



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Caracterização clínica e demográfica de indivíduos com
retardo mental idiopático atendidos em serviço de
referência do Estado da Bahia**

Isabella Fernanda Silva Ferreira

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Ferreira, Isabella Fernanda Silva

F383 Caracterização clínica e demográfica de indivíduos com retardo mental idiopático atendidos em serviço de referência do Estado da Bahia/ Isabella Fernanda Silva Ferreira. Salvador: 2013.

41p. + anexos.

Orientadora: Angelina Xavier Acosta.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Retardo mental. 2. Genética. 3. Fenótipo. I. Acosta, Angelina Xavier II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.899



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Caracterização clínica e demográfica de indivíduos com retardo mental idiopático atendidos em serviço de referência do Estado da Bahia

Isabella Fernanda Silva Ferreira

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

Coorientador: **Maria Betânia Toralles**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Março, 2013

Monografia: *Caracterização clínica e demográfica de indivíduos com retardo mental idiopático atendidos em serviço de referência do Estado da Bahia*, de **Isabella Fernanda Silva Ferreira**.

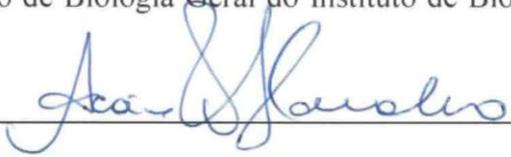
Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**
 Coorientador: **Maria Betânia Toralles**

COMISSÃO REVISORA

- **Angelina Xavier Acosta** (Presidente), Professora Associada II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

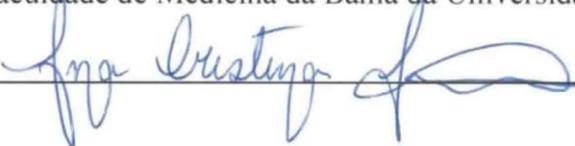
- **Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho**, Professora Adjunta II do Departamento de Biologia Geral do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, Professora Adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Ana Cristina Feres**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

Membro suplente

- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professora Adjunta IV do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV).

Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

O verdadeiro homem mede sua força, quando se defronta com o obstáculo (extraído do livro “O Pequeno Príncipe”, de **Antoine de Saint-Exupéry**)

Às pessoas mais importantes para mim: meus pais, João Abel e Maria Aparecida; minha irmã, Poli; e Billy, que já não está mais conosco.

Também aos pacientes com retardo mental e seus familiares, cujas histórias inspiraram a busca pelo conhecimento a ser colocado ao seu serviço.

EQUIPE

- Angelina Xavier Acosta, Médica Geneticista, Doutorado em Clínica Médica, Professora Associada II da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Chefe do Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (SGM/COM-HUPES);
- Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho, Bióloga, Mestre e Doutora em Genética, Professora Adjunto II do Instituto de Biologia (IBio) da UFBA;
- Renata Lucia Leite Ferreira de Lima, Bióloga, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas, Professora Adjunto do IBio-UFBA;
- Maria Betânia Pereira Toralles, Médica Pediatra, Mestre e Doutora em Medicina e Saúde, Médica do SGM/COM-HUPES, Professora Adjunto IV da FMB-UFBA;
- Kariny Maria Silva Ferreira, Médica Pediatra, Médica do SGM/COM-HUPES
- Graziela Paz de Souza, Secretária do SGM/COM-HUPES;
- Paula Monique Leite Pitanga, Bióloga, Mestranda em Genética e Biodiversidade;
- Inis Leahy, Psicóloga, Psicóloga do Ambulatório de Neuropsicologia do COM-HUPES;
- Isabella Fernanda Silva Ferreira, Estudante de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Estudante do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC);
- Maiara dos Santos Rocha, Estudante de Medicina da UFBA;
- Bianca Arcaro Topázio , Estudante de Ciências Biológicas da UFBA, Estudante do PIBIC; e
- Pedro Henrique Silva Andrade Rocha, Estudante de Ciências Biológicas da UFBA, Estudante do PIBIC.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Biologia (IBio)

COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS

- Serviço de Genética Médica

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) através do financiamento de bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) aprovada no Edital PIBIC/UFBA 01/2011, com início em agosto de 2011, renovada no Edital PIBIC/UFBA 01/2012.
2. Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) através da aprovação do projeto Implantação de uma rede de investigação genética da deficiência mental nas regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS no Edital MCT/CNPq/CT-SAÚDE Nº 57/2010, Linha: Deficiência Mental, em setembro de 2010.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À professora **Angelina Xavier Acosta** pela oportunidade de participar como estudante de iniciação científica do projeto de pesquisa *Implantação de uma rede de investigação genética da deficiência mental nas regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS*, do qual esta Monografia é secundária.
- ◆ Às professoras **Angelina Xavier Acosta** e **Maria Betânia Toralles**, agradeço pela orientação durante a produção desta Monografia.
- ◆ A **Kariny Maria Silva Ferreira**, pela ajuda na execução do projeto e pelos ensinamentos que foram além da Medicina.
- ◆ A **Graziela Paz de Souza**, pelos préstimos no Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (SGM/COM-HUPES).
- ◆ Ao professor **José Tavares-Neto**, coordenador do componente curricular MED-B60, pela solicitude quando procurado para esclarecer dúvidas durante a produção desta Monografia.
- ◆ A **Isis Polianna Silva Ferreira**, minha irmã, mestranda no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (UnB) em Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, pela ajuda com a obtenção dos resultados apresentados.
- ◆ À colega **Sabrina Rodrigues de Figueiredo**, pela ajuda no cumprimento das normas técnicas de formatação.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	12
I. RESUMO.....	13
I. INTRODUÇÃO.....	14
II. OBJETIVOS.....	16
Principal	16
Secundários	16
III. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
III. 1. Aspectos gerais do RM	17
III. 2. A etiologia do RM.....	18
III. 3. As bases genéticas do RM.....	19
III. 4. A abordagem médica do paciente com RMI.....	20
IV. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	22
IV. 1. Casuística	22
IV. 2. Informações clínicas	22
IV. 3. Análise de dados	23
V. RESULTADOS	24
V. 1. Características gerais da amostra	24
V. 2. Antecedentes pré-natais.....	25
V. 3. Antecedentes perinatais	26
V. 4. Desenvolvimento neuropsicomotor.....	26
V. 5. Antecedentes familiares	27
V. 6. Exame físico	27
V. 7. Exames complementares	29
V. 7. 1. Citogenética clássica.....	29
V. 7. 2. Testes moleculares	30
V. 8. Diagnósticos	31
VI. DISCUSSÃO.....	33
VII. CONCLUSÕES.....	37
IX. SUMMARY	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS.....	42
Anexo I.....	42
Anexo II.....	45
Anexo III.....	47
Anexo IV	49
Anexo V	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos pacientes estudados, segundo queixas clínicas referidas pelos responsáveis, no ambulatório do SGM/COM-HUPES	25
Tabela 2- Idades nas quais foram atingidos os principais marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, no ambulatório do SGM/COM-HUPES	27
Tabela 3- Distribuição dos pacientes estudados, segundo a presença de pelo menos um dismorfismo por segmento corporal, no ambulatório do SGM/COM-HUPES	28
Tabela 4- Medidas antropométricas dos pacientes estudados no ambulatório do SGM/COM-HUPES	29
Tabela 5- Distribuição dos pacientes estudados, segundo suspeitas diagnósticas firmadas e manifestações clínicas e características físicas associadas, no ambulatório do SGM/COM-HUPES	32

I. RESUMO

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DE INDIVÍDUOS COM RETARDO MENTAL IDIOPÁTICO ATENDIDOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO ESTADO DA BAHIA. Introdução: retardo mental (RM) é a condição de déficit intelectual e adaptativo não progressivo, com manifestação anterior aos 18 anos. No ocidente, 1% a 3% da população é acometida. A etiologia do RM pode ser ambiental, genética ou multifatorial, contudo até 60% dos casos são idiopáticos. Objetivo: descrever as características clínicas e demográficas de pacientes com retardo mental idiopático (RMI) atendidos em serviço de referência. Causuística e metodologia: foram selecionados 56 pacientes com história de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e/ou dificuldade de aprendizagem sem etiologia definida, atendidos em serviço de referência de Genética Médica no Estado da Bahia. Informações clínicas foram obtidas mediante o consentimento livre e esclarecido pelo responsável. A análise estatística descritiva dos dados foi feita no software Epidata. Resultados: a frequência de casos de RM foi 37%. O sexo masculino foi predominante (62,5%) e a mediana de idades foi 6,4 (0,5 – 25) anos. ADNPM foi a principal queixa referida (69,6%). Ao exame físico, 85,7% dos pacientes apresentaram RMI sindrômico, sendo as dismorfias em face as mais frequentes (80,4%). Em 73,2% dos casos não foi firmado diagnóstico etiológico. Discussão: a alta prevalência de RM se deveu à população pertencer a um serviço especializado, tendo sido a proporção entre os sexos consoante com a literatura. ADNPM é descrito frequentemente em associação a RM, apesar de não determinar diagnóstico isoladamente. A alta frequência de RMI sindrômico justifica a importância do exame físico com pesquisa de dismorfias. Conclusões: foi observada grande variabilidade na apresentação clínica do RMI. Uma boa avaliação clínica é fundamental para a suspeição diagnóstica consistente.

Palavras-chaves: 1.Retardo mental; 2.Genética; 3.Fenótipo.

I. INTRODUÇÃO

Retardo mental (RM) é a condição de (1) desempenho intelectual significativamente abaixo da média associado com (2) limitações das funções adaptativas – conjunto de ações executadas para atender às demandas da vida cotidiana ⁽¹⁾ -, e (3) manifestação clínica antes dos 18 anos de idade ^(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). A presença desses três indicadores é necessária para o diagnóstico clínico do RM ^(9,11).

No ocidente, a prevalência de RM na população geral varia de 1% a 3% ^(2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21), sendo a terceira condição com envolvimento neurológico mais frequente em crianças, depois de paralisia cerebral e epilepsia ^(8,11). No Brasil, estima-se que 1,6% da população seja acometida ⁽²²⁾; e de acordo com o Censo Demográfico de 2010, foram referidos 211.402 casos de RM no Estado da Bahia, sendo 14.016.906 habitantes o total da população ⁽²³⁾.

O RM pode ser secundário a injúria ambiental, a anormalidade genética ou à interação desses elementos. As alterações da constituição genética compõem grupo etiológico predominante ^(6, 17, 21), enquanto causas ambientais respondem por 5% a 13% dos diagnósticos de RM ⁽⁴⁾. Contudo, em 30% a 60% dos casos, o agente etiológico específico não é definido ^(4, 5, 6, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21) e esses indivíduos são incluídos no grupo de portadores de retardo mental idiopático (RMI) ⁽²⁴⁾.

