



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CAMPUS ZÉ DOCA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA

VITOR MANUEL PINTO COSTA

**CASOS DE SÍNDROME DO X FRÁGIL NO BRASIL: levantamento de dados no
SINASC durante os anos de 2002 a 2022 e busca na literatura.**

ZÉ DOCA – MA

2024

Vitor Manuel Pinto Costa

CASOS DE SÍNDROME DO X FRÁGIL NO BRASIL: levantamento de dados no SINASC durante os anos de 2002 a 2022 e busca na literatura.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual do Maranhão para o grau de licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

ZÉ DOCA – MA

2024



Uema
CAMPUS ZÉ DOCA

VITOR MANUEL PINTO COSTA

**CASOS DE SÍNDROME DO X FRÁGIL NO BRASIL: levantamento de dados no
SINASC durante os anos de 2002 a 2022 e busca na literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Direção do Curso de Ciências Biológicas
Licenciatura, da Universidade Estadual do
Maranhão, Campus Zé Doca como parte dos
requisitos à obtenção do grau de Licenciado em
Ciências Biológicas.

Data de Aprovação: 06/08/2024

BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente



JAQUELINE DINIZ PINHO
Data: 06/08/2024 11:16:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Dra. Jaqueline Diniz Pinho- UEMA Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente



RAKEL GOMES MENDONÇA
Data: 07/08/2024 18:12:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Esp. Rakel Gomes Mendonça – UEMA Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente



WESLIANY EVERTON DUARTE
Data: 06/08/2024 11:26:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª. Me. Wesliany Everton Duarte – Faculdade Pitágoras, Bacabal

ZÉ DOCA – MA
2024

Costa, Vitor Manuel Pinto

Casos de síndrome do x frágil no Brasil: levantamento de dados no SINASC durante os anos de 2002 a 2022 e busca na literatura. / Vitor Manuel Pinto Costa. – Zé Doca, MA, 2024.

29 f

Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual do Maranhão, Campus Zé Doca, 2024.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

1.Doença Genética. 2.Hereditariedade. 3.Síndrome Genética. 4.Pré – Mutação. I.Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao nosso grande Deus, que nos concedeu grandes bênçãos de conseguir concluir este trabalho, sempre me ajudando a conquistar grandes objetivos.

Agradeço bastante aos meus pais que sempre me apoiaram nos meus estudos e me incentivaram no mesmo.

Agradeço também a minha namorada que sempre me incentivou e sempre esteve torcendo por mim, não me deixando desacreditar que poderia concluir meu objetivo.

E também a meus antigos professores que sempre me incentivaram a chegar onde consegui chegar hoje.

Quero agradecer em especial a minha orientadora, Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho que me ajudou demais durante todo esse meu trajeto neste trabalho, sempre esteve disposta a me auxiliar no que eu precisasse.

RESUMO

A Síndrome do X Frágil (SXF) é uma condição genética rara, é reconhecida como a principal causa hereditária de retardo mental e a segunda causa genética mais comum de deficiência mental, ela afeta indivíduos de todos os grupos étnicos e raças, embora sua prevalência seja baixa. Existe uma ausência de informações quanto a esta síndrome o que dificulta o conhecimento. Devido a isto, o objetivo deste estudo foi conhecer a frequência de casos de pacientes com SXF no Brasil dos anos de 2002 à 2022, assim como realizar um levantamento sobre a síndrome na literatura. As pesquisas feitas por meio do Portal de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas do Ministério da Saúde do Brasil, os dados obtidos foram coletados de acordo com o seguintes tópicos: faixa etária materna, escolaridade da mãe, estado civil da mãe, localidade, local de nascimento, raça/cor, sexo da criança, tipos de gravidez, e mês de início da gestação. Além disso, foi feita uma busca na literatura dos casos registrados durante os anos de 2002 a 2022. Foram registrados seis casos durante os anos selecionados, 3 desses casos tiveram ocorrência na Bahia, o qual foi o estado de maior ocorrência, foram 4 pacientes diagnosticados do sexo masculino, onde 3 desses pacientes nasceram com suas mães na faixa - etária dos 30 a 34 anos de idade. Na busca na literatura, foi possível observar 3 pacientes do sexo masculino com o diagnóstico, e apenas 1 do sexo feminino, todos apresentando características clínicas da síndrome. Portanto, é de grande importância existir um aconselhamento genético para prevenção e até mesmo um melhor tratamento caso alguém acabe sendo diagnosticado com a síndrome.

Palavras-chave: Doença Genética, Hereditariedade, Síndrome Genética, Pré – Mutação.

ABSTRACT

The Fragile X Syndrome (FXS) is a rare genetic condition recognized as the leading hereditary cause of mental retardation and the second most common genetic cause of intellectual disability. It affects individuals of all ethnic groups and races, though its prevalence is low. There is a lack of information about this syndrome, which hinders understanding. Therefore, the aim of this study was to determine the frequency of FXS cases in Brazil from 2002 to 2022, as well as to conduct a review of the syndrome in the literature. Research was conducted using data from the Brazilian Ministry of Health's Portal for Monitoring Congenital Malformations, Deformities, and Chromosomal Anomalies. The collected data included maternal age range, mother's education level, mother's marital status, locality, birthplace, race/ethnicity, child's sex, types of pregnancy, and month of gestation onset. Additionally, a literature search was conducted on cases reported from 2002 to 2022. Six cases were recorded during the selected years, with 3 of these cases occurring in Bahia, the state with the highest incidence. Four cases were male, and 3 of these patients were born to mothers aged 30-34 years. Therefore, genetic counseling is of great importance for prevention and potentially improving treatment outcomes for individuals diagnosed with the syndrome.

Keywords: Genetic Disease, Heredity, Genetic Syndrome, Pre-mutation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil, por ano de ocorrência.....	18
Gráfico 2 – Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil segundo estado de origem.....	19
Gráfico 3 – Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil por sexo.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização das mães dos pacientes com a Síndrome do X Frágil, quanto ao número de casos por grupo etário da mãe, e os tipos de partos durante os anos de 2002 à 2022..... 20

Tabela 2 – Descrição literária dos números de casos da Síndrome do X Frágil no Brasil nos anos de 2002 a 2022..... 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SXF - Síndrome do X Frágil.

CGG - Citosina; Guanina; Guanina.

IOP - Insuficiência Ovariana Prematura.

DI - Deficiência Intelectual.

QI - Quociente de inteligência.

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase.

SB - Southern Blotting.

MLPA - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

CID - Classificação Internacional de Doenças.

CNS - Conselho Nacional de Saúde.

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.

DNA - Ácido Desoxirribonucleico.

