



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



## **Monografia**

# **Caracterização clínica e demográfica de pacientes em investigação diagnóstica para Síndrome do X-Frágil**

**Camila Schlang Cabral da Silveira**

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

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

Silveira, Camila Schlang Cabral da

S587

Caracterização clínica e demográfica de pacientes em investigação diagnóstica para Síndrome do X-Frágil/ Camila Schlang Cabral da Silveira. (Salvador, Bahia): CSC, Silveira, 2014.

Viii; 46p.: il.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora orientadora: Angelina Xavier Acosta

Palavras chaves: 1. Síndrome; 2. Genética; 3. Deficiência Intelectual. I. Acosta, Angelina Xavier. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 575.1



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



## **Monografia**

# **Caracterização clínica e demográfica de pacientes em investigação diagnóstica para Síndrome do X-Frágil**

**Camila Schlang Cabral da Silveira**

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, 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)  
Dezembro, 2014

**Monografia:** *Caracterização Clínica e Demográfica de Pacientes em Investigação Diagnóstica para Síndrome do X-Frágil*, de **Camila Schlang Cabral da Silveira**.

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Angelina Xavier Acosta** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima**, Professora do Departamento de Biologia Geral do Instituto de Biologia.
- **Lucas de Castro Quarantini**, Professor permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia e Professor colaborador do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
- **Sayonara de Melo Viana**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII 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 2014.

Aos Meus Pais, **Luciana Schlang** e **Mauro Silveira**, que estiveram sempre me apoiando, dando suporte e motivando, nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. A minha irmã, **Luma Schlang**, que sempre foi um motivo de orgulho para mim, em quem me espelho.

## **EQUIPE**

- Camila Schlang Cabral da Silveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: milsilveira@hotmail.com;
- Angelina Xavier Acosta, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Joanna Goes Castro Meirae, Serviço de Genética Médica do HUPES;
- Marcela Câmara Machado Costa, Serviço de Genética Médica do HUPES;
- Larissa Fonseca Borges Lopes, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Isabella Fernanda Silva Ferreira, Estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Aruanã Mairê Maia Fontes, Psicóloga, Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente - Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, UFBA
- Inis Leahy Sala Santos, Neuropsicóloga, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde – UFBA.
- Pedro Henrique Silva Andrade Rocha, Biólogo, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Genética e Biodiversidade - UFBA

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Biologia (IBIO)
- Serviço de Genética Médica do HUPES (UFBA)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB); e
2. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ A minha querida Professora orientadora, Doutora **Angelina Xavier Acosta**, exemplo de competência e dedicação profissional, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico, expresso aqui todo o meu carinho e admiração.
- ◆ Aos Doutores **Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima**, **Lucas de Castro Quarantini**, e a Doutoranda **Sayonara de Melo Viana**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria de ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ As Doutoradas **Joanna Goes Castro Meirae** e **Marcela Câmara Machado Costa**, geneticista e neurologista, respectivamente, do Serviço de Genética Médica do HUPES, pela ajuda no ambulatório e pelo enorme conhecimento que puderam compartilhar comigo.
- ◆ A minha colega **Larissa Fonseca Borges Lopes**, pela paciência, ajuda e colaboração no levantamento dos dados dos pacientes da pesquisa.
- ◆ A toda a equipe que nos ajudou com os resultados de exames realizados no Instituto de Biologia.
- ◆ Ao grupo de psicologia, **Aruanã Mairê Maia Fontes** e **Inis Leahy Sala Santos**, pela realização de testes de identificação da idade mental dos pacientes essenciais para a inclusão dos mesmos e andamento da pesquisa.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
III.1. Deficiência Intelectual	5
III.2. A Síndrome do X-Frágil	5
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
IV.1. Casuística	10
IV.2. Investigação Laboratorial	11
IV.3. Aspectos Éticos	11
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>18</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>21</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>22</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>23</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>26</b>
•ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	26
•ANEXO II: Ficha Clínica para registro de dados	27
•ANEXO III: Protocolo clínico para diagnóstico da Síndrome do X-Frágil	32
•ANEXO IV: Aprovação do Projeto de pesquisa principal pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)	34
•ANEXO V: Carta realizada pela pesquisadora principal do projeto para a minha inclusão no projeto principal, entregue ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)	37
•ANEXO VI Aprovação da minha inclusão pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)	38



## ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

### FIGURA

**FIGURA I.** Imagem de dois pacientes com Síndrome do X-Frágil ilustrando a face longa, orelhas de abano e prognatismo 7

### FLUXOGRAMA

**FLUXOGRAMA 1.** Fluxograma especificando a evolução dos resultados da pesquisa em relação a amostra inicial de 119 pacientes. 14

### GRÁFICO

**GRÁFICO 1.** Divisão, em percentual, dos 119 pacientes iniciais da pesquisa. 13

### TABELAS

**TABELA 1.** Achados clínicos relevantes nos pacientes com Síndrome de X-Frágil ou com suspeita prévia de Síndrome de X-Frágil, porém com teste molecular negativo para a doença 15

**TABELA 2.** TABELA 2: Frequencia dos achados relevantes nos pacientes com Síndrome de X-Frágil ou com suspeita prévia de Síndrome de X-Frágil, porém com teste molecular negativo para a doença 17

## I. RESUMO

### **CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DE PACIENTES EM INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA PARA SÍNDROME DO X-FRÁGIL.** Fundamentação

Teórica: A Síndrome do X-Frágil (SXF) é o principal distúrbio genético que causa Deficiência Intelectual (DI) de forma hereditária e a segunda maior causa genética de DI. Estudos mostram que esta doença corresponde a cerca de 50% de todos os casos de DI ligados ao X, sendo sua ocorrência quase duas vezes maior em homens. Devido a sua elevada importância no âmbito da saúde pública, esse estudo pretende relacionar os dados já existentes sobre a SXF com a epidemiologia da doença na Bahia, caracterizando os achados clínicos nos pacientes diagnosticados e em investigação diagnóstica na região. Objetivos: Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes em investigação diagnóstica para SXF pelo Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA. Metodologia: Trata-se de um estudo de corte transversal em que todos os pacientes com DI isolada ou sindrômica de etiologia desconhecida com suspeita de causa genética foram submetidos a uma triagem clínica e laboratorial em que evoluíram ou não com suspeita de SXF. Para confirmação da suspeita, foi feito estudo laboratorial específico e, por fim, será calculada a prevalência e os aspectos clínicos da doença. Resultados: A amostra do estudo foi de 119 pacientes, dos quais 106 foram incluídos. Dos pacientes incluídos, 37 foram submetidos a teste molecular de SXF com 5 pacientes confirmados para a doença. Discussão: A frequência de SXF entre os pacientes com DI avaliados pelo serviço foi de 4,7%, semelhante ao encontrado em outras pesquisas. Dos sinais e sintomas apresentados por esses pacientes, o que se ressalta é a hiperatividade, com frequência de 80% nos paciente confirmados para SXF, se apresentado como uma característica que diferenciou os pacientes que obtiveram resultado molecular positivo para SXF dos que não obtiveram, devendo ser um achado melhor estudado para essa síndrome. Conclusões: A epidemiologia dos pacientes com DI no serviço público que apresentaram diagnóstico de SXF no estudo foi de 4,7%. Todos os pacientes com SXF apresentaram DI leve. Nos aspectos clínicos, o mais relevante foi a hiperatividade, sendo essa uma característica que deveria ser melhor investigada.

Palavras-chaves: 1. Síndrome; 2. Genética; 3. Deficiência Intelectual.

## **II. OBJETIVOS**

### PRINCIPAL

Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes em investigação diagnóstica para SXF pelo Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA.

### SECUNDÁRIOS

1. Estimar a frequência da SXF entre os pacientes com DI avaliados.
2. Comparar os sinais e sintomas apresentados nos pacientes com SXF confirmados com os casos que obtiveram suspeita diagnóstica de SXF, mas não confirmados pelo exame laboratorial.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1. Deficiência Intelectual

A Deficiência Intelectual (DI) é considerada um transtorno neuropsiquiátrico comum, afetando até 3% da população <sup>(1)</sup>. No Censo demográfico de 2010 foi contabilizado 2.611.536 indivíduos com DI, sendo 1.409.597 (54% dos casos) do sexo masculino e 1.201.938 do sexo feminino <sup>(2)</sup>. É a terceira condição neurológica mais prevalente em crianças, ficando atrás apenas da paralisia cerebral e epilepsia. A etiologia pode ser hereditária (origem genética ou multifatorial) ou adquirida (ambiental) <sup>(1)</sup>.