Por sua vez, a apresentação clínica do RM é muito heterogênea e dependente da etiologia. De modo geral, a prevalência é maior no sexo masculino, na proporção de 1,5 : 1 em relação ao sexo feminino ^(2, 7, 11). As queixas mais referidas pelos responsáveis durante a história clínica são atraso da linguagem, comportamento inadequado e baixo rendimento escolar ⁽¹¹⁾. Ao exame físico, diversas características podem ser observadas em pacientes com RM, contribuindo significativamente para o diagnóstico clínico de síndromes já descritas em literatura ^(2,4). Malformações do sistema nervoso central (SNC), hipotonia congênita e anormalidades de crescimento são outros achados frequentemente presentes ⁽⁴⁾.

A maior parte dos quadros de RMI é secundária a alterações gênicas submicroscópicas (microdeleções ou microduplicações) ^(3, 6, 16, 18, 19, 21, 25), chamadas de variações do número de cópias (CNVs), cuja expressão fenotípica é bastante variável ^(13,15). Cinco aspectos clínicos são frequentemente reportados em associação com RM causado por CNVs, são eles recorrência familiar, retardo do crescimento intrauterino,

alteração de crescimento pós-natal, presença de mais de dois dismorfismos faciais e presença de, no mínimo, uma anormalidade em outro segmento corporal ou malformação congênita ^(14, 16, 25).

Estudo holandês caracterizou clinicamente uma amostra de 100 pacientes com RMI, tendo sido observado maior prevalência do sexo masculino e da faixa etária inferior a 10 anos (média de sete anos). A maioria dos pacientes negou história familiar. Foi referida anormalidade de crescimento intrauterino em poucos casos. Medidas de perímetro cefálico e estatura fora do padrão de normalidade foram frequentes, bem como dismorfismos, principalmente em face ⁽¹⁴⁾. Outra publicação, uma série italiana de 219 indivíduos também com RMI, apresentou resultados semelhantes: sexo masculino mais acometido; média de idade de 10,7 anos; anormalidades de crescimento pré e pós-natal e história familiar foram negadas na maioria dos casos; e todos os pacientes com arranjo subtelomérico detectado apresentavam dismorfismo facial ⁽²⁵⁾.

As técnicas moleculares de estudo do DNA têm avançado rapidamente, elucidando casos anteriormente sem diagnóstico ^(14, 15), todavia resultados de testes genéticos sem informações clínicas com as quais possam ser relacionados tem pouca validade ⁽²⁾. O registro das características clínicas de pacientes com RMI é fundamental para futuros estudos de correlação genótipo-fenótipo, quando da análise molecular do material genético desses indivíduos. Além da descrição de novas síndromes, os estudos de amostra populacional permitem a delimitação do perfil de acometimento, o que é útil para orientar a organização das instituições de saúde responsáveis pelo manejo do paciente. Dessa forma, justifica-se a pergunta principal deste estudo: quais são os caracteres clínicos de indivíduos com RMI atendidos num serviço de referência de Genética Médica no Estado da Bahia?

II. OBJETIVOS

Principal

Descrever as características clínicas e demográficas de pacientes com retardo mental idiopático (RMI) atendidos no serviço de referência de Genética Médica do Sistema Único de Saúde (SUS) no estado da Bahia.

Secundários

1. Descrever a história clínica referida do paciente com RMI.
2. Descrever os aspectos clínicos no que se refere a história gestacional e perinatal, desenvolvimento neuropsicomotor, antecedentes familiares, alterações de exame físico e exames complementares.
3. Comparar as características clínicas encontradas na amostra em estudo com aquelas descritas sobre outras populações na literatura.
4. Sugerir proposta de abordagem clínica para a investigação diagnóstica de pacientes com RMI.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III. 1. Aspectos gerais do RM

Retardo mental (RM), deficiência mental (DM) e deficiência intelectual (DI) ⁽⁶⁾ são designações sinônimas - sendo RM o termo mais utilizado ⁽⁷⁾ - para a condição neuropsiquiátrica caracterizada fundamentalmente por desempenho cognitivo e adaptativo significativamente inferior à média, com instalação precoce (anterior aos 18 anos de idade) ^(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). O comportamento adaptativo consiste no conjunto de ações que um indivíduo executa a fim de responder às solicitações do cotidiano, da interação social e da independência ⁽²⁾; essas habilidades estão relacionadas a comunicação, autocuidado, contato interpessoal, utilização de recursos da comunidade, saúde, segurança, atividades acadêmicas, lazer e trabalho ⁽¹⁾.

O desenvolvimento da cognição e o funcionamento adaptativo de um indivíduo dependem de sua exposição a meios de estimulação, da motivação pessoal, da personalidade e do nível de educação, portanto é necessário excluir outras causas de baixo desempenho antes de diagnosticá-lo como RM ⁽²⁾. Testes psicométricos são utilizados para a avaliação do desenvolvimento intelectual e adaptativo ⁽²⁾, sendo o escore do quociente de inteligência (QI) < 75 critério indicativo de RM ^(6, 26), não obstante o diagnóstico de RM é clínico.

O RM é classificado em níveis de gravidade segundo o QI ⁽²⁷⁾. A categoria RM leve compreende QI entre 50 e 69 e caracteriza-se por dificuldade de aprendizado na escola e atividades laboral e social satisfatórias na vida adulta. RM moderado inclui indivíduos com QI entre 35 e 49, os quais apresentam atraso de desenvolvimento na infância, mas desenvolvem alguma autonomia, apesar de necessitarem de assistência na vida adulta. RM grave está associada a QI entre 20 e 40 e o indivíduo demanda cuidados contínuos. RM profundo é a categoria de indivíduos com QI abaixo de 20, que necessitam de cuidado contínuo, além de não terem desenvolvido comunicação, mobilidade e controle de esfíncteres. Quando não é possível a mensuração do QI, usa-se a categoria RM não-especificado ^(1, 2, 7, 27).

O RM também pode ser classificado como sindrômico ou isolado conforme a presença ou não de outras anormalidades clínicas ^(5, 6, 10, 11).

O RM acomete 1% a 3% da população ocidental^(2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) e, em crianças, representa a terceira condição mais prevalente associada a dano neurológico^(8, 11). O RM é um transtorno do desenvolvimento oneroso para os sistemas de saúde e demanda uma reorganização das funções do núcleo familiar, pois as limitações dos pacientes implicam necessidade de assistência constante^(2, 4, 5, 7). Segundo o *Center for Disease Control* (CDC) norte-americano, o custo estimado de um indivíduo com RM para o sistema de saúde é de 1 milhão de dólares ao longo de sua vida⁽⁵⁾. O impacto social do RM também é significativo, pois os genitores tornam-se apreensivos quanto à recorrência em futuras gestações e ao prognóstico do caso, têm frustrados os desejos investidos naquela criança e vivem sob um estigma, pois as informações médicas, geralmente, são evasivas ou excessivamente técnicas⁽²⁸⁾.

III. 2. A etiologia do RM

Os fatores etiológicos do RM podem ser agrupados em três categorias: ambientais, genéticos ou multifatoriais. As causas ambientais são responsáveis por 5 a 13% dos casos⁽⁴⁾ e incluem infecção, trauma, nutrição inadequada, prematuridade, isquemia cerebral perinatal e exposição a teratógenos, como ocorre na síndrome alcóolica fetal^(2, 6, 8, 11, 12). As alterações genéticas são as causas mais prevalentes de RM e consistem em anormalidades cromossômicas ou gênicas^(6, 17, 21). Dentre os casos de RM grave, 25% a 50% dos indivíduos têm alteração em material genético^(5,6).

Não obstante o avanço das técnicas laboratoriais de investigação, quadros de RM de origem idiopática são os mais frequentes, pois 30% a 60% dos casos não têm fator causal identificado^(4, 5, 6, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21). Em geral, pacientes cuja apresentação clínica de RM é grave têm maior índice de suspeição diagnóstica quando comparados aos quadros leves⁽¹⁶⁾.

A despeito de o RM ser uma condição irreversível, a investigação do diagnóstico etiológico é fundamental, pois é necessário informar à família o risco de recorrência nos casos de RM de origem genética, prever o prognóstico, planejar o acompanhamento médico de rotina, fazer o tratamento de suporte e descartar condutas desnecessárias^(2, 4, 7, 9, 15, 17, 18, 25, 28).

III. 3. As bases genéticas do RM

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais alterações no DNA produzem RM não estão completamente elucidados até o momento ^(2, 4, 5, 7), apesar dos avanços nas técnicas de estudo genômico ^(14,15). É proposto que a correta constituição cerebral seria dependente de uma quantidade relativamente fixa de material transcrito e traduzido, a dose gênica, uma carga proteica fora dessa faixa implicaria em falha do desenvolvimento cognitivo ^(13,16).

A prevalência de aberrações cromossômicas na base etiológica do RM varia entre 4 e 34,1% ^(2, 3, 5, 12, 15, 18, 29). Essas alterações podem ser estruturais ou numéricas ⁽⁷⁾, sendo detectadas por exames de citogenética clássica ^(12, 16, 30). Essa técnica é capaz de identificar anormalidades no DNA maiores que 5 a 10 milhões de pares de bases ^(12, 16, 30). Dentre as cromossomopatias que cursam com RM, a trissomia do cromossomo 21, fenotipicamente expressada como síndrome de Down, é a mais frequente, correspondendo a dois terços dos casos ^(3, 12, 16, 18, 30). As cromossomopatias são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos de RM grave associada a dismorfismos ^(7, 16), sendo as anomalias do tipo estrutural mais encontradas no sexo feminino ⁽⁷⁾. O exame de cariótipo é recomendado para todos os pacientes com RM em investigação diagnóstica ^(7, 8, 16), principalmente em casos nos quais sejam identificados mais de seis dismorfismos ao exame físico, situação que mostra forte associação com a presença de cromossomopatia ⁽⁹⁾.

