

# CAPÍTULO 6

## CASOS COM SUSPEITA DE SÍNDROME DO X FRÁGIL NO BRASIL: LEVANTAMENTO DE DADOS NO SINASC DURANTE OS ANOS DE 2002 A 2022 E BUSCA NA LITERATURA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.890142507056>

*Data de submissão: 19/05/2025*

*Data de aceite: 26/05/2025*

### **Vitor Manuel Pinto Costa**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/3222476101642561>

### **Ana Gabrielly de Melo Matos**

Universidade Federal do Maranhão São  
Luís - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/1409134844631350>

### **Bruno Ferreira Sousa**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/9908527546062294>

### **Rakel Gomes Mendonça**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/3860583658572037>

### **Emanoel da Luz Silva Sousa**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4565170398249432>

### **Maiza de Souza Palmeira**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/8887251842273290>

### **Sara Michele Oliveira e Oliveira**

Universidade Estadual do Maranhão Zé  
Doca – Maranhão  
<https://lattes.cnpq.br/9164554102205981>

### **Eldevan da Silva Barbosa**

Universidade Federal do Maranhão  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/8385390184626184>

### **Igor da Cruz Pinheiro**

Universidade Federal do Maranhão  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4490404465182283>

### **Larissa Rodrigues de Sousa**

Universidade Federal do Maranhão  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/5592182089146389>

### **Jaqueline Diniz Pinho**

Universidade Estadual do Maranhão  
Zé Doca – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/669429533675714>

**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 a suspeita de SXF no Brasil dos anos de 2002 à 2022, assim como realizar um levantamento sobre a síndrome na literatura. As pesquisas foram 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 os 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.

## CASES OF FRAGILE X SYNDROME IN BRAZIL: DATA SURVEY IN SINASC FROM 2002 TO 2022 AND LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Fragile X Syndrome (FXS) is a rare genetic condition, it is recognized as the main hereditary cause of mental retardation and the second most common genetic cause of mental disability, it affects individuals of all ethnic groups and races, although its prevalence is low. There is a lack of information regarding this syndrome which makes knowledge difficult. Due to this, the objective of this study was to know the frequency of cases of patients with suspected FXS in Brazil from the years 2002 to 2022, as well as to carry out a survey on the syndrome in the literature. The research was carried out through the Portal for Monitoring Congenital Malformations, Deformities and Chromosomal Anomalies of the Ministry of Health of Brazil, the data obtained were collected according to the following topics: maternal age group, mother's education, mother's marital status, locality, place of birth, race/color, child's sex, types of pregnancy, and month of pregnancy onset. In addition, a search in the literature was carried out of the cases registered during the years 2002 to 2022. Six cases were registered during the selected years, 3 of these cases occurred in Bahia, which was the state with the highest occurrence, there were 4 diagnosed male patients, where 3 of these patients were born to mothers in the age group of 30 to 34 years old. In the literature search, it was possible to observe 3 male patients with the diagnosis, and only 1 female, all presenting clinical characteristics of the syndrome. Therefore, it is of great importance that there is genetic counseling for prevention and even better treatment in case someone ends up being diagnosed with the syndrome.

**KEYWORDS:** Genetic Disease, Heredity, Genetic Syndrome, Pre-mutation.

## 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).

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 (Acsxf, 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 *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 suspeitos 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 suspeitos com Síndrome do X Frágil no Brasil.

## METODOLOGIA

### Busca dos dados Epidemiológicos

Esta pesquisa se configura como um estudo retrospectivo, descritivo, dos nascidos vivos com suspeita de 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), limitou-se 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, selecionou-se todas as opções para cada variável. O estudo teve abrangência em casos de pacientes nascidos no Brasil.

Após a extração dos dados, estes 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.

## **Busca dos dados da Literatura**

A busca de dados na literatura 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. 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.