FMR1 - Fragile X Mental Retardation Gene 1.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DA DOENÇA	14
3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA	14
3.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	15
4. METODOLOGIA	17
4.1. Busca dos dados Epidemiológicos	17
4.2. Busca dos dados da Literatura	18
4.3. Aspectos Éticos	18
5. RESULTADOS	18
5.1. Dados Epidemiológicos	18
5.2. Dados da literatura	21
6. DISCUSSÃO	22
7. CONCLUSÃO	24
8. REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do X Frágil (SXF) foi descrita inicialmente por Martin e Bell, em 1943, os quais observaram a presença de atraso mental em 11 crianças do sexo masculino, em duas gerações de uma família (Modesto *et al.*, 1997).

A SXF é reconhecida como a principal causa hereditária de retardo mental e a segunda causa genética mais comum de deficiência mental. Ela afeta indivíduos de todos os grupos étnicos e raças, embora sua prevalência seja baixa. Estima-se que a incidência seja de aproximadamente um caso em cada 1000 crianças nascidas vivas do sexo masculino e um caso em cada 2000 crianças nascidas do sexo feminino (Amaral *et al.*, 2017). Esta síndrome atinge aproximadamente 1 em cada 3.600 homens e 1 em cada 6.000 mulheres, conforme destacado nas pesquisas conduzidas por (Crawford *et al.*, 2001; Crawford *et al.*, 2002).

A base molecular da SXF foi identificada nos anos 90 e envolve uma mutação caracterizada pela expansão instável de uma repetição de CGG localizada na extremidade 5' do gene *FMR1* (fragile x mental retardation gene 1). Indivíduos sem a condição, normalmente têm de 6 a 54 repetições (alelo normal), enquanto aqueles afetados possuem mais de 200 repetições (alelo expandido ou mutação completa). Algumas pessoas aparentemente normais, do ponto de vista clínico, podem carregar alelos de tamanho intermediário (alelos pré-expandidos ou pré-mutação) (Steiner *et al.*, 2005).

Estudos familiares podem identificar mulheres com alelos pré-mutados, alertando-as sobre o risco aumentado de ter filhos com SXF e de desenvolverem Insuficiência Ovariana Prematura (IOP), permitindo a oferta de diagnóstico pré-natal em gestações futuras (Vitorino *et al.*, 2013).

A apresentação clínica da SXF varia de acordo com o sexo. Os homens geralmente apresentam formas mais graves da condição, enquanto as mulheres tendem a ter um fenótipo menos grave devido à ativação compensatória do cromossomo X não afetado. Portanto, apenas cerca de 25 a 30% das mulheres com SXF têm Deficiência Intelectual (DI), embora 30% tenham um QI limítrofe. Aquelas com um QI normal frequentemente enfrentam desafios emocionais e dificuldades de aprendizagem (Thurman *et al.*, 2014).

As manifestações clínicas da síndrome, como problemas no desenvolvimento da fala e da linguagem, costumam surgir por volta do segundo ano de vida. Crianças com SXF podem apresentar distúrbio de déficit de atenção com ansiedade, comportamento hiperativo e dificuldade em se concentrar em tarefas específicas. Além disso, cerca de um terço dos

indivíduos com a síndrome apresenta características do espectro autista que afetam a comunicação e a interação social. Convulsões ocorrem em aproximadamente 15% dos homens e 5% das mulheres afetadas (Usnih, 2019).

Embora a SXF não tenha cura, seus sintomas podem ser controlados. A expectativa de vida das pessoas com a síndrome é semelhante à da população em geral (Acscxf, 2013). O tratamento é multidisciplinar e envolve médicos, principalmente neuropediatras e geneticistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e pedagogos, que trabalham juntos para desenvolver o potencial dos indivíduos com SXF. Em muitos casos, o tratamento medicamentoso pode ser utilizado para reduzir a ansiedade e/ou agressividade, melhorar a concentração e regular a função dos neurotransmissores (Carmo *et al.*, 2022).

A falta de informação dessa síndrome e o alto custo para diagnosticá-la tornam difícil o conhecimento da prevalência da Síndrome do X-Frágil no Brasil. O país dispõe de poucos estudos, nos quais existe uma frequência estimada em 8% dos homens e 4% das mulheres com deficiência mental sejam portadores da síndrome (Mingroni-Neto RC *et al.*, 1990).

A síndrome é considerada a de maior importância para homens com deficiência intelectual no Brasil, mas ainda não há dados epidemiológicos confiáveis em relação à distribuição desta e de outras doenças genéticas, embora os indicadores nacionais de saúde tenham melhorado nas últimas décadas (Pinto *et al.*, 2014). O diagnóstico da SXF é de vital importância para um aconselhamento genético adequado. Este processo permite oferecer aos pacientes e suas famílias informações sobre a natureza, herança e implicações das doenças genéticas, permitindo-os tomar decisões pessoais mais informadas (Costa, 2019).

Diante do exposto, conhecer o número de casos de SXF no Brasil permite estimar a sua prevalência na população. Além disso, é fundamental para promover o diagnóstico precoce, possibilitando intervenções adequadas desde os primeiros anos de vida, o que pode melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos indivíduos afetados. Devido a isso o objetivo deste trabalho é de conhecer a frequência dos casos de pacientes infectados pela Síndrome do X Frágil no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Conhecer a frequência de casos de pacientes com Síndrome do X Frágil no Brasil dos anos de 2002 à 2022 e realizar uma revisão na literatura.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar os pacientes com Síndrome do X Frágil, quanto às variáveis faixa etária materna, escolaridade da mãe, estado civil da mãe, localidade, local de nascimento, raça/cor e sexo da criança, tipos de gravidez, e mês de início da gestação.
- Conhecer a distribuição de casos nas diferentes regiões do Brasil.
- Fazer uma descrição da literatura sobre os relatos de casos que ocorreram no Brasil, durante os anos de 2002 a 2022, quanto aos tipos de alterações genéticas presentes neste tipo de síndrome.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DA DOENÇA

A Síndrome do X Frágil (SXF) é uma condição genética hereditária, cuja investigação teve início em 1969 com os estudos pioneiros de Herbert Lubs. Lubs identificou a alteração genética em uma família com dois irmãos que apresentavam retardo mental. No final da década de 1970, Grant Sutherland denominou essa condição de Síndrome do X Frágil, embora as primeiras publicações científicas sobre o assunto tenham surgido mais tarde, no final dos anos 70 (Frágil *et al.*, 2006).

Esta patologia, trata-se da ampliação polimórfica de um códon CGG na região 5' não traduzida deste gene. Em condições normais, esse códon é repetido entre 5 e 44 vezes, com uma média de 29 a 30 repetições na população em geral. Quando o número de repetições varia entre 55 e 199 é denominado pré-mutação. Um aumento no número de repetições resulta na metilação das ilhas CGG que se estendem até a região promotora, levando a diferentes graus de silenciamento do gene. A mutação completa ocorre quando o número de repetições ultrapassa 200, sendo responsável pelo fenótipo característico da SXF (Cláudio *et al.*, 2017).