O RM também pode ser secundário a alteração em um gene isolado, havendo descrição de aproximadamente 450 mutações que cursam com falha do desenvolvimento cognitivo ⁽¹²⁾. Contudo, não há estimativa da prevalência de RM de causa monogênica ⁽¹²⁾. Quando o gene mutado está localizado no cromossomo sexual X é empregada a designação “condição ligada ao X”. São descritas mutações ligadas ao X em 102 genes ⁽³¹⁾, consistindo na principal causa monogênica de RM, o que corresponde a aproximadamente 10% dos casos ^(5,12). Há a hipótese de que o cromossomo X comporta grande quantidade de genes responsáveis pelo desenvolvimento intelectual, assim uma anormalidade produziria falha cognitiva ^(6,31). A prevalência do sexo masculino nas condições ligadas ao X é maior, porque no gênero feminino há o alelo correspondente normal que impede a expressão da mutação ^(12,30). A síndrome do X-frágil, causada pela mutação no gene *FMRI*, é a principal anomalia hereditária associada a RM no sexo masculino ⁽¹¹⁾.

Alterações gênicas submicroscópicas são o principal fator etiológico subjacentes em casos de RMI ^(16, 19, 25). Devido às suas pequenas dimensões, essas anormalidades são detectáveis somente por métodos de análise moleculares, como hibridização fluorescente *in situ* (FISH), hibridação genômica comparativa de alta resolução (HR-CGH), hibridação genômica comparativa em *array* (aCGH), *multiplex amplification and probe hybridization* (MAPH) e *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) ^(9, 16, 18, 20, 21, 30). Rearranjos genômicos, como microdeleções e microduplicações de segmentos de DNA em um cromossomo originadas durante a meiose dos gametas parentais ⁽¹⁵⁾, produzem um número anormal de cópias de material genético, ou seja, o desbalanço gênico de um locus ^(13, 15, 32); esse polimorfismo é designado “variação do número de cópias” (CNVs) ^(3, 6, 18, 21). As CNVs são variações fisiológicas ^(3, 18, 32) do genoma humano, sem interferência no desenvolvimento cognitivo ^(13, 30, 32). Aquelas que ocorrem numa frequência superior a 1% na população geral não são patogênicas e denominam-se polimorfismos de número de cópias (CNP) ⁽³²⁾. A depender da dimensão e localização, a expressão fenotípica de algumas CNVs pode ser patológica ^(13,32). A prevalência de casos de RM secundário a CNVs varia entre 15% e 20% ^(5, 12), sendo a deleção 22q11.2 a desordem genômica mais frequente ⁽³²⁾. Algumas síndromes bem descritas já foram associadas a CNVs ^(13, 15, 30), como a deleção 7q11.23 na síndrome de Williams e a 17q11.2 na síndrome de Smith-Magenis ⁽¹³⁾, contudo a maioria dessas variações ainda não tem correlação genótipo-fenótipo estabelecida ⁽²⁵⁾. De forma geral, as deleções ditam fenótipos mais graves, enquanto duplicações geram quadros mais leves, inclusive frequentemente subdiagnosticados ^(6, 13, 15, 16, 25, 32). Cinco características clínicas comuns em casos de RM com origem gênica submicroscópica são recorrência familiar, retardo de crescimento fetal, anormalidade de crescimento pós-natal, presença de pelo menos dois dismorfismos faciais e no mínimo uma outra anormalidade ou defeito congênito ^(14, 25). As CNVs podem ser *de novo* – apresentam maior penetrância - ou herdadas, sendo as primeiras mais frequentes ^(5, 13, 14, 18, 25). Uma CNV rara, extensa e que ocorra *de novo* é a de maior interesse clínico ⁽¹⁸⁾.

III. 4. A abordagem médica do paciente com RMI

A caracterização clínica de um paciente com RMI é fundamental para orientar a investigação laboratorial especialmente os estudos genéticos, pois resultados sem dados clínicos bem caracterizados, com os quais possam ser correlacionados, tem pouca validade ⁽²⁾.

Desse modo, preconiza-se obter uma história clínica minuciosa, incluindo informações a respeito da gestação, parto, desenvolvimento neuropsicomotor e antecedentes patológicos e familiares. Também é indicada a representação gráfica da família num heredograma com o mínimo de três gerações, assinalando o probando e os demais indivíduos com desordens neuropsiquiátricas. Durante o exame físico, a aferição completa da antropometria, e a avaliação de alterações dismorfológicas e neurológicas merecem atenção, pois contribuem para o diagnóstico de síndromes já descritas em literatura ^(4, 7, 8, 9).

Muitas crianças que apresentam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) têm RM detectada nos primeiros anos de vida, entretanto o diagnóstico precoce é inadequado, pois o atraso pode ser uma condição transitória ^(2, 4, 9). Assim, em pacientes menores de cinco anos é preferível referir ADNPM, reservando o diagnóstico de RM às crianças maiores, as quais podem ter o QI avaliado ^(8, 9, 11).

IV. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

IV. 1. Casuística

Este trabalho consiste num estudo observacional de pacientes com história de ADNPM e/ou dificuldade de aprendizagem, sem etiologia definida, atendidos em primeira consulta no ambulatório do Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (SGM/COM-HUPES) no período de 01 de janeiro de 2011 a 22 de agosto de 2012. Foram selecionados 56 indivíduos com diagnóstico clínico de RMI, com suspeita de anormalidade genética relacionada. Não fizeram parte da amostra os pacientes com diagnóstico clínico definido de RM, como síndrome de Down. O projeto de pesquisa *Implantação de uma rede de investigação genética da deficiência mental nas regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS*, do qual esta Monografia é secundária, foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do COM-HUPES, tendo recebido parecer favorável, de cadastro 13/11, em 19 de maio de 2011 (Anexo I); contudo, fez-se necessária emenda solicitando a utilização das informações para a confecção desta Monografia (Anexo II)¹, a qual foi aprovada em 14 de janeiro de 2013 (Anexo III)¹. Os indivíduos elegíveis ao estudo cuja data de admissão no ambulatório foi em 2011, anterior ao mês da aprovação do projeto pelo CEP, foram identificados por análise retrospectiva dos prontuários médicos, tendo colhidos o TCLE e os dados em consulta subsequente.

IV. 2. Informações clínicas

Os indivíduos elegíveis foram convidados a integrar a amostra e foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo IV) aos responsáveis. Os pacientes tiveram informações clínicas registradas em ficha padronizada (Anexo V). As informações pesquisadas se referem a história clínica; antecedentes materno-obstétricos; situação clínica pré, peri e pós-natal; desenvolvimento neuropsicomotor; antecedentes familiares; exame físico e antropometria; exames complementares e acompanhamento multidisciplinar para estimulação do desenvolvimento.

¹ O título desta Monografia que consta em Anexo II e Anexo III foi substituído pelo atual para melhor expressar o conteúdo do trabalho, quando os referidos documentos anexados já haviam sido produzidos.

Além da coleta de dados clínicos, o fluxograma de investigação dos casos em estudo abrange a realização de exames complementares. Todos os pacientes são encaminhados para realização de análise de cariótipo; se uma cromossomopatia for identificada, o paciente tem o diagnóstico firmado e continuará a ser acompanhado no ambulatório do SGM/COM-HUPES, do contrário, prossegue no estudo. Os pacientes cujas informações clínicas indiquem uma suspeita diagnóstica específica têm seu material genético submetido à pesquisa molecular de síndromes específicas. Casos que persistirem sem diagnóstico clínico e/ou laboratorial serão selecionados para estudo com aCGH. Este protocolo está em fase de andamento no projeto *Implantação de uma rede de investigação genética da deficiência mental nas regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS* executado no SGM/COM-HUPES.

IV. 3. Análise de dados

As informações colhidas foram tabuladas em banco de dados no software livre Epidata. Para as variáveis contínuas foram calculadas média com desvio-padrão e mediana, enquanto variáveis categóricas tiveram frequências absoluta e relativa determinadas. Na análise descritiva, os resultados obtidos foram apresentados em relação às respostas válidas para cada variável; as informações perdidas foram secundárias à falta de conhecimento do informante sobre o quesito, seja por falha de recordação ou desconhecimento de informações, como por motivo de adoção do paciente.

V. RESULTADOS

V. 1. Características gerais da amostra

No período compreendido entre 01 de janeiro de 2011 e 22 de agosto de 2012, 221 casos novos foram atendidos no ambulatório do SGM/COM-HUPES. Dentre eles, 82 pacientes apresentaram história de ADNPM e/ou dificuldade de aprendizado sem diagnóstico clínico definido, sendo elegíveis a este estudo; dentre eles, 56 (68,3%) indivíduos foram oportunamente convidados para compor a amostra, seguido de assinatura do TCLE. A frequência de casos de RMI na população admitida no ambulatório foi 37% (82/221). Dentre os pacientes incluídos no estudo, a maioria foi procedente do interior (67,9%), de cidades de todas as regiões do Estado da Bahia.

Na amostra, o sexo masculino foi mais prevalente, 62,5% (35/56) dos indivíduos, na proporção de 1,7:1 em relação ao sexo feminino. A média da idade na primeira consulta foi 7,5 anos [desvio padrão (DP): 5], com mediana de 6,4 (0,5 - 25,0) anos.

Durante a entrevista, os acompanhantes dos pacientes foram questionados sobre profissão e estudos dos pais do propósito. Dentre as respostas válidas, a escolaridade paterna predominante foi a categoria “1ª a 4ª série do ensino fundamental” em 39,3% (11/28) dos casos e a ocupação mais frequente foi na área de comércio e prestação de serviços, com percentual de 38,1% (16/42); quando requeridas as mesmas informações sobre as mães dos pacientes, o grau de escolaridade mais referido foi “5ª a 8ª série do ensino fundamental”, por 39,4% (13/33) dos informantes, e a ocupação “trabalho no lar sem remuneração” foi indicada em 37,5% (18/48) das entrevistas.

Quando questionada a história clínica, acompanhantes de dois (3,6%) pacientes não forneceram informações. Nos demais casos, a principal queixa clínica referida foi ADNPM seguida de alteração de comportamento, dificuldade de aprendizado, malformação congênita, crise epiléptica, hipotonia, déficit pênvero-estatural, baixa acuidade visual e/ou auditiva, hiperfagia e sobrepeso (**Tabela 1**).

As alterações de comportamento descritas foram, predominantemente, agitação, heteroagressividade, isolamento e diminuição da atenção; irritabilidade, agitação psicomotora, autoagressividade e solilóquio foram referidas em menor proporção.

Tabela 1- Distribuição dos pacientes estudados, segundo queixas clínicas referidas pelos responsáveis, no ambulatório do SGM/COM-HUPES

Queixa clínica referida (N=56)	N⁽²⁾ (%)
ADNPM ⁽¹⁾	39 (69,6)
Alteração de comportamento	33 (58,9)
Dificuldade de aprendizado	29 (51,8)
Malformação congênita	17 (30,4)
Crise epiléptica	11 (19,6)
Hipotonia	10 (17,9)
Déficit ponderoestatural	6 (10,7)
Acuidade visual e/ou auditiva diminuída	5 (8,9)
Hiperfagia	3 (5,4)
Sobrepeso	3 (5,4)

(1) Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

(2) Número absoluto de pacientes para os quais foi referida a queixa clínica e a respectiva frequência.