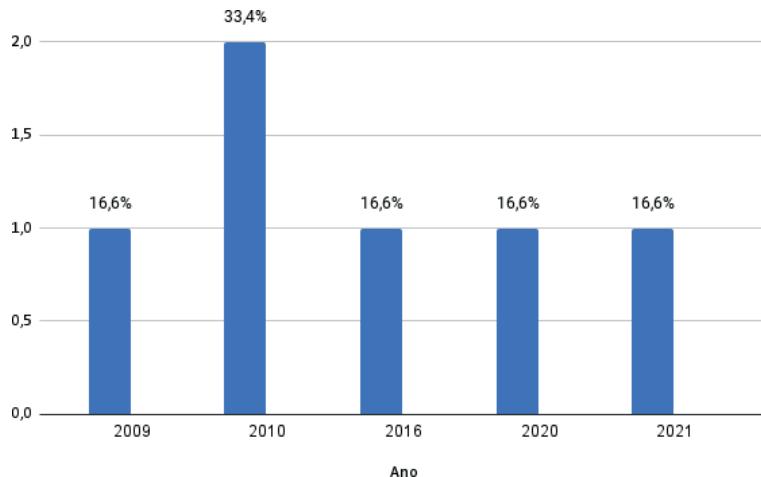
## **Aspectos Éticos**

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).

## **RESULTADOS**

### **Dados Epidemiológicos**

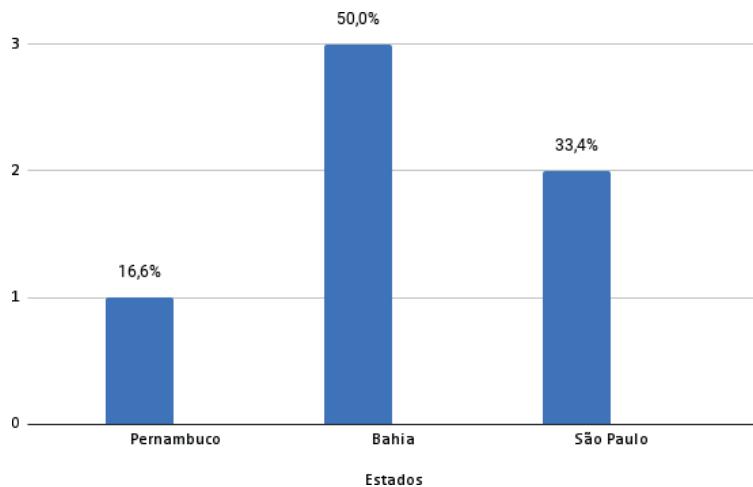
Durante os anos de 2002 a 2022, de acordo com o Portal de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas, houve a ocorrência de seis casos de indivíduos com a suspeita de SXF. O ano de 2010 foi o que apresentou o maior número de ocorrência (2/6; 33,3%), de acordo com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



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

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

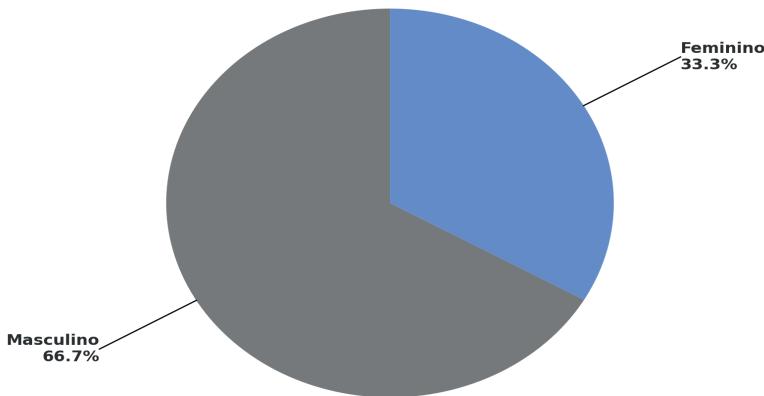
Em relação ao estado de origem, foram identificados apenas 3 estados, Pernambuco, São Paulo e Bahia. A maioria dos pacientes diagnosticados eram da Bahia totalizando (3/6; 50%) (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Número de casos de pacientes com a suspeita de Síndrome do X Frágil segundo estado de origem.