A transmissão dessa condição genética não segue o modelo mendeliano tradicional; sua manifestação está vinculada à quantidade de repetições CGG no gene *FMRI* (Verkerk *et al.*, 1991). A SXF segue um padrão de herança dominante ligado ao cromossomo X com penetrância incompleta. A penetrância é de aproximadamente 80% nos homens e cerca de 30% nas mulheres (Silva, 2004). Estima-se que a SXF afete aproximadamente 1 em cada 2.500 a 5.000 homens e 1 em cada 4.000 a 6.000 mulheres no mundo (Bagni *et al.*, 2012).

3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA

Ao nascimento, alguns indivíduos portadores da SXF podem exibir certas características físicas distintivas. Geralmente, apresentam a cabeça de tamanho maior e um peso ligeiramente aumentado. A pele costuma ser aveludada e extremamente macia, enquanto as mãos e os pés tendem a ser mais robustos. Em cerca de 22% dos casos, é possível observar uma prega palmar única nas mãos. A face é caracteristicamente pequena, longa e centralmente inchada, com fendas palpebrais estreitas e orelhas proeminentes e displásicas. É importante ressaltar que essas características são sutis e podem passar despercebidas (Gómez *et al.*, 2007).

Além dos sinais clínicos supracitados, os pacientes com a SXF, podem apresentar algumas características físicas, como: macroorquidismo em homens após a puberdade, rosto alongado e estreito, orelhas largas, prognatismo, testa proeminente, hiperextensibilidade dos dedos, e pés achatados estão presentes na maioria dos homens afetados e, em aproximadamente metade das mulheres afetadas. Esses traços físicos tornam-se mais pronunciados ao longo dos anos (Usnih, 2019).

Em relação à saúde bucal, frequentemente estes pacientes apresentam várias anormalidades, incluindo um palato estreito e profundo, prognatismo mandibular, macroglossia (língua grande), má higiene bucal, hipoplasia do esmalte dentário, má oclusão, acúmulo de biofilme e/ou cáries, cálculos dentários e gengivite. Vale ressaltar que a deficiência intelectual, muitas vezes associada a traços de autismo, hiperatividade e agressividade, pode tornar o tratamento odontológico desses pacientes desafiador, necessitando assim de uma abordagem multidisciplinar (Melo *et al.*, 2015).

A característica primordial que suscita a primeira suspeita de SXF em homens afetados é a presença de deficiência intelectual, que compromete suas funções cognitivas e adaptativas, limitando sua capacidade de aprendizado, mobilidade e comunicação (Maes *et al.*, 2000).

3.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Atualmente, o teste de escolha para o diagnóstico da SXF conforme as diretrizes do American College of Medical Genetics são os testes moleculares do DNA, o teste de Southern blot e a reação em cadeia da polimerase (PCR), ou ainda pela técnica citogenética (Batista, 2008). Como forma de orientar o diagnóstico da SXF, a literatura recomenda a presença de seis características em indivíduos, para assim ser necessária a necessidade da realização de testes mais específicos para diagnóstico desta síndrome (Sollitto *et al.*, 2012).

O exame para diagnóstico da SXF é um dos mais solicitados entre os testes de pesquisa de doenças genéticas (Maddalena *et al.*, 2001). A análise de PCR utiliza primers flanqueadores para amplificar um fragmento de DNA que abrange a região de repetição. Assim, os tamanhos dos produtos de PCR são indicativos do número aproximado de repetições presentes em cada alelo do indivíduo que está sendo testado (Sherman *et al.*, 2005). A PCR é bastante importante pela sua precisão, permitindo a identificação de repetições que já estão expandidas, caracterizando a pré-mutação, isso é crucial, já que as repetições expandidas apresentam o risco de evoluir para uma mutação completa nas gerações futuras e, conseqüentemente, desencadeando todos os sintomas relacionados à SXF. No entanto, por ser um teste muito sensível, é imperativo realizar os procedimentos com extremo cuidado para prevenir contaminações cruzadas e garantir a confiabilidade dos resultados (Filipovic-Sadic *et al.*, 2010).

A análise citogenética, por sua vez, consiste no estudo numérico e morfológico de cromossomos metafásicos e foi o primeiro método laboratorial de diagnóstico descrito para a SXF (Lubs, 1969; Jacky *et al.*, 1991; Amancio, 2013).

Dado que há várias técnicas disponíveis, cada uma com suas vantagens e desvantagens, a escolha entre elas deve ser baseada nas características clínicas específicas de cada paciente e em seu histórico familiar (Stegani, 2011). Anteriormente, a combinação de PCR com Southern Blotting era considerada o padrão-ouro para o diagnóstico. No entanto, nos dias atuais, a PCR em conjunto com eletroforese capilar em sequenciador tem sido adotada nos laboratórios de referência (Saul; Tarleton, 2019).

O Southern Blotting (SB) é o método utilizado para a identificação da mutação completa e da pré-mutação, proporcionando insights sobre o estado de metilação do gene. O diagnóstico por meio da técnica de SB é confiável tanto para pacientes do sexo feminino quanto masculino, permitindo a visualização direta do tamanho das sequências repetitivas em indivíduos normais e pré-mutados. Contudo, o SB não é capaz de determinar de maneira precisa sequências repetitivas de tamanho pequeno, o que se torna relevante quando é necessário distinguir entre sequências normais e pré-mutadas (Rosales-Reynoso *et al.*, 2009).

Dentre as técnicas empregadas na detecção da SXF, a abordagem de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) tem se destacado como altamente promissora. Este método, sensível e rápido, visa a quantificação relativa do número de cópias de mais de 50 sequências de ácidos nucleicos em um único experimento. A MLPA é capaz de identificar deleções e duplicações em vários genes, além de detectar mutações pontuais conhecidas (Uehara, 2010).

Iniciar o tratamento o mais precocemente possível é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Sastre *et al.*, 2015). Identificar indivíduos afetados é crucial para o aconselhamento genético familiar, especialmente para membros em risco de portar a pré-mutação. Isso possibilita a implementação de medidas de prevenção secundária, como o diagnóstico pré-natal, resultando na redução do risco de recorrência e, por conseguinte, na diminuição dos custos institucionais associados à saúde pública (Bhogal; Jongens, 2010).

Dado o impacto significativo da SXF no comportamento, intervenções terapêuticas voltadas para o tratamento desses sintomas podem ser extremamente benéficas para os indivíduos afetados. Além de abordagens terapêuticas, medicamentos também podem ser empregados para tratar sintomas específicos, tais como hiperatividade, ansiedade, comportamento obsessivo-compulsivo e agressividade (Fraxarf, 2019; Fraxarf, 2019; Upmc, 2019).