Nos casos em que houve referência de malformação congênita, as cardiopatias foram as mais comuns.

V. 2. Antecedentes pré-natais

Quando questionados os dados materno-obstétricos, não houve informação em sete casos; a partir das 49 (87,5%) entrevistas nas quais foram dadas respostas válidas, foram obtidas as médias de 3,2 (DP: 2,6) gestações, 2,8 (DP: 2,3) partos e 0,4 (DP: 0,7) abortos e medianas de 2 (1 – 15) gestações, 2 (1 – 13) partos e 0 (0 – 3) abortos. A gestação do propósito foi a primeira em 32,1% (18/56) dos casos, com média da idade materna de 26,6 (DP: 7,6) anos e mediana de 25 (15 – 45) anos; a idade materna na gravidez do propósito foi informada em 51 entrevistas.

A realização do pré-natal foi referida em 69,6% (39/56) dos casos, sendo que 25% (14/56) dos consultados não souberam responder ao quesito. Somente 10,7% (6/56) das genitoras afirmaram exposição a teratógenos, como radiação, álcool, drogas, tabagismo e misoprostol; 28,6% (16/56) dos entrevistados não souberam informar se houve exposição da gestante a agentes teratogênicos. A gravidez transcorreu sem intercorrências em 41,1% (23/56) dos relatos, não havendo essa informação para 23,2% (13/56) dos casos.

V. 3. Antecedentes perinatais

As informações perinatais mostraram que a maioria dos pacientes nasceu de parto a termo [60,7% (34/56)], seguido de pré-termo [14,3% (8/56)] e pós-termo [(1,8% (1/56)]; 23,2% (13/56) dos informantes não souberam referir. Em 67,9% (38/56) dos relatos foi indicada a realização de parto do tipo vaginal, o parto cesariano foi o segundo mais prevalente, em 26,8% (15/56) dos casos, e houve somente uma ocorrência de parto do tipo fórceps; dois acompanhantes não souberam precisar o tipo de parto do paciente. Quanto à apresentação do concepto, o tipo cefálico teve prevalência de 71,4% (40/56) e somente dois pacientes estavam em apresentação pélvica no momento do parto. Esse quesito não foi respondido em 23,2% (13/56) das entrevistas. Foi feito relato de intercorrência durante o trabalho de parto somente por quatro informantes.

Quando questionada a antropometria dos pacientes ao nascimento, 50 entrevistados souberam informar o peso; 28, a estatura e somente 17, o perímetro cefálico (PC). A média de peso foi 2947,9g (DP: 771,3) e a mediana, 2810 (1100 – 4730)g; a estatura teve média de 47,8cm (DP: 3,7) e mediana de 48 (41 – 55) cm; quanto ao PC, a média obtida foi 33,2cm (DP: 2,4) e a mediana, 32cm (30 – 38).

Pelo menos um tipo de intercorrência perinatal - como necessidade de oxigenoterapia, cianose, icterícia, convulsão, infecção, febre, deficiência de sucção, ausência de choro e permanência em unidade de terapia intensiva ou incubadora – foi referida por 19 (33,9%) informantes; o acompanhante não soube relatar se houve complicação pós-natal em 46,4% (26/56) dos casos.

O teste de triagem neonatal foi realizado por 33 pacientes (58,9%), tendo todos eles resultado negativo. Dezesesseis (28,6%) entrevistados não souberam informar se o teste do pezinho foi realizado.

V. 4. Desenvolvimento neuropsicomotor

A média e mediana das idades nas quais os pacientes alcançaram os principais marcos do desenvolvimento neuropsicomotor estão apresentadas na **Tabela 2**. O equilíbrio cervical foi a capacidade mais precocemente desenvolvida [6 (1 – 36) meses de vida], enquanto o controle de esfíncteres noturno foi a aquisição mais tardia [36 (8 – 120)].

Tabela 2- Idades nas quais foram atingidos os principais marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, no ambulatório do SGM/COM-HUPES

Marco do desenvolvimento neuropsicomotor	N⁽¹⁾	Média de idade em meses (desvio-padrão)	Mediana da idade em meses
Equilíbrio cervical	45	8,56 (7,14)	6 (1 – 36)
Sentar-se sem apoio	41	12,6 (7,9)	10 (6 – 36)
Engatinhar	30	13,8 (8,7)	9 (6 – 42)
Ficar em pé	18	19,4 (12)	15 (8 – 48)
Deambulação sem apoio	47	23,7 (12,9)	18 (9 – 60)
Fala de frases	33	34 (24,4)	24 (6 – 96)
Controle diurno de esfíncteres	27	40,5 (22,4)	36 (15 – 120)
Controle noturno de esfíncteres	25	49,9 (24,6)	36 (8 – 120)

⁽¹⁾ Número de pacientes cujos acompanhantes puderam informar a idade (em meses) na qual o paciente atingiu o marco do desenvolvimento questionado.

V. 5. Antecedentes familiares

Consanguinidade parental foi negada por 67,9% (38/56) dos entrevistados, sendo que oito (14,3%) informantes não puderam fornecer o dado. História familiar de outros casos de acometimento neuropsiquiátrico foi relatado em 48,2% (27/56) das consultas. Nesses casos de recorrência familiar, o parentesco de 2º grau foi o mais frequente (35,7%).

V. 6. Exame físico

Após a realização do exame físico, constatou-se que 85,7% (48/56) dos pacientes apresentaram ao menos uma alteração dismorfológica, os quais são classificados como casos de RMI sindrômico. Três pacientes não tiveram o exame físico realizado, representando 5,4%, e cinco (8,9%) apresentaram RMI isolado. O número absoluto e a frequência de pacientes que apresentaram ao menos uma alteração por segmento corporal estão explicitados na **Tabela 3**, bem como a enumeração dos dismorfismos mais comuns. O segmento cefálico foi o mais acometido (80,4%), sendo os achados mais frequentes: hipertelorismo ocular, epicanto e fronte proeminente, na face; implantação dentária anormal; e baixa implantação de orelhas.

Tabela 3- Distribuição dos pacientes estudados, segundo a presença de pelo menos um dismorfismo por segmento corporal, no ambulatório do SGM/COM-HUPES

Segmento do corpo	N⁽¹⁾ (%)	Dismorfismos mais frequentes por segmento corporal
Segmento cefálico	45 (80,4)	Hipertelorismo ocular, implantação baixa de orelhas, epicanto, implantação dentária anormal e fronte proeminente
Tórax	12 (21,4)	Hipertelorismo mamilar, assimetria, ausculta pulmonar alterada, ausculta cardíaca alterada e ginecomastia
Abdome	9 (16,1)	Obesidade centrípeta e hérnia umbilical
Aparelho genitourinário	11 (19,6)	Criptorquidia, macrorquidia, hipotrofia, microrquidia e hipóspádia
Membros superiores	2 (3,6)	Postura em semiflexão, assimetria e encurtamento
Mãos	19 (33,9)	Quirodáctilo encurtado, quirodáctilo longo, braquidactilia, polidactilia e aracnodactilia
Membros inferiores	6 (10,7)	Postura em semiflexão, arqueamento lateral, atrofia, assimetria e encurtamento
Pés	12 (21,4)	Pés planos, pododáctilo desviado, pododáctilo longo, polidactilia e implantação anormal de pododáctilo
Coluna vertebral	3 (5,4)	Escoliose e lordose

⁽¹⁾ Número de pacientes cuja variável antropométrica foi aferida e com base no qual é calculada a média e o desvio-padrão.

Ainda durante o exame físico, foram feitas as aferições antropométricas. A **Tabela 4** mostra as médias e medianas das variáveis antropométricas.

Tabela 4- Medidas antropométricas dos pacientes estudados no ambulatório do SGM/COM-HUPES

Variável antropométrica	N⁽¹⁾	Média (desvio-padrão)	Mediana
Estatura (cm)	50	121,2 (28,8)	119 (68 – 176)
Peso (kg)	48	35,5 (21,6)	30,2 (8,3 – 119)
Envergadura (cm)	31	129,7 (27,7)	129 (71 – 184)
Perímetro cefálico (cm)	47	51 (5,4)	51 (39 – 72)
Distância biauricular (cm)	38	28,6 (3,2)	29 (20 – 37)
Distância anteroposterior (cm)	40	28,5 (4,8)	28 (19 – 46)
Distância intercantal externa (mm)	33	83,9 (12,6)	85 (47 – 110)
Distância intercantal interna (mm)	33	25,5 (5,5)	26 (15 – 37)
Fenda palpebral (mm)	30	24,9 (4,5)	25 (10 – 33)
Comprimento da mão (cm)	37	13,5 (3,6)	13,6 (6,8 – 21)
Comprimento do dedo médio (cm)	37	5,8 (1,7)	5,7 (2,7 – 10)

⁽¹⁾ Número de pacientes cuja variável antropométrica foi aferida e com base no qual é calculada a média e o desvio-padrão.

V. 7. Exames complementares

V. 7. 1. Citogenética clássica

Análise de cariótipo foi apresentada por 48 (85,7%) pacientes; dentre eles, havia cinco (8,9%) indivíduos com exames alterados. As manifestações clínicas das alterações cromossômicas detectadas na citogenética clássica, para cada paciente, estão descritas adiante.

A paciente 1, do sexo feminino, de 10 meses de vida, apresentou história de hipotonia, cardiopatia congênita e fenda palatina congênita. Ao exame físico foi observada hipotonia global, além de microcefalia, apêndice pré-auricular, orelhas com baixa implantação, hipertelorismo ocular, micrognatia e fenda palatina, em segmento cefálico. No exame do aparelho cardiovascular, foi auscultado sopro sistólico. Havia mácula hiperocrômica com pelos em região sacral. O quinto quirodáctilo era encurtado. A análise de cariótipo revelou a alteração 47, XX + der (22) t (11; 22) (q23;q11.2) mat.

O paciente 2 era do sexo masculino e tinha 7 anos de idade. O responsável referiu ADNPM, incapacidade de falar frases completas, alteração de comportamento, fragmentação do sono e inabilidade para realização do autocuidado. Observou-se ao exame físico presença de sobrepeso e alterações em segmento cefálico, como pavilhão auricular aumentado com disposição das orelhas em abano, raiz nasal baixa e implantação dentária irregular. A alteração cromossômica detectada foi 46, XY, r (22) (p11q13).