A DI resulta de anomalias estruturais e/ou funcionais do cérebro, levando ao acometimento das funções intelectuais e das atividades adaptativas. É definida como um déficit significativo das funções cognitivas (estabelecido pelo quociente de inteligência – QI, igual ou maior que 100 é considerado normal, entre 70-50 é DI leve, 49-35 é DI moderado, 34-20 é DI grave e menor que 20 é DI profundo) e adaptação em pelo menos duas das áreas correspondentes à habilidade (comunicação, autocuidados, vida doméstica, relação sociais, uso de recursos comunitários, autossuficiência, habilidades acadêmicas funcionais, trabalho, lazer, saúde e segurança), iniciado antes dos 18 anos de idade, porém mais evidente durante a primeira infância, através do atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, e por dificuldade de aprendizado no período escolar <sup>(3)</sup>.

Segundo os dados do IBGE<sup>(2)</sup>, já relatados, a DI acomete mais os homens do que as mulheres, acredita-se que um dos fatores dessa diferença é devido ao fato de várias causas de DI estarem ligadas ao cromossomo X<sup>(3)</sup>. Dentre as condições de DI ligada ao X está a Síndrome do X-Frágil (SXF) <sup>(4)</sup>.

#### III.2. A Síndrome do X-Frágil

A SXF é um distúrbio genético, primeiramente descrito por Martin & Bell <sup>(5)</sup>, considerada a forma mais comum de DI hereditária e a segunda causa de DI de etiologia genética, precedida apenas pela trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down)<sup>(6)</sup>. É uma síndrome de herança dominante ligada ao X, com penetrância incompleta e expressividade variável<sup>(7)</sup>. É responsável por aproximadamente 5 a 10% de todos os DI idiopáticos no sexo masculino, e por cerca de 50% de todos os DI ligados aos X. Há estimativas de que a SXF afeta cerca de 1 em 2500 a 5000 homens e 1 em 4000 a 6000 mulheres<sup>(5)</sup> no mundo e é quase sempre caracterizada pela DI moderada em homens

afetados e leve em mulheres acometidas<sup>(7)</sup>. Além da DI, apresentam também traços dismórficos que são, na maioria dos casos, sutis e tardios tendo pouco valor diagnóstico pela sua dificuldade de reconhecimento<sup>(6)</sup>. Acredita-se que 80 a 90% das pessoas com alterações no sítio frágil do cromossomo X ainda não foram identificadas<sup>(7)</sup>.

Na SXF há uma alteração no gene FMR1 (*Fragile X Mental Retardation-1*) que envolve a amplificação instável e sucessiva metilação de uma repetição de trinucleotídeos (CGG - citosina, guanina, guanina) localizada numa porção transcrita, mas não traduzida (5'UTR) adjacente ao primeiro éxon do gene (região Xq27.3)<sup>(8)</sup>. Indivíduos na população normal têm cerca de 5 a 40 repetições CGG no gene FMR1 e os indivíduos que são afetados pela SXF têm cerca de 60 a 200 repetições de CGG (pré-mutação), sendo que a população que apresenta 200 repetições de CGG tem a mutação completa<sup>(9)</sup>. Os casos afetados pela SXF são sempre herdados, necessitando de, pelo menos, uma geração que tenha uma mulher portadora da pré-mutação, com isso o risco de mutação completa só ocorre quando o gene alterado está associado à transmissão materna<sup>(9)</sup>.

Na maioria dos casos a metilação do gene FMR1 leva a perda de produção da proteína FMRP (*Fragile Mental Retardation Protein*). Ausência da FMRP foi principalmente associada com a maturação anormal da conectividade sináptica, que é apontada como principal causa dos déficits cognitivos observados frequentemente na SXF. Aproximadamente 15% dos indivíduos com SXF exibiram um mosaico composto por duas pré-mutações e alelos da mutação completa<sup>(8)</sup>. Os membros da família que têm menos repetições no gene FMR1 podem não ter deficiência intelectual, mas podem vir a apresentar outros problemas<sup>(4)</sup>.

