

Síndrome de CHARGE: Uma revisão de literatura

CHAGE Syndrome: A literature review

Síndrome CHARGE: Una revisión de la literatura

Recebido: 24/01/2023 | Revisado: 02/02/2023 | Aceitado: 03/02/2023 | Publicado: 10/02/2023

João Victor Laranjeira Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-3042>
Centro Universitário FIBRA, Brasil
E-mail: jmenezes3244@gmail.com

Sergio Lucas Silva de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4359-3195>
Centro Universitário FIBRA, Brasil
E-mail: sergio.Iss98@gmail.com

Genaldo Custodio Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7222>
Centro Universitário FIBRA, Brasil
E-mail: custodiogenaldo@gmail.com

Mariceli Baia Leão Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-1171>
Centro Universitário FIBRA, Brasil
E-mail: maricelibai@gmail.com

Resumo

O presente estudo teve por objetivo utilizar literaturas relacionadas a síndrome de CHARGE, para criação de um estudo com caráter de revisão integrativa. Onde objetiva descrever as principais características da SC, com foco nos seus sintomas primários e secundários, formas de diagnóstico e dificuldade que os indivíduos possuem para alcançar uma boa qualidade de vida. Sobre o indivíduo, bem como, formas de cuidar e aconselhar sobre a vida do mesmo. Para tanto, foram utilizadas as seguintes bases de dados, PUBMED (*National Library of Medicine*), Springerlink e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). O corte temporal de busca de artigos foi de 2012 até 2022, ao final da busca foram encontrados 76 artigos, fazendo análise criteriosa dos achados, foram utilizadas 18 bibliografias para compor todo o trabalho, com os resultados enfatizando a importância de explicar os processos de cuidado e aconselhamento. Devido isto, é possível concluir que a pessoa portadora de CHARGE sempre terá dificuldades durante a sua vida, mas, pode ser amenizado com ajuda e apoio de equipes especializadas para este suporte. Além do mais importante que é a participação ativa da família.

Palavras-chave: Síndrome de CHARGE; Hall-Hittner síndrome; Associações de CHARGE.

Abstract

The present study aimed to use literature related to CHARGE syndrome, to create a study with an integrative review character. Where it aims to describe the main characteristics of CS, focusing on its primary and secondary symptoms, forms of diagnosis and difficulty that individuals have to achieve a good quality of life. About the individual, as well as ways of caring and advising on his life. For this purpose, the following databases were used: PUBMED (National Library of Medicine), Springerlink and BVS (Virtual Health Library). The time cut for the search for articles was from 2012 to 2022, until the end of the search, 76 articles were found, making a careful analysis of the findings, 18 bibliographies were used to compose the entire work, with the results emphasizing the importance of explaining the care processes and counseling. Due to this, it is possible to conclude that the person with CHARGE will always have difficulties during his life, but it can be alleviated with the help and support of specialized teams for this support. In addition to the most important thing is the active participation of the family.

Keywords: CHARGE Syndrome; Hall-Hittner Syndrome; CHARGE Association.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo utilizar la literatura relacionada con el síndrome de CHARGE, para crear un estudio con carácter de revisión integradora. Donde tiene como objetivo describir las principales características del SC, enfocándose en sus síntomas primarios y secundarios, formas de diagnóstico y dificultad que tienen los individuos para alcanzar una buena calidad de vida. Del individuo, así como de las formas de cuidar y asesorar en su vida. Para ello se utilizaron las siguientes bases de datos: PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina), Springerlink y BVS (Biblioteca Virtual en Salud). El corte de tiempo para la búsqueda de artículos fue de 2012 a 2022, hasta el final de la búsqueda se encontraron 76 artículos, haciendo un análisis cuidadoso de los hallazgos, se utilizaron 18 bibliografías para componer todo el trabajo, siendo los resultados enfatizando la importancia de explicar los procesos

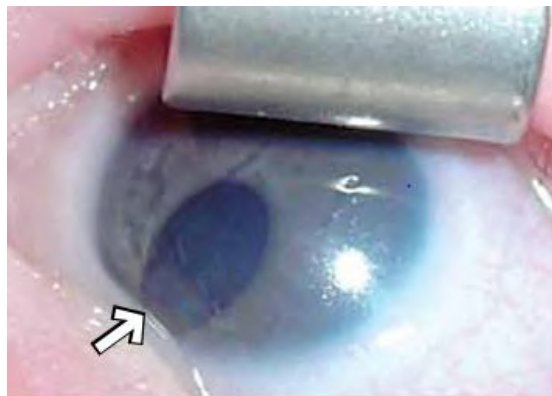
de atención y consejería. Debido a esto, es posible concluir que la persona con CARGA siempre tendrá dificultades a lo largo de su vida, pero se pueden paliar con la ayuda y apoyo de equipos especializados para este apoyo. Además de lo más importante es la participación activa de la familia.