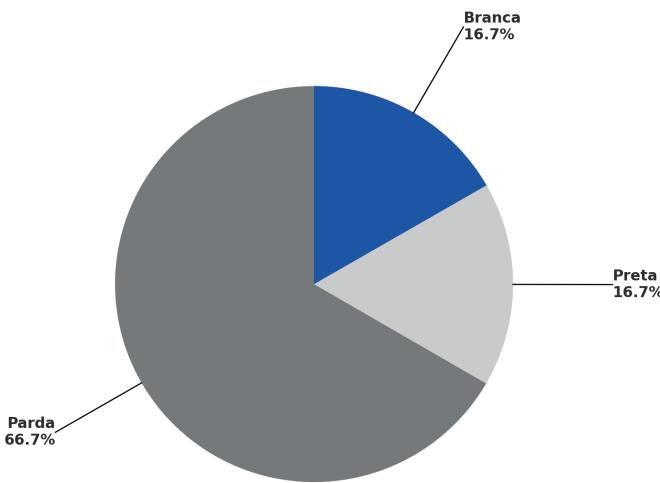
**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

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).



**Gráfico 3.** Número de casos de pacientes com a suspeita da Síndrome do X Frágil por sexo. **Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

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



**Gráfico 4.** Números de casos de pessoas com suspeita da Síndrome do X Frágil por raça/cor.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

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).

Variáveis	N	(%)
<b>Grupo etário da mãe</b>		
0 a 14 anos	0	0%
15 a 19 anos	1	16,60%
20 a 24 anos	1	16,70%
25 a 29 anos	1	16,70%
30 a 34 anos	3	50,00%
35 a 39 anos	0	0%
40 a mais	0	0%
<b>Tipo de Parto</b>		
Vaginal	3	50,00%
Cesáreo	3	50,00%

**Tabela 1. Caracterização** das mães dos pacientes com a suspeita da 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.

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

## 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).

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, Macroorquidísmo, 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, Hipotonía e Pneumonia respiratória.	Feminino	Do Amaral <i>et al.</i> , 2017.
-----------------	------------------	------------------	---	----------	---------------------------------

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

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

## 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 suspeitos 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, essa baixa frequência pode não refletir a real prevalência da condição no Brasil, sendo plausível que existam fatores de subnotificação, subdiagnóstico, fatores estes que limitam o registro adequado dessas informações no sistema. Logo, os resultados devem ser interpretados com cautela, pois podem não representar a real prevalência de SXF no Brasil.

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 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). 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 *FMR1* 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 *FMR1* 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 mosaicismo, 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 mosaicismo. 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 *FMR1* 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 *FMR1*, 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 *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).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.
- 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.
- 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.
- BORTOLOTTO, Hedi Lamar et al. **Linguagem e subjetividade: estudo de caso de uma criança com síndrome de X Frágil.** 2008.
- 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.
- CARMO, Simone do; CORTES, Simone. **Reflexões sobre a síndrome do x frágil na vida escolar.** 2022.
- 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.
- DA SILVA, Maria Cristina Pamplona. **Análise do Splicing alternativo nos exons 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.
- 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.
- 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.

GUERREIRO, Marilisa Mantovani. **Abordagem neurologica na síndrome do X fragil**. 1993. Tese de Doutorado. [sn].

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

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 Geraldes da Rocha et al. **Síndrome de X-frágil em Portugal: caracterização molecular por SNPs e STRs**. 2010. Tese de Doutorado.

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.

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.** 2006. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Rissato, Heloise. “**Você Já Ouviu Falar Da Síndrome Do X-Frágil?**” Genial Care.com.br, 7 Oct. 2022, genialcare.com.br/blog/sindrome-do-x-fragil/. Accessed 17 Aug. 2023.

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

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.

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.

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.

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

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

TASSONE, Flora; IWAHASHI, Christine; HAGEMAN, 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 sindrômico.** Res. Dev. Desabil. 2014 , 35 , 1072-1086.

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.

Varella, Dr Drauzio. “**Síndrome do X Frágil.**” Drauzio Varella, 16 Nov. 2016, drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/sindrome-do-x-fragil/#:~:text=Transmiss%C3%A3o. Accessed 17 Aug. 2023.

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 genómico e caracterização clínica de crianças com síndrome X-frágil.** 2013. Dissertação de Mestrado.

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.