A pré-mutação em homens e mulheres pode levar a outros sinais clínicos. Estudos recentes relacionam homens que apresentam à pré-mutação com a Síndrome do Tremor e Ataxia, uma desordem neurodegenerativa que induz ao tremor e ataziacerebelar, parkinsonismo e neuropatia periférica, pode ocorrer também em mulheres, porém com menos frequência. Mulheres com a pré-mutação estão mais associadas à Falência Ovariana Precoce, que leva a menopausa antes dos 40 anos<sup>(7,8)</sup>.

Há estudos que apresentam dois traços comportamentais característicos na SXF que, normalmente, se sobrepõem às outras questões comportamentais: a sensibilidade a estímulos sensoriais e uma tendência para hipervigilância. Esta última pode resultar em perda rápida da capacidade de auto-regulação, apresentando explosões de agressividade ou comportamentos de auto-abuso. Dificuldade de manuseio, novos ambientes e mudanças na rotina se apresentam como desafios comportamentais adicionais<sup>(10)</sup>.

Outros problemas comportamentais que estão associados com a SXF são: atraso para engatinhar e andar, mania de aplaudir, morder as mãos, comportamento hiperativo ou impulsivo,

atraso na fala e linguagem, tendência a evitar contatos visuais e excesso de timidez (principalmente nas mulheres com SXF)<sup>(4)</sup>.

As características fenotípicas de homens com a mutação completa (SXF) variam em relação à puberdade. As mulheres heterozigóticas para a mutação completa (SXF) apresentam características físicas e comportamentais semelhantes às observadas em homens com SXF, porém com menor frequência e envolvimento mais leve em comparação aos homens acometidos<sup>(7)</sup>.

Antes da puberdade os homens com SXF tendem a ter um crescimento normal, porém apresentam aumento no perímetro cefálico (> percentil 50). A criança que é diagnosticada na infância com SXF requer um olhar atento para possíveis alterações do tecido conjuntivo, incluindo fenda palatina, pé torto, luxação congênita do quadril, hipotonia (baixo tônus muscular), otite média recorrente e refluxo gastroesofágico. Há também relatos de um aumento na morte súbita infantil, além de apneia, associados a paciente com SXF. É evidente o atraso do desenvolvimento motor e da linguagem nos primeiros anos de vida<sup>(9)</sup>.

Dificuldades comportamentais muitas vezes tornam-se significativamente problemáticas no 2º ou 3º ano e elas podem incluir acessos de raiva, hiperatividade, problemas de alimentação e/ou distúrbios do sono. É relatado que convulsões ocorrem em 15% a 20% dos casos. Outras características físicas, que não são facilmente reconhecíveis na criança em idade pré-escolar, se tornam mais evidentes com a idade<sup>(4, 7,8,9)</sup>.

Alterações que podem ser percebidas com o desenvolver da criança são: tamanho corporal grande, rosto comprido (**Figura 1**), frontal proeminente, hiperextensão de membros, orelhas grandes, mandíbula proeminente, macroquirdismo (final da infância e início da adolescência), hiperatividade, agitar e morder as mãos e, ocasionalmente, o autismo<sup>(4,5,7,8,11)</sup>.



**FIGURA I:** Imagem de dois pacientes com Síndrome do X-Frágil ilustrando a face longa, orelhas de abano e prognatismo. FONTE: Imagem retirada do site OMIM <sup>(12)</sup>

Comportamentos em homens pós-púberes com SXF muitas vezes incluem defensividade tátil, pobre contato visual, expressão perseverante, problemas no controle de impulsos e dificuldade de atenção. O diagnóstico de comorbidade de autismo ocorre em cerca de 25% dos indivíduos afetados. Prolapso da válvula mitral pode ocorrer em cerca de 50% dos homens com SXF. Alterações oftalmológicas, como estrabismo; ortopédicas, como frouxidão articular e pés planos; dermatológicas, como excesso de maciez e suavidade; cardíacas, como dilatação da raiz da aorta; e anormal migração neuronal, como na heterotopia periventricular também foram observadas<sup>(5,7,8)</sup>.