O terceiro paciente, do sexo masculino, com idade de 12 anos tinha história de convulsões afebris recorrentes, ADNPM e dificuldade de execução das atividades cotidianas. Realizado o exame físico, foi notada frente larga, raiz nasal proeminente, pavilhão auricular aumentado e cílios longos, em segmento cefálico; hipertelorismo mamilar, em tórax; macrorquidia, em aparelho genitourinário; e membros superiores e inferiores em postura semifletida constantemente. O estudo demonstrou cariótipo 46, XX, tendo sido uma célula 47, XXY.

Para o paciente 4, sexo masculino, 3 anos, foi referido ADNPM, ausência de fala e do controle esfinteriano, comportamento com características de isolamento e heteroagressividade e história de sopro cardíaco congênito. Ao exame físico, observou-se frontal diminuído, hipertricose, estrabismo convergente, sobrancelhas volumosas, filtro nasolabial apagado e micrognatia; bem como implantação anormal do 2º pododáctilo. A alteração 46, X + mar foi notada na análise citogenética.

O quinto paciente, do sexo masculino, de 6 meses de idade, apresentou história de sucção deficiente, choro fraco e hérnia umbilical congênita. Quando realizado o exame físico, os dismorfismos observados foram estreitamento bitemporal, epicanto bilateral, raiz nasal alargada, filtro nasolabial apagado e palato ogival; hérnia umbilical; e polidactilia pós-axial completa em mão e pé esquerdos. A análise de cariótipo revelou a alteração 46, XY, del (9) (p22-pter).

V. 7. 2. Testes moleculares

Onze (19,6%) pacientes realizaram exames moleculares, tendo resultado alterado somente em um dos casos. Esse paciente, do sexo masculino, de 10 anos de idade, possuía história clínica de dificuldade de aprendizado e agitação psicomotora, possuindo um irmão com quadro similar. Ao exame físico, em face, foram observados frente saliente, prognatismo e olhos amendoados; na genitália, não havia pelos pubianos; e foi observado encurtamento de 5º quirodáctilo bilateralmente. Nesse caso, a análise de cariótipo foi normal (46,XY) e a pesquisa molecular do gene da síndrome do X-frágil resultou positivo.

V. 8. Diagnósticos

Após o atendimento ambulatorial, 73,2% dos casos continuaram sem diagnóstico clínico. Como descrito anteriormente, cinco pacientes (8,9%) tiveram cromossomopatia diagnosticada após o exame de citogenética clássica e para um paciente (1,8%) constatou-se Síndrome do X-frágil após pesquisa molecular. Foram levantadas suspeitas de nove síndromes nos demais casos. A **Tabela 5** mostra as suspeitas diagnósticas e as características clínicas dos pacientes a elas associadas.

Tabela 5- Distribuição dos pacientes estudados, segundo suspeitas diagnósticas firmadas e manifestações clínicas e características físicas associadas, no ambulatório do SGM/COM-HUPES

Suspeita diagnóstica	N ⁽²⁾ (%)	Queixas clínicas referidas na anamnese	Alterações observadas ao exame físico
S. ⁽¹⁾ de Williams	3 (5,4)	ADNPM ⁽³⁾ , irritabilidade, comportamento autoagressivo, fixação por objetos redondos e sons, baixo peso, cardiopatia congênita	Microcefalia, fronte proeminente, face alongada, hipertelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua, epicanto, orelhas grandes com baixa implantação, raiz nasal pequena, micrognatia. Hérnia umbilical
S. ⁽¹⁾ de Prader-Willi	2 (3,6)	ADNPM ⁽³⁾ , sobrepeso, hiperfagia, heteroagressividade	Sobrepeso. Microcefalia, hipotelorismo, fenda palpebral oblíqua, pavilhão auricular grande, dentes afastados. Hipertelorismo mamilar. Microrquidia, micropenia, criptorquidia
S. ⁽¹⁾ de Noonan	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ e dificuldade de realização das atividades da vida diária	Palato ogival. Pescoço curto. Obesidade centrípeta
S. ⁽¹⁾ de Goldenhar	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ , baixa acuidade auditiva e visual, hipotonia congênita	Dolicocefalia, fendas palpebrais oblíquas, estrabismo convergente, hipertelorismo, epicanto, nariz fino e antevertido, orelha displásica, micrognatia, pescoço curto. Pregas palmares acentuadas
S. ⁽¹⁾ de Costello	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ , déficit pondero-estatural, episódio de convulsão afebril	Microcefalia, fronte olímpica, occipital plano, sobrancelhas grossas, epicanto, globo ocular profundo, base de nariz alargada, implantação baixa de orelhas, micrognatia, pescoço curto. Mãos com excesso de pele
S. ⁽¹⁾ de Sotos	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ , crescimento acelerado, linguagem deficitária	Crânio e membros de grande proporção. Ptose palpebral, hipertelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua
S. ⁽¹⁾ cardiofaciocutânea	1 (1,8)	Hipotonia, ADNPM ⁽³⁾ , comportamento agitado	Macrocefalia, frontal proeminente, implantação baixa de orelhas, hipertelorismo ocular, epicanto, filtronasolabial longo e apagado, implantação baixa de cabelo, pescoço curto. Hipertelorismo mamilar. Excesso de pele em mãos. Pés planos
Holoprosencefalia	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ , dificuldade de aprendizagem, agitação psicomotora	Hipertelorismo, orelhas rodadas para trás com baixa implantação, raiz nasal larga, lábio leporino, fenda palatina, má implantação dentária. Hipospádia
Cornélia de Lange	1 (1,8)	ADNPM ⁽³⁾ , sono fragmentado, episódios convulsivos	Braquicefalia, baixa implantação de cabelo e orelhas, orelha displásica hipertelorismo ocular, cílios longos, raiz nasal rasa, filtro nasolabial apagado, micrognatia, pescoço curto

⁽¹⁾ Síndrome.

⁽²⁾ Número de pacientes para os quais foi firmada a suspeita diagnóstica e a respectiva frequência dentre os 56 pacientes da amostra.

⁽³⁾ Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

VI. DISCUSSÃO

Este trabalho consistiu no estudo descritivo de uma amostra populacional com RMI idiopático atendida em um serviço de referência em Genética Médica no Estado da Bahia entre janeiro de 2011 e agosto de 2012. Nesse período, houve 221 casos novos no ambulatório, dos quais 82 eram elegíveis ao estudo, o que representa uma frequência relativa de RMI de 37%; enquanto, na literatura, a frequência de RM na população geral do Ocidente varia de 1% a 3% ^(2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Essa disparidade se deve ao fato de a população de origem da amostra ser de um serviço especializado, ao qual são encaminhados casos sem diagnóstico para investigação, ocasionando maior concentração de pacientes com RMI nessa população.

A distribuição dos pacientes em relação ao sexo demonstrou a predominância do sexo masculino na proporção de 1,7 : 1 em relação ao sexo feminino, consoante com a proporção descrita na literatura, que cita a razão de 1,3 a 1,9 : 1 ⁽¹¹⁾. A maior prevalência em homens é secundária à grande quantidade de condições ligadas ao X que cursam com RM, sendo o genoma masculino mais vulnerável a mutações nesse cromossomo pela ausência de um alelo ⁽³¹⁾.

Na amostra deste estudo, a mediana da idade dos pacientes na primeira consulta foi 6,4 (0,5 – 25) anos, sendo que 30,4% dos indivíduos tinham idade inferior a cinco anos. A Academia Americana de Pediatria recomenda que todas as crianças tenham o desenvolvimento intelectual, adaptativo e neuropsicomotor acompanhado ao longo dos anos; se houver déficit, o termo “atraso do desenvolvimento” é mais adequado para menores de cinco anos, pois a condição pode ser transiente; enquanto o diagnóstico de retardo mental fica reservado às crianças acima dessa idade, cujo QI pode ser testado, embora o atraso de desenvolvimento seja um elemento preditivo de RM ⁽⁹⁾. O critério de inclusão do estudo foi a presença de história de ADNPM e/ou dificuldade de aprendizagem sem diagnóstico clínico definido, por isso pacientes com idade inferior a cinco anos também compuseram a amostra sob a classificação de RMI.

A rigor, o diagnóstico de RM depende da presença de desempenho cognitivo abaixo da média associado a déficit adaptativo, com manifestação anterior aos 18 anos ⁽¹⁾, contudo as histórias clínicas dos pacientes são referidas de maneira muito variável, sendo importante questionar ativamente o responsável sobre cada um desses três critérios. Considerar somente aquilo que é relatado espontaneamente pode levar à perda de informações úteis para o diagnóstico. O pediatra geral é o profissional mais frequentemente procurado em casos de RM

e as principais queixas apresentadas são atraso na linguagem, alteração de comportamento e dificuldade de aprendizado ⁽¹¹⁾. Nesse estudo, em concordância com a informação anteriormente apresentada, a maioria dos acompanhantes referiu ADNPM – não necessariamente de linguagem - alteração comportamental e/ou dificuldade em atividades escolares; contudo foram relevantes também os relatos de anormalidades de caráter físico, como defeitos congênitos, hipotonia e déficit pômbero-estatural. Hipotonia congênita e anormalidades de crescimento apresentam forte associação com RM ⁽⁴⁾. O fenótipo comportamental segue um padrão mais ou menos definido em muitas síndromes conhecidas, portanto sua caracterização pode contribuir para o diagnóstico ^(4, 7).

Em um estudo ⁽³³⁾ cuja amostra foi composta por 11.114 crianças com RMI nos Estados Unidos, houve maior prevalência do sexo masculino (63,2%), numa proporção semelhante àquela encontrada em nossa amostra (62,5%). A maioria das genitoras tinha nível de escolaridade inferior ao ensino médio (40,2%), enquanto em nossas entrevistas 39,4% dos informantes referiu escolaridade materna de “5ª a 8ª série”. Quanto à idade materna na gestação, a coorte demonstrou que idade materna superior a 30 anos é fator de risco para RMI, ao passo que a idade das genitoras que observamos teve mediana de 25 (15 – 45) anos. O estudo americano apontou ainda o peso ao nascimento inferior a 2500g, história obstétrica materna de múltiplos partos e nascimento do propósito no terceiro parto ou adiante como dados clínicos associados a RMI; a análise dos antecedentes materno-obstétricos na amostra do presente estudo condiz com a coorte, exceto pelo peso ao nascimento.

