1986 a 2003- Um estudo de coorte UFRGS. *Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas: Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2004*

LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S80-90: Neonatal screening. Rio de Janeiro. 2008.

MACHADO, J. I. O. Fenilcetonúria e suas variantes: Revisão bibliográfica. Monografia apresentada a Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau em análises clínicas e Saúde Pública. Porto. 2008.

MATTOS B.A; SCHWARTZ I.V.D; COSTA A. F.,ET AL. BRASIL. Ministério da saúde. Portaria SAS/MS nº 712. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Fenilcetonúria*.p 363 a 372. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-fenilcetonuria-livro-2013.pdf>. Dezembro. 2014.

MESQUITA, S.; CRISÓSTOMO, A.; SARAIVA J. Hiperfenilalaninemia materna- causa de microcefalia e atraso do desenvolvimento de uma criança. *nasc e crescer revista do hospital de criança Maria pia*, volXIII nº2. 2004

MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev. Saúde Pública*, 34 (1): 86-96, 2000 [www.fsp.usp.br/rsp](http://www.fsp.usp.br/rsp). São Paulo. 1999.

MONTEIRO, L. T. B.; CANDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev. Nutr., Campinas*, 19(3): 381 – 387, maio/ jun., 2006.

NUNES, A. K. C.; WACHHOLZ, R. G.; ROVER, M. R. M.; SOUZA, L. C. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57/5. UFSC. Florianópolis. 2013. SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013.

ROSA, R. R. P. A. Fenilcetonúria: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica da Farmácia. ISSN1808-0804 Vol. XI (4),p 27-47*. Teresina. 2014.

THOMPSON & THOMPSON, Nussbaum R.L.; McInnes R.R.; Huntington FW. *7 Genética Médica*. 7º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.