Palabras clave: Síndrome CHARGE; Síndrome de Hall-Hittner; Asociaciones CHARGE.

1. Introdução

Síndrome de CHARGE (SC) é uma anomalia genética rara, pois sua prevalência é de 1 para 15.000 nascidos vivos, apresenta características autossômicas dominantes, pois em uma mesma família, seus descendentes podem apresentar as alterações congênitas em graus variáveis. O nome CHARGE é uma sigla a qual foi forjada com o intuito de resumir as principais alterações ocorridas, sendo essas, colomba de íris (Figura 1), problemas cardíacos, atresia de coanas, restrição do crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais e alterações na orelha. Essas alterações são decorridas devido a mutação no gene *CHD7* em humanos, localizado no cromossomo 8q12, sendo esse gene pertencente à família cromódromo helicase DNA-binding (*CHD*), as quais atuam em diferentes áreas, nos primeiros estágios do desenvolvimento embrionário. O *CHD7* tem sua função ligada no desenvolvimento de vários tecidos do organismo, uma vez que, sua ação é fazer a translocação das células da crista neural, conseqüentemente, mutações ocorridas no mesmo, decorrem em diversas malformações em regiões diferentes do organismo (Trider, 2017; Brajadenta, 2019).

Figura 1 - Colomba de íris.



Fonte: Lobete Pietro (2010).

Devido às alterações congênitas, se torna bastante complicado definir se um indivíduo se encontra ou não com esta mutação, devido a isto foi necessário a criação de critérios clínicos. Sendo primeiramente efetuado por Blake et al. em 1998, onde iniciava a formação de uma tabela que idealizava buscar um conjunto de critérios para facilitar o diagnóstico, sendo criadas duas categorias de critérios, divididos em maiores e menores. Esta tabela foi implementada e posteriormente modificada, por Verloes em 2005 (Quadro 1), onde foi objetivado três critérios principais, colomba, atresia de coanas e anormalidades nos canais semicirculares, além de poucos critérios secundários. Dado a natureza da SC é necessário que os indivíduos recebam cuidados multidisciplinares, em vários âmbitos da vida, uma destas é a parte alimentar, onde há uma dificuldade devido aos problemas gastrointestinais, devido às alterações decorrentes da SC, os indivíduos sofrem destes problemas relacionados com a alimentação em alguma parte da sua vida, além de muitos necessitarem de sondas alimentares (Slavin, 2021; Blake, 2017).

Quadro 1 - Critérios para Diagnóstico da Síndrome de CHARGE.