Um estudo ⁽³⁴⁾ realizado em maternidade pública da cidade de Salvador, capital do Estado da Bahia, foram obtidas as medidas antropométricas de peso, estatura e PC de 388 recém-nascidos a termo normais. O valor médio para peso foi 3190,7g (DP: 343,6); para estatura, 50,4 cm (DP: 2,2); e PC, 34,4 cm (DP: 1,2). As mesmas medidas referidas para a amostra em estudo foram, em média, 2947,9g (DP: 771,3), 47,8cm (DP: 3,7) e 33,2cm (DP: 2,4), respectivamente. Na comparação da antropometria da amostra com a população geral da qual esses pacientes são provenientes, destaca-se a disparidade entre as médias de estatura, sendo a medida na amostra com RMI próximo à metade da mesma na amostra normal.

O ADNPM foi a principal queixa referida durante a anamnese quando do registro da história clínica dos pacientes. A estratégia de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI) foi proposta pela Organização Pan-Americana de Saúde para sistematizar a detecção de falhas no desenvolvimento infantil precocemente. Os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor considerados pelo AIDPI e o limite de idade normal no qual eles são atingidos são: a sustentação cervical até os 4 meses; sentar-se sem apoio, 9 meses; andar sem

apoio, 15 meses; e falar frases, 18 meses⁽³⁵⁾. Quando confrontadas as medianas de idade na qual esses marcos foram alcançados pela amostra com RMI, verifica-se atraso do desenvolvimento nos quatro aspectos avaliados (6 meses, 10 meses, 18 meses e 24 meses, respectivamente). O mesmo observa-se para os outros marcos do desenvolvimento neuropsicomotor avaliados em nosso estudo, os quais resultaram nas seguintes medianas: 9 meses para engatinhar, 15 meses para ficar em pé e 36 meses para controlar esfíncteres durante o dia e a noite; enquanto, na literatura brasileira, as idades de referência para a aquisição dessas habilidades são 10 meses para as duas primeiras⁽³⁶⁾ e 36 meses para o controle esfíncteriano⁽³⁷⁾. Quando da análise do desenvolvimento neuropsicomotor é importante utilizar como parâmetro a população geral da qual o paciente é proveniente, pois o desenvolvimento infantil é fortemente influenciado pelas condições sociodemográficas de estimulação⁽²⁾.

A presença de consanguinidade parental foi negada na maioria dos casos, bem como história familiar de acometimento neuropsiquiátrico. A recorrência familiar é reportada na literatura em associação com casos de RM moderado a severo⁽¹²⁾, sendo incomum a descrição de famílias com muitos indivíduos afetados, o que ocorre mais frequentemente em condições ligadas ao X⁽⁵⁾. Para RMI, história familiar positiva é descrita em 3% a 7% dos casos⁽¹⁵⁾.

Na amostra estudada, foi alta a prevalência de casos de RMI associado a alteração física. A literatura reporta o exame dismorfológico minucioso como elemento crítico na investigação etiológica de RM⁽⁹⁾. As alterações faciais foram as mais frequentes entre os pacientes atendidos e destacam-se na importância de uma observação pormenorizada das características sindrômicas, pois as dismorfias faciais são as que mais contribuem para o diagnóstico de síndromes já descritas na literatura^(4, 7). Uma coorte com 119.556 indivíduos apontou que crianças com alterações congênicas têm 27 vezes mais chances de receber diagnóstico de RM entre 7 e 9 anos de idade quando comparadas com crianças sem anormalidades físicas⁽³⁸⁾.

Ao exame físico, a boa prática neuropediátrica preconiza a aferição de peso, estatura, PC, distância biauricular (DBA) e distância anteroposterior (DAP), comparando essas medidas com curvas de referência⁽³⁴⁾. Especialmente a medida de perímetro cefálico é de grande valia na avaliação de casos de RM^(4, 8, 9).

O exame de cariótipo é recomendado como passo inicial na investigação laboratorial de casos de RMI⁽²⁴⁾. Uma revisão sistemática⁽⁷⁾ mostrou que, nos estudos, são encontradas aberrações cromossômicas, em média, em 10% pacientes analisados; no presente trabalho, 8,9% dos pacientes submetidos a estudo de cariótipo possuíam anormalidade em

cromossomo. A presença de grande número de achados no exame dismorfológico (>6) é descrito em associação com alteração cromossômica ⁽⁹⁾, o que foi confirmado nos cinco casos de RMI secundário a cromossomopatia identificados; contudo, muitos dos pacientes cujo estudo de cariótipo resultou normal também apresentavam dismorfias em número superior a seis.

As técnicas de FISH permite a determinação de alterações gênicas de pequenas dimensões, indetectáveis à citogenética clássica, contudo esse estudo molecular é direcionado a regiões específicas do DNA, dessa forma, o teste é elucidativo apenas se a suspeita clínica para a indicação do teste for bem formulada ⁽²⁴⁾. Todavia, nas situações em que o teste molecular não confirma o diagnóstico clínico, a suspeita não deve ser prontamente descartada, pois a FISH pesquisa uma mutação gênica específica, conhecidamente causadora de determinada patologia; contudo podemos estar diante de um caso da mesma patologia sendo causada por uma nova ou incomum alteração gênica, para a qual as sondas utilizadas no teste não estavam direcionadas e, portanto, não poderiam reconhecer. A clínica deve ser soberana e, sendo a suspeita diagnóstica condizente com as manifestações clínicas, a pesquisa da alteração genética deve proceder por meios mais sensíveis, como o aCGH.

Assim como descrito na literatura ^(4, 5, 6, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21), a maioria dos casos (73,2%) estava sem diagnóstico clínico firmado até agosto de 2012. O estudo continua em execução no SGM/COM-HUPES e a pretensão é elucidar ao máximo os casos atendidos, oferecendo aconselhamento genético às famílias quando oportuno. Para cumprir esse objetivo, será empregada a técnica de aCGH, a qual é capaz de fazer a varredura de todo o DNA e identificar anormalidades, complementando a não definição dos casos a partir das técnicas moleculares preliminares⁽¹⁵⁾.

VII. CONCLUSÕES

1. Nesse estudo, foi possível perceber a variabilidade clínica de apresentação do RMI. A amostra foi composta por casos de diversos níveis de gravidade de RM, bem como variados padrões de acometimento sindrômico.

2. A queixa principal nas anamneses foi o ADNPM, o qual isoladamente não deve ser critério clínico para o diagnóstico de RM, pois muitas vezes é um déficit de desenvolvimento exclusivamente motor e, ainda, transiente. Quando o informante não referir espontaneamente, é necessário questionar o rendimento escolar da criança e o comportamento adaptativo, pois verificamos que essas queixas são muitas vezes menosprezadas, apesar de consistirem no que verdadeiramente demonstra o acometimento cognitivo e adaptativo do indivíduo.

3. As histórias gestacional e perinatal não diferiram de maneira significativa do que é descrito como padrão de normalidade; ao contrário, o desenvolvimento neuropsicomotor revelou atraso para o alcance dos marcos, mostrando que esse aspecto pode ter valor preditivo e indica uma observação mais frequente do paciente.

4. O exame físico pareceu consistir no aspecto de maior valor clínico no estudo de casos de RMI, pois as dismorfias são frequentes e contribuem fortemente para a detecção de síndromes conhecidas.

5. A investigação laboratorial não apresentou boa resolutividade dos casos sem diagnóstico, contudo, ainda assim, a citogenética e os exames moleculares são as ferramentas disponíveis para desvendar a base genética da patologia e devem ser racionalmente empregadas.

IX. SUMMARY

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERIZATION OF INDIVIDUALS WITH IDIOPATHIC MENTAL RETARDATION DEALT ON A REFERENCE SERVICE OF STATE OF BAHIA. Background: Mental retardation (MR) is the condition of intellectual and adaptive disability, with onset before the age of 18 years. 1% to 3% of western population is affected. The etiology of MR can be environmental, genetic or multifactorial, however until 60% of all cases are idiopathic. Objective: To describe the clinical and demographic characteristics of patients with idiopathic mental retardation (IMR). Design and Methods: 56 patients with history of developmental delay (DD) and/or learning impairment without defined etiology dealt on the reference service of Clinical Genetics from de state of Bahia were selected. Clinical data was collected after free and informed consent. The descriptive statistical analysis was made on the software Epidata. Results: The frequency of cases of MR was 37%. The male gender was predominant (62.5%) and the age average was 6.4 (0.5 – 25) years. DD was the mainly complaint reported (69.6%). At the examination, 85.7% of the patients presented syndromic IMR and the facial dysmorphology was the most frequent (80.4%). 73.2% of the cases had no diagnosis. Discussion: the high prevalence of MR was due to the origin of the population from a specialized service, while the gender proportion was consonant with the literature. Frequently, DD is described in association with MR in spite of not determine diagnosis by itself. The high frequency of syndromic IMR justify the importance of an examination with attention to dysmorphologies. Conclusions: it was observed a great variability on clinical manifestations of IMR. A good clinical evaluation is essential for a consistent diagnosis formulation.

Key words: 1. Mental retardation; 2. Genetics; 3. Phenotype.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. AAP; 1994.
2. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *Am J Med Genet* 2003;117C:3-14.
3. Hryshchenko NV, Bychkova GM, Livshyts GB, Kravchenko SA, Pampukha VM, Soloviov OO, et al. Clinical genealogical and molecular genetic study of patients with mental retardation. *Cytology and Genetics* 2012;46(1):47-53.
4. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. *Am J Med Genet* 1997 Mar;72:468-77.
5. Topper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clinical Genetics* 2011 May;80:117-26.
6. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Chérif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Med Genet* 2006;14:701-13.
7. Van Karnebeek CDM, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Med Genet* 2005;13:6-25.
8. García-Carzola A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 2009 Aug;32:597-608.
9. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2304-16.
10. Inlow JK, Restifo LL. Molecular and comparative genetics of mental retardation. *Genetics* 2004 Feb;166:835-81.
11. Vasconcelos MM. Retardo mental. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(Supl 2):71-82.
12. Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med* 2012 Sept;64(9):1-10.
13. Morrow EM. Genomic copy number variation in disorders of cognitive development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Nov;49(11):1091-1104.
14. De Vries BBA, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LELM, Janssen IM, et al. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet* 2005 Aug;77:606-16.
15. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1151:157-66.

16. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables em el paciente. *Rev Neurol* 2006 Nov;42(Supl1):21-6.
17. Hochstenbach R, Van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2009 Apr;52:161-9.
18. Vissers LELM, De Vries BBA, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet* 2010;47:289-97.
19. Tian H, Yu H, Fu S, Jin R. Primed in situ labeling technique for subtelomeric rearrangements in 70 children with idiopathic mental retardation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011;31(6):834-6.
20. Anderlid BM, Schoumans J, Annerén G, Sahlén S, Kyllerman M, Vujic M, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2002; 107:275-84.
21. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007 Apr;17:182-92.
22. Moraes AMSM, Magna LA, Marques-de-Faria AP. Prevenção da deficiência mental: conhecimento e percepção dos profissionais de saúde. *Cad Saude Publica* 2006 mar;22(3):685-90.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. População residente, por tipo de deficiência permanente – mental/intelectual [acesso em 30 nov 2012]. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/apps/mapa/>.
24. Linhares ND, Svartman M, Valadares ER. Diagnóstico citogenético de pacientes com retardo mental idiopático. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2012 fev;48(1):33-39.
25. Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, Croci G, Franchi F, Sensi A, et al. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genet* 2005 May;48:388-96.
26. Carvalho ENS, Maciel DMMA. Nova concepção de deficiência mental segundo a *American Association on Mental Retardation-AAMR*: sistema 2002. *Temas em Psicologia da Sociedade Brasileira de Pediatria* 2003;11(2):147-56.
27. World Health Organization. ICD-10 guide for mental retardation. Geneva: WHO; 1996.

28. Petean EBL, Pina Neto JM. Investigações em aconselhamento genético: impacto da primeira notícia – a reação dos pais à deficiência. *Medicina, Ribeirão Preto*, 1998 abr/jun;31:288-95.
29. Schluth-Bolard C, Delobel B, Sanlaville D, Boute O, Cuisset JM, Sukno S, et al. Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: array CGH study of 47 unrelated cases. *Eur J Med Genet* 2009;52:291-6.
30. Raymond FL, Tarpey P. The genetics of mental retardation. *Hum Mol Genet* 2006;15(Review issue 2):110-16.
31. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 2012 Apr;90:579-90.
32. Girirajan S, Campbell CD, Eichler EE. Human copy number variation and complex genetic disease. *Annu Rev Genet* 2011 Aug;45:203-26.
33. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):E86.
34. Mota M, Melo A, Burak C, Daltro C, Rodrigues B, Lucena R. Antropometria craniana de recém-nascidos normais. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(3-A):626-29.
35. Organização Pan-Americana de Saúde. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI. Washintong, D. C.: OPAS; 2005.
36. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro. Manual de follow-up do recém-nascido de alto risco. Rio de Janeiro: SOPERJ; 1995.
37. Mota DM, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS. Longitudinal study of sphincter control in a cohort of Brazilian children. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(5):429-34.
38. Jelliffe-Pawłowski LL, Shaw GM, Nelson V, Harris JA. Risk of mental retardation among children born with birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Jun;157:545-50.

ANEXOS

Anexo I

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões

Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS.

Pesquisador Responsável : Angelina Xavier Acosta

Data da Versão 10/03/2011

Cadastro 13/11

Data do Parecer 19/05/2011

Grupo e Área Temática I.1 Genética Humana

Objetivos do Projeto

Geral: Implantar uma rede multicêntrica e multidisciplinar para o diagnóstico genético da deficiência mental no âmbito do SUS para as regiões NO-NE-CO.

Específicos:

1. Sistematizar um protocolo clínico e laboratorial para investigação da DM estruturando um modelo de atenção à saúde em genética clínica no âmbito SUS;
2. Caracterização epidemiológica da DM nas regiões NO-NE-CO;
3. Disponibilizar técnicas laboratoriais de citogenética e biologia molecular para o diagnóstico da DM;
4. Implantar e disponibilizar a técnica de aCGH de forma criteriosa e eficiente para diagnóstico da DM atendendo à demanda das regiões NO-NE-CO que não dispõem dessa tecnologia no âmbito do SUS, minimizando as desigualdades nacionais;
5. Definir a frequência das causas cromossômicas e gênicas na etiologia da DM nas regiões avaliadas;
6. Proporcionar otimização do Aconselhamento Genético, manejo, tratamento e suporte aos pacientes e familiares a partir da definição diagnóstica da DM.

Sumário do Projeto

Trata-se de um estudo multicêntrico e multidisciplinar para o diagnóstico genético da Deficiência Mental - DM no âmbito do SUS para as regiões NO-NE-CO. O grupo será composto por 400 pacientes com DM isolada ou síndrome de etiologia desconhecida, triados com suspeita de causa genética, provenientes do ambulatório de Genética Médica do HUPES/UFBA/Salvador e mais 07 Instituições colaboradoras do NO-NE-CO. Todos os casos serão triados utilizando uma anamnese clínica padrão e submetidos a análises de citogenética clássica. Nos pacientes cuja etiologia da DM não for definida pela citogenética clássica, FISH e biologia molecular, as fichas clínicas serão revistas e serão selecionados 50 pacientes cujo score de Vries for acima de 6, para realizar o aCGH (Hibridação Genômica Comparativa em array). A UFBA dispõe de 02 laboratórios de Genética: Laboratório de Genética Humana e Mutagenese (LGHM) do Instituto de Biologia e o Laboratório de Genética Médica (LGM), pertencente ao HUPES. Cada instituição colaboradora deverá endereçar a UFBA (LGHM) suas respectivas amostras junto com o TCLE e ficha clínica preenchida dos pacientes. Os testes de citogenética clássica e de biologia molecular serão realizados no LGHM e o FISH e aCGH serão realizados no LGM. Cada centro participante em geral dispõe de laboratórios específicos, com exceção de Maceió, Natal e São Luiz que não realizam cariótipo e irão encaminhar suas amostras para o LGHM e LGM. Para amostras com suspeitas de EIM, a investigação laboratorial contará com o apoio da Rede EIM do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ao final da avaliação será entregue um relatório contendo informações do paciente, material utilizado para análise, testes realizados com as respectivas metodologias, resultado

dos testes e conclusão diagnóstica, o que possibilitará que o responsável pelo paciente receba um aconselhamento genético adequado.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Projeto Multicêntrico
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Metodo	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 400 Na Instituição 50
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	01/2011
Data de término prevista	06/2011
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Projeto Aprovado.

O Estudo será realizado em Estados das regiões NO-NE-CO, a saber: Hospital Infantil Albert Sabin (Ceará); Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário de Alagoas; Departamento de Pediatria do Hospital Universitário do Mato Grosso do Sul; Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Norte e Universidade de Potiguar; Hospital Universitário de Bettina (Pará); APAE de São Luiz (Maranhão) e Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá.

O estudo segue as determinações da Resolução CNS 196/96 e não tem reparos éticos a sua aprovação.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.


ROBERTO BADARÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES

Anexo II



EMENDA

Salvador, 30 de Novembro de 2012

Ilmo. Sr.
 Professor, Doutor Roberto Badaró
 M.D Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa,
 Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos

Protocolo: *“Implantação de uma rede de investigação genética da deficiência mental nas regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS” cadastro 13/11*

Pesquisador: Angelina Xavier Acosta

Assunto: Declaração de utilização secundária de dados para fins de produção de Monografia

Cronologia de Revisão do Protocolo:

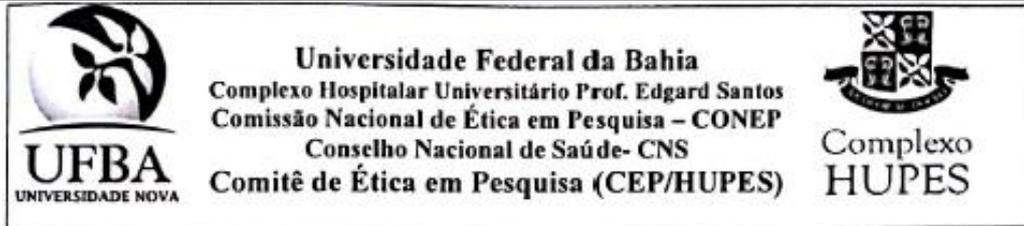
Número da Emenda	Data da Emenda	Alterações
Emenda I	30-11-2012	<p>Declaro para os devidos fins, que a acadêmica Isabella Fernanda Silva Ferreira, integrante deste projeto de pesquisa, utilizará dados clínicos dos pacientes selecionados para a produção de sua Monografia</p> <p><i>Caracterização clínica e demográfica da deficiência mental de etiologia genética</i>, a ser apresentada ao Colegiado do curso de Graduação em Medicina como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico na Faculdade de Medicina da Bahia na Universidade Federal da Bahia. Os dados utilizados serão</p>

 <p style="text-align: center;">Universidade Federal da Bahia Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos Rua Rua Padre Feijó, s/n–Canela–CEP 40110-060 – Salvador/Bahia (71) 71 3283-8109 Fax: 71 32838108 E-mail: axacosta@hotmail.com</p> 	
	exclusivamente aqueles coletados conforme a metodologia do projeto previamente aprovado pelo CEP do HUPES. Esclareço que os objetivos e metodologia adotados pela acadêmica na produção de sua Monografia são contemplados pelo referido projeto.
Emenda 2	30-11-2012 Inclusão de Isabella Fernanda Silva Ferreira na equipe de pesquisa do projeto original.

Angélica Xavier Acosta

Pesquisador Principal

Anexo III



PARECER ADENDO CEP/HUPES Nº 13/2011

O Pesquisador Responsável, **Angelina Xavier Acosta**, encaminhou ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES o adendo do projeto de pesquisa intitulado **“Implantação de uma rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no Âmbito do SUS”**, que foi protocolado sob nº 13/2011, avaliado e aprovado em parecer datado de 19 de maio de 2011.