Parte essencial da terapia de apoio para indivíduos com SXF envolve a prestação de aconselhamento e treinamento aos pais. Durante esse processo, os pais recebem orientações sobre informações relacionadas à condição da criança, têm a oportunidade de se conectar com outros grupos de apoio e podem acessar serviços terapêuticos específicos disponíveis para eles (Jalnapurkar; Cochran; Frazier, 2019).

4. METODOLOGIA

4.1. Busca dos dados Epidemiológicos

Esta pesquisa se configura como um estudo retrospectivo, descritivo, dos nascidos vivos com SXF ocorridos entre os anos de 2002 a 2022. As informações pertinentes para a elaboração deste estudo foram retiradas do Portal de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas (D180 e Q00-Q99) do Ministério da Saúde do Brasil (<https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/anomalias-congenitas/>). Todos os dados tiveram categorização de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), foi-se limitado ao indicador “(Q-99.2) Cromossomo X Frágil”.

As variáveis analisadas foram: faixa etária materna, escolaridade da mãe, estado civil da mãe, localidade, local de nascimento, raça/cor e sexo da criança, tipos de gravidez, e mês de início da gestação, para todas estas variáveis, utilizou-se a opção todos. O estudo teve abrangência em casos de pacientes nascidos no Brasil.

Logo depois que a extração dos dados foi realizada, os dados foram organizados utilizando a ferramenta Microsoft Excel® 2010, o que facilitou o cálculo do percentual das categorias instituídas, assim os resultados foram representados por tabelas para uma melhor observação.

4.2. Busca dos dados da Literatura

A busca de dados na literatura teve início no dia 13 de Dezembro de 2023 e finalizou no dia 22 de janeiro de 2024, e teve o objetivo de descrever os tipos de alterações genéticas presentes neste tipo de síndrome, descritos nos relatos de casos oriundos do Brasil, que ocorreram durante os anos de 2002 a 2022. Além disso, foram tabuladas as informações como idade do paciente ao diagnóstico, histórico familiar, características clínicas e as referências. Foram utilizados como fontes de pesquisa para os artigos: PubMed, Science Direct e Scielo. Os descritores utilizados foram selecionados através do DeCs e MeSH. A palavra chave utilizada foi “Fragile X Syndrome”. Os artigos incluídos eram do tipo originais em português e inglês, e que tiveram como enfoque a Síndrome do X Frágil. Não foram utilizados artigos de revisão, trabalhos de conclusão de curso, dissertação, tese e resumos.

4.3. Aspectos Éticos

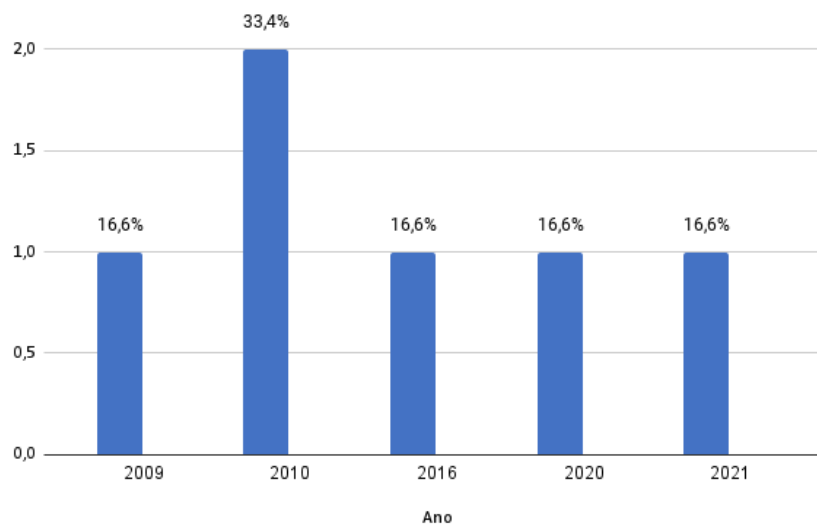
Os dados epidemiológicos apresentados nesta pesquisa se caracterizam por conta do anonimato dos indivíduos acometidos com a SXF, não incluindo informações que permitam a sua identificação. Por esta razão, apenas dados públicos secundários foram incluídos neste estudo sem qualquer identificação individual, e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa não é necessária, de acordo com Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012, de 12 de dezembro de 2012 (CNS, 2012).

5. RESULTADOS

5.1. Dados Epidemiológicos

Durante os anos de 2002 a 2022, de acordo com o Portal de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas, houve a ocorrência de seis casos de indivíduos com a SXF. O ano de 2010 foi o que apresentou o maior número de ocorrência (2/6; 33,3%), de acordo com o gráfico 1.

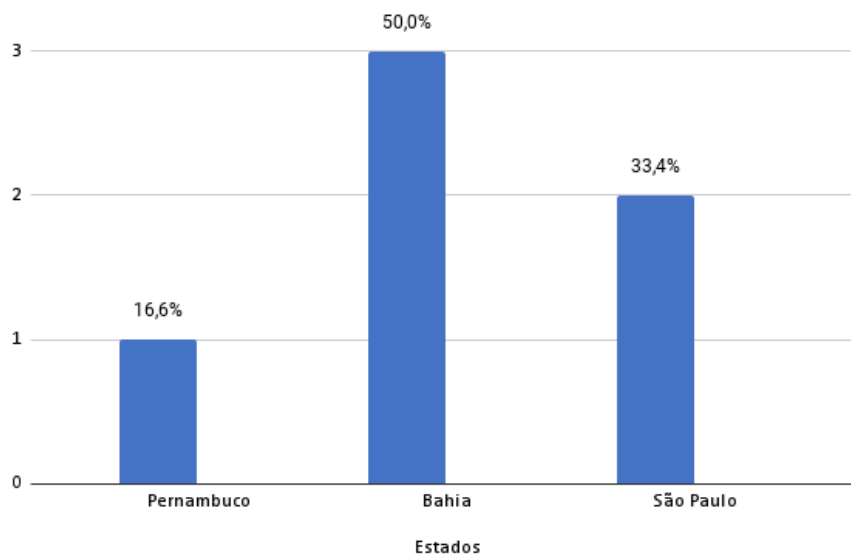
Figura 1. Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil, por ano de ocorrência.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Em relação ao estado de origem, foram identificados apenas 3 estados, Pernambuco, São Paulo e Bahia. A maioria dos pacientes diagnosticados com a SXF eram da Bahia totalizando (3/6; 50%) (Gráfico 2).