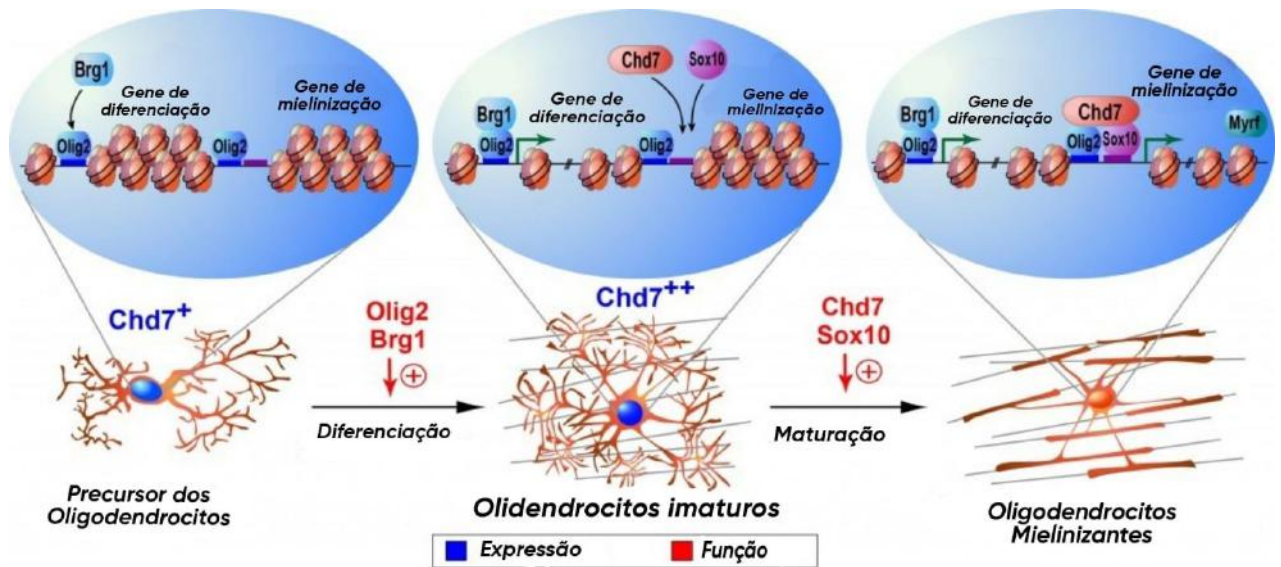
Principais Sinais “Os 3 C”	CHARGE Típica
Colomba	3 Sinais Maiores
Atresia de Coanas	2/3 Sinais Maiores + 2/5 Sinais Menores
Hipoplasia do Canal Semicircular	CHARGE Parcial ou Incompleta
Sinais Menores	2/3 Sinais Maiores + 1/5 Sinais Menores
Disfunção Romboencefálica	CHARGE Atípica
Disfunção hipotálamo-hipofisária	2/3 Sinais Maiores + 0/5 Sinais Menores
Ouvido médio ou externo anormal	1/3 Sinais maiores + 3/5 Sinais Menores
Malformação de órgãos mediastinais	
Retardo mental	

Fonte: Adaptado de Verloes (2005).

Uma das práticas mais convenientes para preparar os responsáveis pelo indivíduo com SC, é o aconselhamento genético, pois facilita a disseminação de informações, as quais, levarão em conta a forma como o indivíduo irá prosseguir com a sua vida, apesar das limitações. Esse processo tem como procedimento inicial o diagnóstico, onde a tabela clínica é de suma importância, bem como a realização de testes genéticos, que determinam as variantes patogênicas do *CHD7*, com a avaliação da gestante, onde é verificado se possui alguma das características da SC, caso não, é necessário fazer exames no pré-natal, com um destes sendo o ecocardiograma, sendo solicitado quando é detectado a presença de outras alterações. Outros métodos são de igual importância, como o diagnóstico diferencial, devido aos sintomas da SC serem demasiados, ocorre um fenômeno de sobreposição dessas características com outras síndromes, de forma mais frequente, se encontra a síndrome de Kabuki, com deficiência de crescimento, defeitos cardíacos e anomalia de deglutição. Por isso, as anomalias específicas são muito úteis na distinção entre elas. Importante fase do aconselhamento acontece na determinação dos cuidados médicos, devido à alta probabilidade de morte nos primeiros anos de vida, para poder preparar e sanar as dúvidas dos responsáveis tanto quanto for possível (Hefner, 2017; de Geus, 2017).

Outro ponto de importante análise para as variantes do gene *CHD7* são nas implicações das demais células do corpo, em específico, na maturação dos oligodendrócitos (Figura 2). Sendo o maior problema ocorrido na desmielinização dos mesmos, no sistema nervoso central e periférico, contribuindo para dificuldades motoras que os indivíduos apresentam. Uma vez que o processo de maturação dos oligodendrócitos começa na sua fase de precursores imaturos para sua forma imatura, a forma madura aonde bainha de mielina é produzida, necessita que os genes responsáveis sejam ativados, através da remodelação de cromatina dos mesmos. Nos fatores de remodelação de cromatina o *CHD7* também atua, fazendo com que sua mutação cause mais uma deficiência e pontos importantes do organismo.

Figura 2 - Formação dos Oligodendrócitos pelo Gene *CHD7*.



Fonte: Institut du Cerveau (2016).