Devido ao fato de as crianças com SXF terem achados clínicos muito inespecíficos para se obter um diagnóstico exclusivamente sindrômico e a alta prevalência da síndrome na população, qualquer criança que apresente atraso no desenvolvimento, habilidades intelectuais limítrofes, DI ou tenha um diagnóstico de autismo sem etiologia específica devem ser submetidas a testes moleculares para a SXF para determinar a presença de número anormal de repetições de CGG. Acredita-se que em 2% a 6% da população submetida ao teste vai ser encontrada uma mutação em FMR1<sup>(11)</sup>. As pessoas que têm uma história familiar de DI ou que são portadores conhecidos da mutação do gene FMR1 podem obter o diagnóstico pré-natal por amostragem na biópsia do viló corial e/ou estudos de amniocentese<sup>(9)</sup>.

Os métodos para diagnóstico da SXF mudaram nas últimas décadas, antigamente acreditava-se que a avaliação cariotípica e o histórico familiar eram suficientes para o diagnóstico e o devido aconselhamento genético, porém hoje já se conhece o gene FMR1 e suas alterações moleculares, facilitando e assegurando essas condutas através da investigação direta do gene FMR1<sup>(13)</sup>. Estudos estabeleceram que o método mais confiável de diagnóstico para SXF é o exame genético. Existem duas formas para a detecção da mutação no gene FMR1 que levam a SXF: o *Southern Blot* e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)<sup>(14,15)</sup>.

O *Southern Blot* é o método que apresenta maior sensibilidade e especificidade, sendo capaz de detectar de forma precisa mutações completas e pré-mutações do gene, demonstrando ser eficaz no diagnóstico da SXF. Contudo o *Southern Blot* apresenta algumas desvantagens que podem torná-lo menos acessível a nossa população, como o alto custo, a necessidade de grande quantidade de DNA genômico e a, em alguns protocolos, a necessidade do uso de material radioativo<sup>(14,15)</sup>.

A PCR trata-se de um método de grande validade por ser mais rápido, econômico e eficaz na triagem do gene FMR1. O PCR apresenta limitações, pois não é capaz de detectar mais que 120 repetições CGG, com isso esse teste se apresenta eficiente para identificar indivíduos normais ou com a pré-mutação. Sendo necessária a confirmação de mutação completa pelo teste de *Southern Blot*<sup>(16)</sup>.

Importante que os parentes estejam cientes das implicações dos testes para que haja identificação das famílias nas quais os alelos estão se segregando na forma de pré-mutação, dessa forma haverá uma melhor orientação no aconselhamento genético. O aconselhamento genético é o processo de orientação a indivíduos e famílias sobre a natureza da síndrome, a herança e as implicações dos distúrbios genéticos, objetivando, dessa forma, ajudá-los a tomar decisões médicas e pessoais<sup>(7)</sup>.

Considerando a frequência desta doença na população mundial, o sub-diagnóstico e o seu alto grau de recorrência, justifica-se o estudo da epidemiologia da doença no estado da Bahia e um aprofundamento nos aspectos clínicos encontrados em pacientes que apresentam a SXF em relação aos pacientes em que foi feita uma suspeita diagnóstica para essa síndrome.



## IV. METODOLOGIA

### IV.1. Casuística

O desenho da pesquisa é descrito como um estudo observacional, descritivo, em que foram obtidos dados individuais em uma referência temporal transversal, sendo caracterizado como estudo de corte transversal quantitativo. O projeto foi desenvolvido inicialmente através de uma triagem clínica, onde o médico geneticista caracterizou os casos de DI isolada ou sindrômica de etiologia desconhecida, com suspeita de causa genética. Uma vez estabelecida a suspeita de DI de causa genética, foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido (**TCLE - ANEXO I**) aos parentes responsáveis pelos pacientes que concordaram em participar deste estudo. Após a assinatura do TCLE, foram coletados dados clínicos (**ANEXO II**) e material biológico (5 ml de sangue periférico em heparina e 5 ml de sangue periférico em EDTA) para as devidas análises laboratoriais. O teste de citogenética clássica realizado no Laboratório de Genética Médica do COM-HUPES e o teste de biologia molecular realizado no Laboratório de Genética Humana e Mutagênese da UFBA. A amostra é procedente do Ambulatório de Genética Médica do HUPES/UFBA.