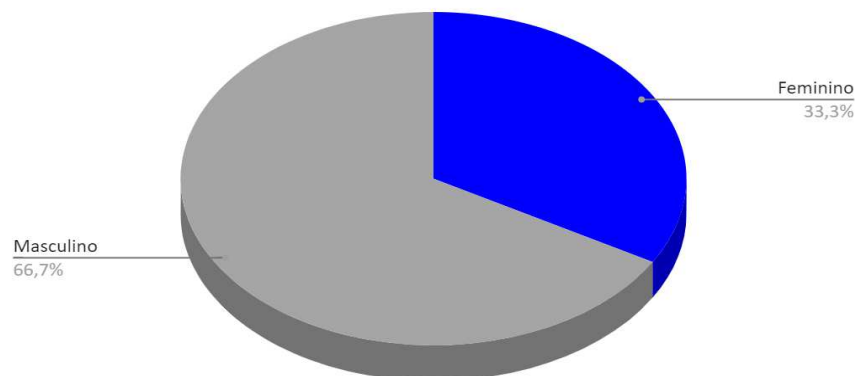
Figura 2. Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil segundo estado de origem.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

No tocante ao gênero dos pacientes houve uma maior frequência de homens (4/6; 66,7%), em relação ao gênero feminino (2/6; 33,3%) (Gráfico 3).

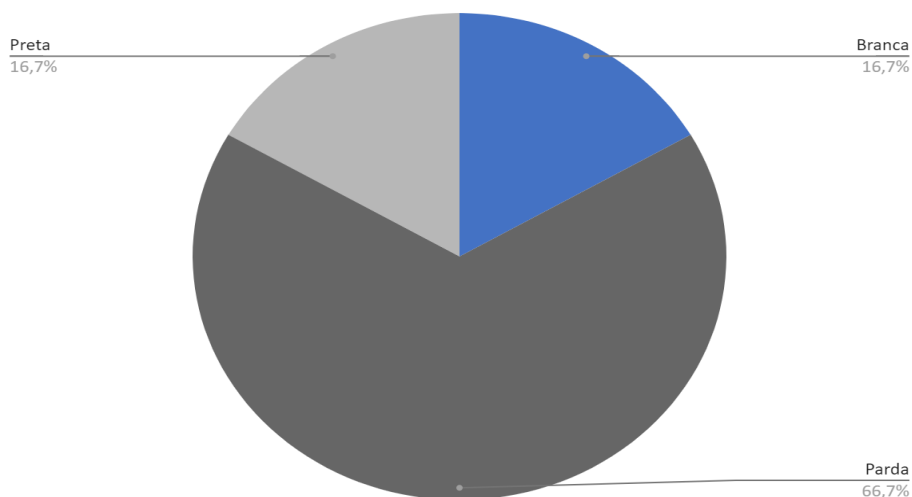
Figura 3. Número de casos de pacientes com a Síndrome do X Frágil por sexo.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

No que se refere à raça/cor dos pacientes notificados, a maioria destes eram pardos (3/6; 50%) (Gráfico 4).

Figura 4. Números de casos de pessoas com Síndrome do X Frágil por raça/cor.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Quanto ao grupo etário da mãe e ao tipo de parto pode-se observar que a metade (3/6; 50,0%) foram parto vaginal, e a maioria das mães tiveram esses partos dentro da faixa etária dos 30 a 34 anos (3,6; 50,0%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização das mães dos pacientes com a Síndrome do X Frágil, quanto ao número de casos por grupo etário da mãe, e os tipos de partos durante os anos de 2002 à 2022.

Variáveis	N	(%)
Grupo etário da mãe		
0 a 14 anos	0	0%
15 a 19 anos	1	16,6%
20 a 24 anos	1	16,7%
25 a 29 anos	1	16,7%
30 a 34 anos	3	50,0%
35 a 39 anos	0	0%
40 a mais	0	0%
Tipo de Parto		
Vaginal	3	50,0%
Cesáreo	3	50,0%

5.2. Dados da literatura

De acordo com a pesquisa realizada nas plataformas do PubMed, Scielo e ScienceDirect, foi possível encontrar 4 artigos que relatam casos de pessoas com a SXF durante os anos de 2002 a 2022, no Brasil. Foram extraídas informações como: idade do paciente ao diagnóstico, histórico familiar, caracterização genética, características clínicas (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição literária dos números de casos da Síndrome do X Frágil no Brasil nos anos de 2002 a 2022.

Idade do paciente	Caracterização genética	Histórico Familiar	Clínica	Sexo	Referências
2 Anos	Fragilidade Xq27.3	Sem histórico familiar.	Testa larga, Face triangular, Orelhas proeminentes.	Masculino	Floriani <i>et al.</i> , 2017.
15 anos	Mutação completa	Histórico familiar confirmado	Face alongada, Palato arqueado, Orelhas grandes, Macroorquidismo, Flacidez ligamentar.	Masculino	Lamônica, 2011.
77 anos	Pré-mutação	Histórico familiar confirmado	Dificuldade de marcha, Fraqueza nos membros inferiores, Tremor nos membros superiores.	Masculino	Capelli, 2010.
4 Meses de Vida	Não identificado	Não identificado	Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, Macrocefalia, Pés planos, Palato ogival, Hipotonia e Pneumonia respiratória.	Feminino	Do Amaral <i>et al.</i> , 2017.

6. DISCUSSÃO

A Síndrome do X Frágil é uma doença rara, de acordo com análises epidemiológicas, a taxa de ocorrência da Síndrome do X Frágil varia de 2 a 20 casos por 10 mil pessoas. No contexto brasileiro, a média de prevalência é estimada em 1 caso para cada 2500 indivíduos (Yonamine *et al.*, 2002).

Nesta pesquisa foram identificados, através do SINASC, apenas seis casos durante o período selecionado 2002 a 2022. É necessário ressaltar que esses números podem não refletir a realidade, os quais podem ser consequência da falta de conhecimento sobre esta patologia, a dificuldade no diagnóstico ou o acesso limitado aos testes genéticos.

Em relação à caracterização dos indivíduos, foi observado um maior quantitativo de pessoas do gênero masculino, tanto na caracterização epidemiológica, quanto nos relatos de casos da literatura. Esta maior incidência da SXF em meninos pode ser atribuída à condição sexo biológico masculino de possuir apenas um cromossomo X, o qual, se defeituoso, não tem outro cromossomo X saudável para compensar a anomalia genética, ao contrário das mulheres, que possuem dois cromossomos desse tipo (Cunha *et al.*, 2012).

Pesquisas sobre a herança do gene *FMRI* em famílias revelam que homens afetados, portadores da mutação completa, transmitem o cromossomo X com a mutação completa para suas filhas. No entanto, de maneira inesperada e ainda não completamente compreendida, o gene transmitido a elas tende a retroceder para o estado de pré-mutação. Portanto, todas as filhas de homens portadores tanto da pré-mutação quanto da mutação completa herdaram do pai a pré-mutação (Silva, 2008). Ainda mais, mulheres com SXF geralmente apresentam um quadro menos grave em comparação com aqueles do sexo masculino (Bortolotto, 2008).