As características clínicas da SC por mais diferentes entre si, são bem marcantes na fisiologia do indivíduo, a exemplo de não possuir distinção entre o polegar e o restante dos dedos da mão, possuírem orelhas, pés e mãos de formato quadrado (Figura 3), além de alguns poderem apresentar deformidades nos lábios. Porém, as causas mais marcantes são as mutações principais, colomba afeta a íris, o disco óptico ou a região coroidal, de forma uni ou bilateral, que reduz significativamente a capacidade visual, sendo necessário cirurgias para haver algum tipo de correção, de forma equivalente, o sintoma de atresia de coanas, também é uni ou bilateral, tendo por consequência uma obstrução da via nasal, igualmente são necessárias cirurgias, mas neste caso são mais urgentes devido a mortalidade da anomalia. Além destes, outra má formação de importante análise são os problemas cardíacos, esse sintoma está presente na grande maioria dos afetados pela SC, levando a mais atenção dos médicos sobre os riscos e desafios que este indivíduo terá durante a sua vida (Cheng, 2020; Donabedian, 2022). Devido a isto exposto, o presente trabalho visa descrever as principais características da SC, com foco nos seus sintomas primários e secundários, formas de diagnóstico e dificuldade que os indivíduos possuem para alcançar uma boa qualidade de vida.

Figura 3 - Mãos em formato Quadrado.



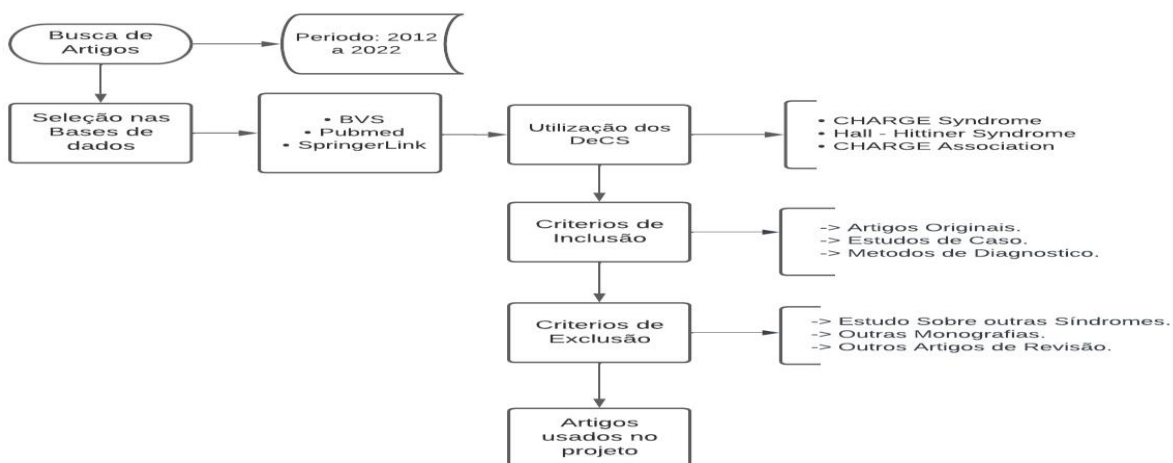
Fonte: Hefner (2017).

2. Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão de caráter integrativo, com uma abordagem qualitativa, tendo o foco no conteúdo dos artigos, com o período de busca das literaturas, considerando os anos de 2012 até 2022. Nas bases de dados, PUBMED (*National Library of Medicine*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Springerlink, tendo a seguinte questão norteadora como base da pesquisa: “Quais são as implicações da SC no indivíduo, levando em conta seus sintomas, primários e secundários, qualidade de vida e diagnóstico?”, a busca de artigos foi pautada na utilização de descritores encontrados no DeCS, Charge Syndrome, Charge Association e Hitter-Hall Syndrome.

As considerações para inclusão dos artigos no trabalho, foram idealizadas para determinar quais serviriam para compor o trabalho, neste juízo, foram selecionadas literaturas com estudos originais, casos clínicos a qual descreve as associações e sintomas da SC, bem como, contexto histórico para perspectivas da evolução das pesquisas e métodos de diagnóstico utilizados, para obter métodos plausíveis de investigação e determinação da SC. Em contrapartida as exclusões de artigos tiveram como objetivo, fazer uma segunda parte da filtragem das bibliografias, sendo considerado artigos de revisão em sua totalidade, monografias já realizadas sobre o tema. Assim como publicações sobre outras síndromes, isto pode ser visto através de um fluxograma (Figura 4) para melhor exemplificação do processo.

Figura 4 - Fluxograma do Trabalho.



Fonte: Autoria Própria (2022).

3. Resultados e Discussão

Utilizando os descritores já mencionados, foi realizado a busca nas bases de dados, literaturas correspondentes ao tema, sendo encontrado 76 de artigos. Para integração deles no trabalho, leitura e utilização dos critérios de inclusão e exclusão foram necessários para filtragem dos artigos, tendo por final 20 bibliografias que correspondem aos objetivos da pesquisa. Com isto, para compor a discussão foi selecionado 12 artigos (Tabela 2), a qual foram analisados títulos, resumos e objetivos com mais ênfase para composição deste tópico.