O referido adendo solicita:

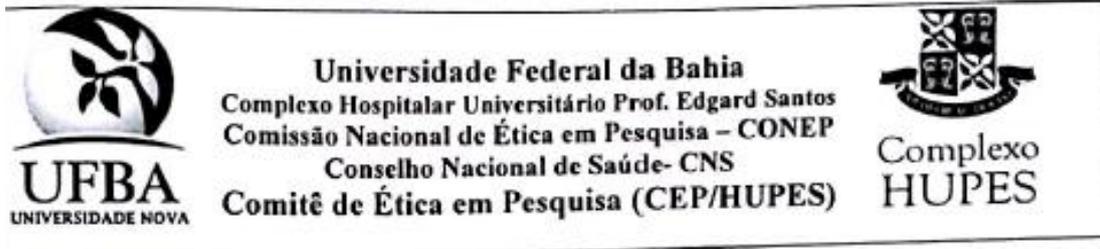
- Inclusão na Equipe de Pesquisa a Estudante de Medicina da UFBA, Isabella Fernanda Silva Ferreira;
- Inserção do projeto: Caracterização Clínica e Demográfica de Deficiência Mental de Etiologia Genética.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d);

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata;

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/HUPES
 Rua Augusto Viana, s/n - Canela - Salvador - Bahia CEP: 40.110-060
 Tel.: (71) 3283-8043 FAX: (71) 3283-8141
 E-mail: cep.hupes@gmail.com

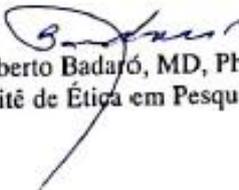
1



O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

O CEP/HUPES Avaliou E Aprovou As Solicitações Do Adendo Em:

14 / 01 / 13


 Prof. Dr. Roberto Badafó, MD, PhD
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/HUPES

Anexo IV

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
INFORMAÇÕES PARA OS PACIENTES, RESPONSÁVEIS E FAMILIARES**

Você está sendo convidado a participar voluntariamente do projeto de pesquisa “Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no Âmbito do SUS”. Leia atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento. No caso de não entender bem peça mais esclarecimento e só assine após ter certeza de ter esclarecido todas as suas dúvidas.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

Algumas pessoas apresentam atraso do desenvolvimento (para sentar, andar e/ou falar) e dificuldade para aprender desde o nascimento devido defeitos que ocorreram na formação do cérebro. Sabemos que em cerca de metade dessas pessoas a dificuldade para aprender pode ter sido causada por alterações na constituição genética (DNA), outra metade pode ter sido por problemas na gestação ou no parto de causa ambiental, e ainda, em alguns casos ainda não conseguimos determinar a causa. O atraso do desenvolvimento pode apresentar diferentes formas entre as pessoas podendo ser leve, moderado ou grave. Nós estamos fazendo um estudo para tentar conhecer quais são essas causas e também para verificar se essas pessoas apresentam problemas em outras partes do corpo além da dificuldade para aprender.

De que forma posso auxiliar neste estudo?

Você pode auxiliar neste estudo autorizando a participação e publicação de dados da consulta, no que diz respeito aos exames médicos da pessoa, ao exame físico, aos exames realizados como os bioquímicos, citogenéticos e de biologia molecular (caso tenham sido realizados durante a investigação diagnóstica), e de fotografias quando for para mostrar alguma característica relevante.

Quais os riscos e limites que podem ser encontrados nos exames?

Para fazer este exame é necessário tirar um pouco de sangue. O único incômodo será a picada da agulha.

O paciente não terá nenhum dano físico na realização deste exame. Não é necessário estar em jejum, nem tomar nenhum medicamento. Os procedimentos são iguais ao exame de sangue de rotina.

É raro, mas é possível, que por problemas técnicos, o exame forneça resultados inconclusivos sendo necessário repetir o exame.

Os resultados obtidos para essa pesquisa são absolutamente confidenciais, portanto serão comunicados somente à pessoa ou responsável e ao profissional médico que acompanha a pessoa. A comunicação dos resultados a terceiros só poderá ser realizada mediante autorização do interessado.

Como será feita esta pesquisa?

As pessoas que atendem ao objetivo do estudo serão convidadas para participar da pesquisa. Receberão uma cópia deste documento que deverá ser lido, entendido e assinado. Os participantes serão atendidos pelo médico que fará algumas perguntas, examinará e se necessário poderá solicitar alguns exames.

Quais os benefícios e malefícios deste estudo?

Não haverá nenhuma vantagem direta, tal como remuneração, com a participação neste estudo, porém, os resultados poderão ajudar no entendimento sobre a deficiência mental, direcionando médicos, educadores, terapeutas e outros profissionais no tratamento do paciente melhorando a saúde e condição de vida.

O que vai ser feito com o material e os dados coletados de cada paciente?

O material e a ficha-protocolo com resultados dos exames dos pacientes serão armazenados no Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia (UFBA). As amostras não serão oferecidas a outros centros ou laboratórios e serão registradas por números, para evitar identificação dos pacientes. A identificação dos pacientes será mantida em sigilo absoluto e estará sob a guarda dos pesquisadores responsáveis.

A pessoa ou responsável legal poderá escolher entre ser informado ou não dos resultados do estudo; aqueles que se interessarem em saber sobre os resultados obtidos com o presente estudo serão orientados pela médica geneticista.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
INFORMAÇÕES PARA OS PACIENTES, RESPONSÁVEIS E FAMILIARES**

Eu, _____, manifesto o meu consentimento com envolvimento do meu filho no projeto de pesquisa intitulado: “Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte-Nordeste-Centro Oeste no Âmbito do SUS.”

A natureza e objetivo do projeto de pesquisa, descritos na folha de informação em anexo, foram explicadas a mim. Eu compreendo e concordo em participar.

- Eu compreendo que meu filho poderá não ter benefício direto por participar do estudo;
- Eu entendo que os possíveis riscos e/ou efeitos adversos, desconfortos e inconveniências, como foi destacado na folha de informações, foram explicados a mim;
- Eu compreendo que, apesar das informações obtidas no estudo poderem ser publicadas, elas serão confidenciais e meu filho não será identificado a partir delas;
- Eu compreendo que posso retirar meu filho do estudo em qualquer etapa e que isto não irá afetar os cuidados médicos ou quaisquer outros aspectos da relação recebidos pelo meu filho;
- Eu compreendo que não haverá pagamento para meu filho por participar deste estudo;
- Eu tive a oportunidade de discutir a participação de meu filho neste projeto de pesquisa com um membro da família ou amigo, e/ou tive a oportunidade de ter um membro da família ou amigo presente enquanto o projeto de pesquisa estava sendo explicado pelo pesquisador;

- Eu estou ciente de que devo guardar uma cópia do Termo de Consentimento, depois de assinado, e da folha de informações;
- Eu concordo que o material coletado (sangue) de meu filho seja utilizado no projeto acima.

Salvador, _____ de _____ de _____

Nome do Paciente

Assinatura do responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Nº consultas no pré-natal:

Sorologias (citar quais e resultados):.....

Mês do início dos movimentos fetais:

Diferenças de outras gestações:.....

Exposição a teratógenos (radiação, álcool, drogas, fumo, Citotec/Misoprostol, medicamentos etc)
 Agente teratogênico/ período de exposição/ quantidade/ tempo de uso Não se aplica ()

Outras intercorrências (HAS, DM, infecções, febre indeterminada, sangramentos, amniorrexe prematura etc):

5. ANTECEDENTES PERINATAIS

Parto: Vaginal () Fórceps () Cesárea () Indicação:

Local: Assist:..... Apresentação:.....

Trabalho de parto/ intercorrências:

Recebeu alta com quantos dias?

Peso: Estat: PC: PT: Apgar: 1º min..... 5º min..... 10 min.....

Ventilação mecânica: () não () sim/Tempo..... Berçário: () não () sim/Tempo.....

CTI neonatal: () não () sim/Tempo..... Incubadora: () não () sim / Tempo.....

Infecções/febre: () não () sim/Tempo.... Convulsões neonatais: () não () sim/Tempo.....

Ictericia () não () sim/Tempo.....(tratada em casa, fototerapia, ex-sang. -transfusão)

Início sucção/ estado consciência: () normal () deficiente Cianose: () sim () não

Choro: () rápido () demorado () miado de gato

Alteração suor/ urina: () não () odor de ninho de rato () chulé () adocicado

6. RECÉM-NASCIDO:

Triagem neonatal: sim () Não se aplica ()
 Normal () Alterado (). Qual?

Desenvolvimento neuropsicomotor (especificar a idade em semanas da criança nos eventos listados)

Sustentar cabeça: Rolar: Sentar c/ apoio: Sentar s/apoio:

Arrastar-se: Engatinhar: Em pé c/ apoio: Deambular c/ apoio:

Deambular: Falar:

Controle de esfíncteres: diurno noturno: Atualmente:

Aparecimento do 1º dente:
 () não sabe () não () 5-7m () 8-12m () 13-18m () 19-24m () >2a

Fechamento da fontanela anterior:
 () não sabe () não () 9-17mês () 18-24 meses () após 2 a

DENVER

Aplicar somente em crianças até 3 anos.

IDADE EM MESES	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	24	30	36
Sorriu																								
Volta-se ao chamado																								
'Papa' ou 'mama' não específico																								
Imita sons de palavras																								
Três palavras além de papa/mama																								
Combina duas palavras diferentes																								
Nomeia uma figura																								
Seguir ordens																								
Entendimento de frio, cansaço, fome																								
Reconhecer cores																								
Firmou a cabeça																								
Sentou sem auxílio																								
Engatinhou																								
Em pé com auxílio																								
Andou com auxílio																								
Em pé sem auxílio																								
Andou sem auxílio																								
Controle vesical diurno																								
Controle vesical noturno																								
Controle anal diurno																								
Dentição																								

DENVER

7. ANTECEDENTES FAMILIARES:

Antecedentes dos avós

Paternos:

Maternos:

Antecedentes parentais (consanguinidade entre pais, patologias progressivas)

Irmãos vivos (sexo/ idade/ escolaridade/ antecedentes progressivos):

Irmãos falecidos: (sexo/ idade/ causas mortis):

Outras doenças na família (em pacientes com epilepsia, hipercinesia, deficiência mental, RDNM, distúrbio de escolaridade, doença degenerativa, outras):

8. HEREDOGRAMA – VERSO

11. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

12. DIAGNÓSTICO

HD:	
-----	--

Grupo Clínico:	Grupo Etiológico:
-----------------------	--------------------------

DM com ACM DM com anomalia isolada de SNC DM sem ACM com Psicose DM sem ACM com Epilepsia DM sem ACM com HF AR DM sem ACM com HF AD DM sem ACM com HF LX DM sem ACM com HF ND	Anomalias cromossômicas Numérica Estrutural Anomalias gênicas Herança clássica Herança não clássica Causas Ambientais Multifatoriais Heterogênea Não Definida Síndrômica Não Síndrômica Período Prénatal Perinatal Pósnatal
--	--

CID 10:

13. PLANEJAMENTO FAMILIAR

Deseja outros filhos: não () sim () não sabe ()

Está usando método contraceptivo: não () sim (). Qual?

14. ENTIDADE NA QUAL ESTÁ INSERIDO / ESTIMULAÇÃO

() Escola tradicional. Qual?

() Sala normal () Sala de recurso () Com professora itinerante

() Escola especial () Creche () CAMS

Fisioterapia: () não () sim/ Tempo TO: () não () sim/ Tempo

Fonoaudiologia: () não () sim/ desde Psicologia: () Não () Sim /desde

() OUTRO. Qual?

15. CONDUTA