Quanto à pesquisa realizada, foi possível observar que a idade no momento do diagnóstico variou de 4 meses de vida até indivíduos que receberam o diagnóstico em idade avançada. Do ponto de vista clínico, a determinação do diagnóstico é desafiadora, uma vez que as características dismórficas vinculadas à síndrome, como a face alongada, mandíbula proeminente, orelhas de grande dimensão e macroorquidismo (aumento significativo dos testículos), frequentemente apresentam-se de maneira sutil, além disso, a extensão do atraso mental pode variar consideravelmente, abrangendo desde casos leves até profundos (Pandey, 2004).

Sobre a caracterização genética foi observado um indivíduo com a pré-mutação do gene *FMRI* e outro com a mutação completa. Em portadores do alelo de mutação completa, é

observada a presença de um número variável de células onde não ocorre metilação, assegurando a expressão gênica em diferentes níveis e influenciando o fenótipo (Tassone *et al.*, 1999). Para que a síndrome se manifeste, a expansão deve incluir mais de 200 repetições de CGG e exibir uma hipermetilação na ilha CpG, resultando no silenciamento do gene *FMR1* e na ausência da proteína FMRP, levando à condição denominada como mutação completa (Van Esch, 2006). A probabilidade de ocorrer uma expansão para a mutação completa quase atinge 100% em mães que possuem mais de 90 repetições CGG (Nolin *et al.*, 2015).

As mutações completas do gene *FMR1* têm origem nos alelos pré-mutados, que são instáveis meioticamente e podem acabar se expandindo significativamente para se tornarem mutações completas. Essa transição dos alelos pré-mutados para os mutados está positivamente relacionada com a transmissão através da linha germinal feminina, onde os alelos pré-mutados podem se expandir para formar uma mutação completa, resultando em descendência com Síndrome de X-Frágil (Fu *et al.*, 1991). As mutações completas são instáveis mitoticamente, resultando em mosaicismos, onde um indivíduo apresenta uma população de células com a mutação completa e outra com pré-mutação. Esse padrão é estabelecido precocemente durante a embriogênese (Arrieta *et al.*, 2008).

Aqueles que possuem uma pré-mutação exibem níveis normais ou reduzidos da proteína FMRP, apesar de apresentarem uma quantidade substancial de mRNA do gene *FMR1*. Em reação aos baixos níveis de FMRP, observa-se um aumento na transcrição, resultando em elevação nos níveis do transcrito do gene *FMR1* (Primerano *et al.*, 2002; Oostra; Willemsen, 2003; Beilina *et al.*, 2004; Tassone *et al.*, 2004). O indivíduo com pré-mutação no gene *FMR1* é aquele que exibe um número de repetições de nucleotídeos CGG entre 61 e 200, sendo associado a um considerável risco de facilitar a expansão para uma mutação completa na próxima geração (Silva, 2010).

A pré-mutação do gene *FMR1* pode causar alguns sinais e sintomas característicos em seus portadores. Em mulheres pré-mutadas a falha ovariana precoce (POF) é mais frequente do que na população em geral (Allingham-Hawkins *et al.*, 1999). Nas mulheres, a pré-mutação é propensa a se expandir para mais de 200 repetições nas ovogônias. Isso implica que as mulheres portadoras da pré-mutação têm um risco elevado de gerar descendentes com a Síndrome do X Frágil (SXF) (Soares, 2019).

Embora não tenhamos encontrado relatos na literatura, é importante ressaltar que alguns pacientes podem apresentar mosaicismos. O primeiro é o mosaicismo mutacional, que se manifesta em aproximadamente 20% dos indivíduos afetados. Nesse caso, ocorre a

coexistência da mutação completa com outra linhagem celular que contém o alelo pré-mutado do gene *FMRI* não metilado e funcional (Rodrigueiro, 2006).

O segundo tipo é o mosaicismo de metilação, observado em situações em que o número de cópias é característico da mutação completa, mas o DNA não está metilado em todas as células. O mosaicismo de metilação pode ser identificado em indivíduos com um número de repetições CGG no limite inferior da faixa da mutação completa (Tassone; Hagerman, 2003).

Foi observado também um paciente apresentando Fragilidade em Xq27.3. A mutação que causa a SXF, ocorre devido à expansão do número de repetições [CGG], que ultrapassam 200, localizadas na região 5'UTR do gene *FMRI*, localizado no cromossomo X, na região (Xq27.3) (Loureiro *et al.*, 2010).

A SXF pode ser caracterizada pela diversidade de pessoas que são afetadas em diferentes faixas etárias. Devido a isso, identificar as famílias em que os alelos estão segregando como pré-mutações é crucial para uma orientação mais eficaz no aconselhamento genético (Macpherson J *et al.*, 2003). Isso ocorre porque as pré-mutações têm a capacidade de persistir por várias gerações antes de se desenvolverem completamente em mutações e resultarem em uma criança afetada (Queiroz, 2007).

7. CONCLUSÃO

Os dados elencados neste trabalho demonstram uma maior frequência de casos em pacientes do diagnóstico masculino. Quanto a caracterização genética, na literatura, foi possível observar casos com mutação completa, pré-mutação e fragilidade no cromossomo X. O histórico familiar demonstra que alguns destes pacientes possuem histórico familiar desta síndrome.

Portanto, podemos concluir que é de suma importância a busca por aconselhamento genético para o melhor entendimento sobre a doença, pois isto pode ajudar no processo de identificação e melhor tratamento dos sintomas.