Tabela 2 - Artigos usados na discussão.

Autores	Ano	Título	Objetivos	Principais resultados
XU, Cheng et al.	2018	evaluating charge syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring <i>chd7</i> variants	O artigo se propõe em explicar sobre o hipogonadismo hipogonadotrófico, sendo esse uma doença rara de origem genética, que pode estar associado a síndromes complexas, como a Síndrome de CHARGE. Tendo análise de um grupo de pessoas, para determinar quantos destes possuíam variantes do <i>CHD7</i> .	Os resultados demonstram quantas pessoas com hipogonadismo hipogonadotrófico possuíam a variante do <i>CHD7</i> , tendo características mais leves ou graves da Síndrome de CHARGE.
Balasubramanian, R., & Crowley Jr, W. F.	2017	Reproductive endocrine phenotypes relating to <i>chd7</i> mutations in humans.	Neste artigo é proposto explicar sobre os problemas hormonais na Síndrome de CHARGE, gerado através da deficiência congênita do hormônio liberador de gonadotrofina, além das complicações endócrinas que podem ser acometidas.	Determinações sobre os problemas hormonais e defeitos no crescimento, além da explicação sobre variante mutante do <i>CHD7</i> , suas consequências.
Dammeyer, J.	2012	Development and characteristics of children with Usher syndrome and CHARGE syndrome.	O objetivo do estudo é descrever as características do desenvolvimento de crianças com síndrome de Usher e síndrome de CHARGE, respectivamente.	Demonstração das dificuldades que o grupo selecionado de crianças, com as Síndromes de Usher e CHARGE apresentavam em vários âmbitos de suas vidas.
Hudson, A., & Blake, K.	2016	Newly Emerging Feeding Difficulties 10 a 33-Year Old Adult With a CHARGE Syndrome.	O presente caso descreve novos comportamentos de alimentação de enchimento excessivo da boca e dificuldades de alimentação em um adulto de 33 anos com síndrome CHARGE que não havia sido submetido a terapia alimentar na infância	Apresentação das principais causas dos problemas de alimentação nas pessoas com Síndrome de CHARGE.
Dijk, D. R., Bocca, G., & van Ravenswaaij-Arts, C. M.	2019	Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach.	Nesta revisão sistemática, descrevemos o que se sabe atualmente sobre o crescimento na síndrome CHARGE e como ele é influenciado por problemas clínicos comumente observados, incluindo dificuldades de alimentação, hipogonadismo hipogonadotrófico e deficiência de hormônio do crescimento. Além disso, fornecemos recomendações para uma abordagem multidisciplinar.	Apresentação das principais problemáticas envolvidas no decorrer de várias etapas da vida, dos indivíduos com Síndrome de CHARGE, podendo este ser diversificado ao longo dos anos.
Mehr, S., Hsu, P., & Campbell, D.	2017	Immunodeficiency in charge syndrome.	Nesta revisão, examinamos a literatura existente cobrindo a imunodeficiência associada à síndrome CHARGE, comparando-a com as imunodeficiências relatadas na síndrome de deleção 22q11.2 (uma condição que compartilha muitas características fenotípicas com a síndrome CHARGE) e sugerimos futuras prioridades de pesquisa.	Explicação sobre quadros de imunidade deficitária, tendo enfoque nas células afetadas, linfonodos, defeitos no timo e anticorpos.
Hartshorne, T. S., Hefner, M. A., & Blake, K. D.	2021	<i>CHARGE syndrome</i>	Desde a publicação da primeira edição em 2011, o interesse no CHARGE e a pesquisa sobre esta síndrome aumentaram exponencialmente. Como resultado, esta segunda edição incorpora conteúdo clínico expandido que abrange o sistema de múltiplos órgãos e as condições associadas à Síndrome de CHARGE.	Trazer mais conhecimento, além da complementação de informações com relação a edição anteriores. E trazer novas contemplações sobre a Síndrome de CHARGE.