REFERÊNCIAS

- ALLINGHAM-HAWKINS, Diane J. et al. A pré-mutação do X frágil é um fator de risco significativo para a falência ovariana prematura: o estudo POF colaborativo internacional em X frágil — dados preliminares. *American journal of medical genetics*, v. 83, n. 4, p. 322-325, 1999.
- AMANCIO, Andreia Pires et al. ANÁLISE MOLECULAR DE PACIENTES COM SUSPEITA DA SÍNDROME DO X-FRÁGIL. 2013.
- ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DA SÍNDROME DO X FRÁGIL. Síndrome do x frágil e autismo. Florianópolis, 2012. Disponível em: <[Http://xfragilsc.blogspot.com.br/2012/10/sindrome-do-x-fragil-e-autismo.html](http://xfragilsc.blogspot.com.br/2012/10/sindrome-do-x-fragil-e-autismo.html)>. Acesso em: 06 ago. 2013.
- Batista LM. Estudo genético-clínico de pacientes institucionalizados FMRP- USP. – Ribeirão Preto. [Tese mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo – Departamento de Genética; 2008.
- BERRY-KRAVIS, Elizabeth M. et al. Desenvolvimento de medicamentos para transtornos do neurodesenvolvimento: lições aprendidas com a síndrome do X frágil. *Nature reviews Drug discovery*, v. 17, n. 4, p. 280-299, 2018.
- BEILINA, Alexandra et al. Redistribuição de sítios de início de transcrição dentro da região promotora FMR1 com expansão do elemento de repetição CGG a jusante. *Human molecular genetics*, v. 13, n. 5, p. 543-549, 2004.
- BHOGAL, Balpreet; JONGENS, Thomas A. Síndrome do X frágil e organismos modelo: identificando potenciais rotas de intervenção terapêutica. *Modelos e mecanismos de doença*, v. 3, n. 11-12, p. 693-700, 2010.
- BORTOLOTTI, Hedilamar et al. Linguagem e subjetividade: estudo de caso de uma criança com síndrome de X Frágil. 2008.
- BOY, Raquel et al. Síndrome do X frágil: estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 59, p. 83-88, 2001.
- CARMO, Simone do; CORTES, Simone. Reflexões sobre a síndrome do x frágil na vida escolar. 2022.
- CHITAYAT, David et al. Archivée: Dépistage du X fragile en obstétrique-gynécologie au Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, v. 30, n. 9, p. 842-846, 2008.
- CLÁUDIO, Francisco Manuel Dias. A Síndrome de X-Frágil-Uma Perspectiva Integrada. 2017. Dissertação de Mestrado.

CRAWFORD, Dana C.; ACUÑA, Juan M.; SHERMAN, Stephanie L. FMR1 e a síndrome do X frágil: revisão da epidemiologia do genoma humano. *Genetics in medicine*, v. 3, n. 5, p. 359-371, 2001.

CRAWFORD, Dana C. et al. Prevalência da síndrome do X frágil em afro-americanos. *American journal of medical genetics*, v. 110, n. 3, p. 226-233, 2002.

COSTA, Lucas de Carvalho. Mapeamento do diagnóstico da síndrome do X frágil: da triagem à proposta de implantação de diagnóstico molecular em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro. 2019.

COSTA, Silvia S. et al. A pré-mutação FMR1 como causa de falência ovariana prematura em mulheres brasileiras. *Genetics and Molecular Biology*, v. 29, p. 423-428, 2006.

Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J. Clin Invest.* 2012; 122(12): 4314-22.

BARROS DA CUNHA, Ana Cristina; MAGALHÃES SANTO, Joyce Goulart. Educabilidade cognitiva de aluno com síndrome do X Frágil: um estudo de caso. *Ciências & Cognição*, v. 17, n. 1, p. 190-204, 2012.

DA SILVA, Maria Cristina Pamplona. Análise do Splicing alternativo nos éxons 15 e 17 do gene FMR1 em indivíduos zona gray. 2010. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Florianópolis.

DE MELO, José Rodolfo Tavares. SÍNDROME DO X FRÁGIL: CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS MOLECULARES E CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E BUCAIS DE INTERESSE AO CIRURGIÃO-DENTISTA. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO*, v. 2, n. 1, p. 83-90, 2015.

DO AMARAL, Laiamma Ribeiro; MELO, Hugo Christiano Soares. Síndrome do X frágil: breve revisão e relato de caso. *Evidência*, v. 17, n. 2. p. 135-150, 2017.

FILIPOVIC-SADIC, Stela et al. Um novo método de PCR FMR1 para a detecção de rotina de alelos expandidos de baixa abundância e mutações completas na síndrome do X frágil. *Química clínica*, v. 56, n. 3, p. 399-408, 2010.

FRÁGIL, Federación Española del Síndrome X. Síndrome X frágil. Madrid: Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España, 2006.

FRAAXARF (FRAXA Research Foundation). Are There Treatments for Fragile X Syndrome? Newburyport, 2019.

FRAAXARF (FRAXA Research Foundation). A Medication Guide for Fragile X Syndrome. Newburyport, 2019.

FU, Ying-Hui et al. Variação da repetição CGG no sítio X frágil resulta em instabilidade genética: resolução do paradoxo de Sherman. *Cell*, v. 67, n. 6, p. 1047-1058, 1991.

GÓMEZ, Marcela Kelly Astete; ACOSTA, Angelina Xavier. Aspectos gerais da Síndrome do X-Frágil: principal causa hereditária de retardo mental. 2007.

GUERREIRO, Marilisa Mantovani. Abordagem neurológica na síndrome do X frágil. 1993. Tese de Doutorado. [sn].

Hagerman, R. J. *The Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press. (2002).

JACKY, PB et al. Diretrizes para a preparação e análise do cromossomo X frágil em linfócitos. *American journal of medical genetics*, v. 38, n. 2-3, p. 400-403, 1991.

LARDOEYT FERRER, Roberto; LANTIGUA CRUZ, Araceli. Experiencias técnicas en el uso de la prueba inmunohistoquímica para el diagnóstico del síndrome de frágil X. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, v. 23, n. 4, p. 259-265, 2004.

LOUREIRO, Joana Maria Geraldés da Rocha et al. Síndrome de X-frágil em Portugal: caracterização molecular por SNPs e STRs. 2010. Tese de Doutorado.

Lubs, H. A. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*, v.21, n.3, May, p.231-44. 1969.

MACPHERSON, James et al. Observação de um excesso de pré-mutações do X frágil em uma população de homens encaminhados com ataxia espinocerebelar. *Human genetics*, v. 112, p. 619-620, 2003.

MAES, B. et al. Lista de verificação fenotípica para triagem de síndrome do X frágil em pessoas com retardo mental. *Retardo mental*, v. 38, n. 3, p. 207-215, 2000.

MADDALENA, Anne et al. Padrões e diretrizes técnicas para X frágil: o primeiro de uma série de suplementos específicos para doenças aos Padrões e Diretrizes para Laboratórios de Genética Clínica do Colégio Americano de Genética Médica. *Genetics in Medicine*, v. 3, n. 3, p. 200-205, 2001.

Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. Edição 2006. *Genet Med*, v.3, n.3, May-Jun, p.200-5. Marti kage. Journal of 2001.

Medina Gómez, Begoña. El síndrome X frágil: identificación del fenotipo y propuestas educativas. 2015.

MINGRONI-NETTO, Regina C. et al. Frequência do cromossomo X frágil em uma população com retardo mental no Brasil. *American journal of medical genetics*, v. 35, n. 1, p. 22-27, 1990.

MODESTO, Adriana M. et al. Síndrome do X Frágil: relato de caso em dois irmãos. *Jornal de Pediatria*, v. 73, n. 6, p. 419-22, 1997.

MORGANTE, A.M.V. A Síndrome do cromossomo X-Frágil: do cromossomo X-Frágil ao gene FMR1. Palestra realizada na 1ª Jornada Brasileira sobre a síndrome do X-Frágil: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1999.

Navarro V; A; D. C; L. G. Síndrome do X frágil. Ato médico. Grupo Angeles, México, v. 17, não. 3, pág. 259-262, set. 2019. Epub 11 de fevereiro de 2022.

NOLIN, Sarah L. et al. Expansões de mutação completa do X frágil são inibidas por uma ou mais interrupções de AGG em portadores de pré-mutação. *Genetics in Medicine*, v. 17, n. 5, p. 358-364, 2015.

OOSTRA, Ben A.; WILLEMSSEN, Rob. A fragile balance: FMR1 expression levels. *Human Molecular Genetics*, v. 12, n. suppl_2, p. R249-R257, 2003.

PANDEY, UB; PHADKE, SR; MITTAL, B. Diagnóstico molecular e aconselhamento genético para retardo mental do X frágil. *Neurology India*, v. 52, n. 1, p. 36-42, 2004.

PINTO, Dalila et al. Convergência de genes e vias celulares desreguladas em transtornos do espectro autista. *The American Journal of Human Genetics*, v. 94, n. 5, p. 677-694, 2014.

PRIMERANO, Beatrice et al. Eficiência reduzida da tradução do mRNA de FMR1 em pacientes com X frágil com pré-mutações. *Rna*, v. 8, n. 12, p. 1482-1488, 2002.

QUEIROZ, Lílian Barros. Avaliação da técnica de imuno-histoquímica (bulbo de cabelo) para portadores de Síndrome do X Frágil: comparação com as técnicas citogenética e molecular. 2010.

DE QUEIROZ, Mariana Arzua. Avaliação de pré-mutação por PCR na síndrome do X frágil. 2007. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

RODRIGUEIRO, Debora Aparecida. Síndrome do cromossomo X frágil: análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2006.

ROSALES-REYNOSO, MA; OCHOA-HERNANDEZ, AB; BARROS-NUNEZ, P. Doenças causadas por expansão trigêmea. *Revista de Neurologia*, v. 2, pág. 79-87, 2009.

SASTRE, Ana et al. Abordagens terapêuticas para o tratamento futuro do X Frágil. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, v. 4, p. 6-21, 2015.

SAUL, R. A; TARLETON, J. C. GeneReviews®. Ed. Rev. e atual. Seattle, 2019.

SERPA, Gisele. Genômica do X-frágil: elementos de regulação do Gene FMR1. 2008. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Florianópolis.

SHERMAN, Stephanie; PLETCHER, Beth A.; DRISCOLL, Deborah A. Síndrome do X frágil: diagnóstico e teste de portador. *Genetics in medicine*, v. 7, n. 8, p. 584-587, 2005.

SILVA, Raquel Galvão. Detecção de expansões CGG na população de Estado de Pernambuco e verificação de sua relação com a síndrome do X frágil. 2004. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SILVA, Roberto Carlos Gomes da et al. O conhecimento de genética consolidado para o diagnóstico da Síndrome do X-frágil e o desafio da sua inclusão nas políticas públicas de saúde. 2008.

SOARES, Isabel Cristina Corrêa Merino Fabiano. Aspectos genéticos e conduta diagnóstica da Síndrome do X frágil. 2019.

SOLLITTO, Karolina Cabral et al. Características físicas e bucais em pacientes portadores da Síndrome do X-Frágil. *Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas*, v. 66, n. 2, p. 128-135, 2012.

STEINER, Carlos Eduardo et al. Diagnóstico laboratorial da síndrome do cromossomo X frágil: experiência em amostra de indivíduos com transtornos globais do desenvolvimento. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 63, p. 564-570, 2005.

STEGANI, Fernanda Carla et al. Desafios na avaliação genético-molecular de pacientes com suspeita da síndrome do X-frágil atendidos na rede pública de saúde do estado de Goiás. 2011.

TABOLACCI, Elisabetta et al. Reativação transcricional do gene FMR1. Uma possível abordagem para o tratamento da síndrome do X frágil. *Genes*, v. 7, n. 8, p. 49, 2016.

TASSONE, Flora; HAGERMAN, PJ Expressão do gene FMR1. Pesquisa citogenética e genômica, v. 100, n. 1-4, p. 124-128, 2003.

TASSONE, Flora; IWAHASHI, Christine; HAGERMAN, Paul J. RNA FMR1 dentro das inclusões intranucleares da síndrome de tremor/ataxia associada ao cromossomo X frágil (FXTAS). *RNA biology*, v. 1, n. 2, p. 103-105, 2004.

TASSONE, Flora et al. Diferenças de metilação específicas de tecido em um portador de pré-mutação do X frágil. *Clinical genetics*, v. 55, n. 5, p. 346-352, 1999.

Thurman, AJ; McDuffie, A.; Hagerman, R.; Abbeduto, L. Sintomas psiquiátricos em meninos com síndrome do X frágil: uma comparação com o transtorno do espectro do autismo não síndrômico. *Res. Dev. Desabil.* 2014 , 35 , 1072–1086.

UEHARA, Daniela Tiaki. Pesquisa de microrrearranjos em genes candidatos a surdez síndrômica e não-síndrômica. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

UPMC (University of Pittsburg Medical Center). Fragile X Treatments and Medications. Pittsburg, 2019.

USNIH (U.S. National Institutes of Health). Fragile X syndrome. Bethesda, 2019.

VAN ESCH, Hilde. A pré-mutação do X frágil: novos insights e consequências clínicas. *Revista europeia de genética médica*, v. 49, n. 1, p. 1-8, 2006.

VEIGA, Marielza Fernández; TORALLES, Maria Betânia Pereira. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil. *Jornal de Pediatria*, v. 78, p. S55-S62, 2002.

VERKERK, Annemieke JMH et al. Identificação de um gene (FMR-1) contendo uma repetição CGG coincidente com uma região de cluster de ponto de interrupção exibindo variação de comprimento na síndrome do X frágil. *Cell*, v. 65, n. 5, p. 905-914, 1991.

VITORINO, Ana Sofia Pereira Costa Silva. Perfil genômico e caracterização clínica de crianças com síndrome X-frágil. 2013. Dissertação de Mestrado.

VOLPATO, Solidê et al. Síndrome do X Frágil: um breve referencial teórico. *Ação Odonto*, v. 1, n. 1, p. 109-116, 2013.

Whiting, Dan. “Fragile X Syndrome — National Fragile X Foundation.” *National Fragile X Foundation*, fragilex.org/understanding-fragile-x/fragile-x-syndrome/. 2017.

YONAMINE, Sueli Mami; SILVA, Ariovaldo Armando da. Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do X Frágil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 60, p. 981-985, 2002.