Van Ravenswaaij-Arts, C., & Martin, D. M.	2017	New insights and advances in charge syndrome: diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries.	Neste artigo, resumimos esses avanços, destacamos oportunidades para novas descobertas e incentivamos os leitores a explorar sistemas de órgãos específicos com mais detalhes em cada artigo individual.	Apresentar as informações sobre as formas de diagnóstico da Síndrome de CHARGE, contemplando os aspectos, clínicos e genéticos, bem como formas de terapia.
Sánchez, N., Hernández, M., Cruz, J. P., & Mellado, C.	2019	Phenotypic spectrum of Neonatal charge Syndrome.	Descrever o amplo espectro fenotípico da síndrome CHARGE neonatal, heterozigoto para o gene CHD7, e a utilidade do sequenciamento do genoma na confirmação diagnóstica, considerando diagnósticos diferenciais.	Demonstração das características perceptíveis na fase do neonatal, utilizando critérios de diagnóstico, exames genéticos e de imagem.
Usman, N., & Sur, M.	2020	CHARGE syndrome	Resumir os aspectos importantes do tratamento médico e cirúrgico da síndrome CHARGE, incluindo terapia ocupacional, física e fonoaudiologia.	Apresentar as informações mais básicas sobre Síndrome de CHARGE, de forma mais simples e didática.
Moccia, A., Srivastava, A., Skidmore, J. M., Bernat, J. A., Wheeler, M., Chong, J. X., ... & Bielas, S. L.	2018	Genetic analysis of charge syndrome identifies Overlapping molecular biology	Realizar o sequenciamento completo do exoma (WES) em 28 famílias das quais pelo menos um indivíduo apresentava características altamente sugestivas da síndrome CHARGE.	Determinação da quantidade de pessoas que possuíam variantes do <i>CHD7</i> ou de genes distintos deste.
Abadie, V., Hamiaux, P., Ragot, S., Legendre, M., Malecot, G., Burtin, A., ... & Vaivre-Douret, L.	2020	Should autism spectrum disorder be considered part of charge syndrome? a cross-sectional study of 46 patients.	Em um grande estudo transversal nacional, usamos ferramentas padronizadas específicas para diagnosticar o autismo e avaliar distúrbios comportamentais para investigar uma série de indivíduos com a síndrome CHARGE, definida pelos critérios de Verloes.	Verificarão da quantidade de pessoas que possuíam a Síndrome de CHARGE, mas que também se encaixavam no espectro Autista.

Fonte: Autoria Própria (2022).

As formas e identificação da SC, são pautadas em várias etapas de diagnóstico, sendo um dos aspectos principais delas a tabela, que corresponde aos seus critérios dos sintomas. Os sintomas majoritários são os mais buscados, para realização do diagnóstico. Porém, os quadros secundários são de igual importância, uma vez que, são mais variados e afetam de forma interna o indivíduo, um exemplo disto, é o hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (HGH), uma anomalia que afeta a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina, isso traz uma interferência na puberdade do indivíduo, pela consequente interferência nos hormônios estrógeno/testosterona. Levando a um incompleto desenvolvimento de seu amadurecimento físico (Xu, 2018; Balasubramanian, 2017).

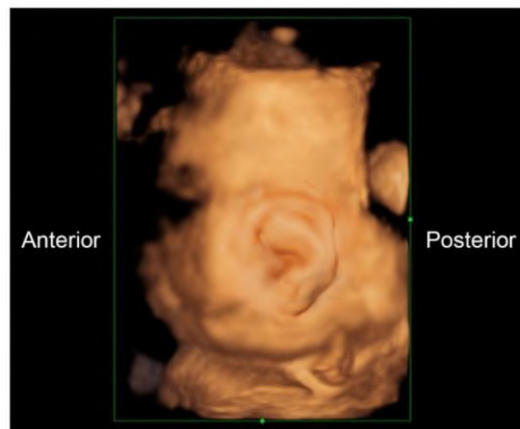
O conjunto de alterações congênicas determinam as condições que os indivíduos tem que lidar diariamente, tais como, dificuldades de desenvolver fala e a capacidade de andar, lento desenvolvimento intelectual, bem como a qualidade do sono tem participação nisto pois, a maioria dessas crianças portadoras da SC sofrem de apneia do sono, um grande fator de impacto no aprendizado do dia a dia. A alimentação é um dos pontos cruciais, uma vez que em determinada fase da vida, alguns indivíduos já tiveram de ser alimentados por sonda gastrointestinal por causa de refluxos constantes, alto risco de aspiração dos alimentos e conflito ao mastigar, sugar, e engolir alimentos (Dammeyer, 2012; Hudson, 2016; Dijck, 2019).

A comunicação é a parte de suma importância no crescimento de uma criança com SC, pois, seus pais devem se comunicar através de línguas de sinais para aquelas que não escutam, utilização de imagens e objetos com o intuito de exemplificar melhor o ensinamento. Orientação dos sentidos do corpo, tais como, equilíbrio, cheiro e gosto. A sensibilidade deles é diferenciada para cada indivíduo, uns sentem mais e outros sentem muito pouco, o toque por exemplo na qual traz a sensação de textura como diferenciar a grama da água, até mesmo areia ou algum objeto como uma bacia. Crianças com comportamento anormais devem ser observadas pelos seus responsáveis pois, algumas crianças com SC contém um certo grau

de autismo e elas demonstram em seu comportamento físicos, verbais e não verbais como por exemplo, empurrar, jogar objetos, gritar, ritmo acelerado, perguntas repetitivas, déficit de atenção/hiperatividade, bipolaridade, dentre outros (Mehr, 2020; Abadie, 2020; Hartshorne, 2021).

Um dos empecilhos no achado e imediato tratamento da SC, se dá por conta na dificuldade de diagnóstico, quando se considera apenas os achados na formação do feto. Sendo isto efetuado na fase pré-natal, aonde a suspeita de uma possível síndrome começa na avaliação materna e paterna, devido a possibilidade de herança destes genes. Utilizando a técnica de ultrassonografia, assim como ultrassonografia 3D (Figura 4), procurasse por fissura orofacial, anomalias na orelha, defeitos cardíacos, problemas renais e nos membros. Outras alterações podem ser percebidas, porém, com menos ênfase, a exemplo de microftalmia, pode ser usado uma ressonância magnética no feto para melhor suporte de diagnóstico. Mas ainda se tem opções, da utilização de técnicas de varreduras genéticas, como o microarranjo cromossômico de alta resolução, para demonstração de deleções total ou parcial do gene *CHD7*, uma vez que, as alterações acontecem nas sequências de nucleotídeos (Van Ravenswaaij-Arts, 2017; Sánchez 2019).

Figura 4 - Ultrassonografia 3D de anormalidades na orelha.



Fonte: TRAIRISILP (2021).

Outras formas de detecção e determinação são utilizadas para um diagnóstico mais embasado, utilizando outros métodos de exames laboratoriais. Qual se vale da utilização de sequenciamento genético para varredura sobre o gene *CHD7*, além do microarranjo cromossômico é possível utilizar aminocentese corinônica e amostragem de vilosidade, no momento da fase pré-natal. Também são efetuados, exames de sangue, testes de função renal, estudos imunológicos, hormônio luteinizante e entre outros. Outro fator está ligado nos exames de imagem, com objetivo de visualizar as alterações fenotípicas, além das formas de diagnóstico, qual utilizam a tabela de diagnóstico para determinação de quais critérios maiores e menores são observados, outra questão são as demais síndromes que podem ser confundidas e com características que podem ser sobrepostas pois, na família dos genes *CHD* suas mutações em cada um dos membros, resultam em síndromes distintas, como Kabuki, Kallaman e Verheij. Por isto, as etapas da triagem e criação de conselhos, servem para melhorar o entendimento dos responsáveis, sobre como cuidar de uma pessoa com SC (Usman, 2022; Moccia, 2018).

4. Conclusão

Os resultados dos artigos selecionados, demonstraram que as informações correspondentes aos aspectos que circundam os indivíduos com SC, estão relacionados aos cuidados que devem ser tomados para garantir uma melhor qualidade de vida, com isto sendo intimamente relacionados aos cuidados médicos, pré ou pós-natal e durante toda a vida do indivíduo,

devido todas as características congênitas que podem ser adquiridas. Sendo possível observar às suas limitações na execução de algumas atividades diárias, o que implica diretamente na sua educação ao longo da vida, bem como, cuidados médicos que vão desde exames confirmatórios até cirurgias corretivas sobre alguma anomalia, esse conjunto de fatores, traz a necessidade de aconselhamentos que devem ser repassados aos pais, de forma mais lúcida possível, para que eles se preparem da melhor forma possível, todas estas ações em conjunto levam à uma amenização das dificuldades e melhoram a qualidade de vida, dos indivíduos com SC de forma substancial.

Para futuros artigos correlacionados a este tema, é necessário abordar questões mais complexas e mais específicas nesta síndrome, como as questões alimentares, os problemas na qualidade de vida que estes indivíduos possuem, os problemas cognitivos as quais dificultam seu aprendizado, bem como trazer mais deste tema para o Brasil, ajudar na propagação de informações relacionadas a este tema. Além de, poder inspirar e gerar curiosidade por outras pesquisas deste tema.

Referências

- Abadie, V., Hamiaux, P., Ragot, S., Legendre, M., Malecot, G., Burtin, A., & Vaivre-Douret, L. (2020). Should autism spectrum disorder be considered part of CHARGE syndrome? A cross-sectional study of 46 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 1-14.
- Brajadenta, G. S., Bilan, F., Gilbert-Dussardier, B., Kitzis, A., & Thoreau, V. (2019). A functional assay to study the pathogenicity of CHD7 protein variants encountered in CHARGE syndrome patients. *European Journal of Human Genetics*, *27*(11), 1683-1691.
- Blake, K. D., & Hudson, A. S. (2017, December). Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 496-506).
- Balasubramanian, R., & Crowley Jr, W. F. (2017, December). Reproductive endocrine phenotypes relating to CHD7 mutations in humans. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 507-515).
- Cheng, S. S., Luk, H. M., Chan, D. K., & Lo, I. F. (2020). CHARGE syndrome in nine patients from China. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *182*(1), 15-19.
- Dijk, D. R., Bocca, G., & van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2019). Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *Journal of multidisciplinary healthcare*, *12*, 607.
- Dammeyer, J. (2012). Development and characteristics of children with Usher syndrome and CHARGE syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *76*(9), 1292-1296.
- de Geus, C. M., Free, R. H., Verbist, B. M., Sival, D. A., Blake, K. D., Meiners, L. C., & van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2017, December). Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: cranial imaging. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 450-464).
- Donabedian, P. L., Walia, J. Y., & Agarwal-Sinha, S. (2022). Partial CHARGE syndrome with bilateral retinochoroidal colobomas associated with 7q11. 23 duplication syndrome: case report. *BMC ophthalmology*, *22*(1), 1-7.
- Hartshorne, T. S., Hefner, M. A., & Blake, K. D. (Eds.). (2021). *CHARGE syndrome*. Plural Publishing.
- Hefner, M. A., & Fassi, E. (2017, December). Genetic counseling in CHARGE syndrome: Diagnostic evaluation through follow up. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 407-416).
- Hudson, A., & Blake, K. (2016). Newly emerging feeding difficulties in a 33-year-old adult with CHARGE syndrome. *Journal of Clinical Medicine Research*, *8*(1), 56.
- Institut du Cerveau, (2016). Stimulate Myelin Generation, A Therapy For Charge Syndrome? <https://institutducerveau-icm.org/en/actualite/stimulate-myelin-generation-a-therapy-for-charge-syndrome/>
- Lobete Prieto, C. J., Llano Rivas, I., Fernández Toral, J., & Madero Barrajon, P. (2010). El síndrome CHARGE. *Archivos argentinos de pediatría*, *108*(1), e9-e12.
- Mehr, S., Hsu, P., & Campbell, D. (2017, December). Immunodeficiency in CHARGE syndrome. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 516-523).
- Moccia, A., Srivastava, A., Skidmore, J. M., Bernat, J. A., Wheeler, M., Chong, J. X., & Bielas, S. L. (2018). Genetic analysis of CHARGE syndrome identifies overlapping molecular biology. *Genetics in medicine*, *20*(9), 1022-1029.
- Slavin, L. J., & Hartshorne, T. S. (2021). The development of an educational checklist for individuals with CHARGE syndrome. *International journal of developmental disabilities*, *67*(4), 256-262.
- Sánchez, N., Hernández, M., Cruz, J. P., & Mellado, C. (2019). Phenotypic spectrum of neonatal CHARGE syndrome. *Rev. Chil. Pediatr*, *90*, 533-538.

Trider, C. L., Arra-Robar, A., van Ravenswaaij-Arts, C., & Blake, K. (2017). Developing a CHARGE syndrome checklist: Health supervision across the lifespan (from head to toe). *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(3), 684-691.

Traisrisilp, K., et al. Prenatal Sonographic Features of CHARGE Syndrome. *Diagnostics*, 11(3), 415, 2021.

Usman, N., & Sur, M. (2022). CHARGE syndrome. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Van Ravenswaaij-Arts, C., & Martin, D. M. (2017, December). New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (175(4), 397-406).

Verloes, A. (2005). Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 133(3), 306-308.

Xu, C., Cassatella, D., van der Sloot, A. M., Quinton, R., Hauschild, M., De Geyter, C., & Pitteloud, N. (2018). Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genetics in medicine*, 20(8), 872-881.