A amostra é composta por cerca de 119 pacientes portadores de DI isolada ou sindrômica de etiologia desconhecida, triados com suspeita de causa genética, provenientes do Ambulatório de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA. Primeiramente, todos os pacientes foram avaliados pelo grupo de psicólogos da pesquisa com o teste do SON-R, para identificar se todos os pacientes incluídos apresentam DI e qual o grau da deficiência (leve, moderada ou grave). Em seguida, todos os pacientes que tiveram confirmação de DI foram cariotipados, o mesmo para os pais quando necessário. Os pacientes com cariótipo normal e suspeita clínica da SXF foram encaminhados para avaliação molecular específica (esclarecido na investigação laboratorial) seguindo os critérios de seleção para este teste.

Os critérios de inclusão para a amostra submetida à avaliação molecular específica para SXF englobou todos os pacientes (de ambos os sexos e sem distinção de idade) que, após o exame clínico, apresentaram suspeita de SXF, devido aos achados clínicos compatíveis; ou pacientes com DI, do sexo masculino (sem distinção de idade) sem outra suspeita diagnóstica.

Em seguida, foi calculada a prevalência de pacientes com a SXF a partir dos resultados do exame laboratorial, dessa forma foram obtidos os dados epidemiológicos da doença. Através de tabelas e gráficos foram feitas comparações entre os casos com diagnóstico confirmado e os casos que tiveram diagnóstico negativo para SXF.

As variáveis que foram estudadas na amostra submetida à avaliação molecular específica para SXF foram: “deficiência mental leve”, “deficiência mental moderada”, “deficiência mental

grave”, “agressividade”, “macrocefalia”, “convulsões”, “heterotopia periventricular”, “comportamento hiperativo”, “ausência de fixação do olhar”, “aspectos autistas”, “fácies grosseiras”, “frontal proeminente”, “rosto comprido (longo)”, “mandíbula proeminente”, “orelhas grandes”, “macroorquidismo (congenito ou pós-puberdade)”, “escoliose”, “frouxidão ligamentar”, “pés planos”, “pectus excavatum”, “prolapso da valva mitral”, “atraso para engatinhar e andar”, “compulsão por mexer as mãos”, “morder as mãos”, “atraso na fala e linguagem”, “excesso de timidez” e “outras dismorfias” (**ANEXO III**). São apresentados gráficos e tabelas indicando a ocorrência desses achados nos pacientes com SXF confirmada e comparando com a amostra que obteve a suspeita de SXF, mas cuja suspeita foi afastada após teste laboratorial.

#### IV.2. Investigação Laboratorial

O método molecular para a detecção de SXF consistiu na extração do DNA a partir de 300µL de sangue periférico, através do Kit Wizard Genomic DNA purification (Promega). Em seguida foram realizados os seguintes passos: lise das hemácias, lise dos leucócitos, precipitação salina das proteínas nucleares e citoplasmáticas seguido da precipitação do DNA genômico com etanol a 100% e lavagem com etanol a 70%. As amostras de DNA foram quantificadas e qualificadas através de leitura em espectrofotômetro e estocadas no Laboratório de Genética Humana e Mutagênese da UFBA<sup>(17)</sup>.

A estratégia de investigação para detectar os alelos segundo o protocolo de Tassone, et al. (2008), consistiu em uma triagem através de uma PCR, com primers específicos para identificar os alelos normais e pré-mutados na região 5'UTR do gene FMR-1 (repetições polimórficas do trinucleotídeo CGG). Os alelos indeterminados, ou seja, possíveis alelos com mutação completa (repetição CGG acima de 200) e mulheres homozigotas foram investigados por um segundo PCR contendo primers específicos para detectar alelos com mutação completa. O produto da amplificação da PCR foi visualizado em gel de agarose a 2% utilizando um marcador de pares de base para definição dos diferentes alelos. A cada análise, foi utilizado material obtido tanto de pacientes comprovadamente afetados, como indivíduos seguramente não afetados, que serviram de comparação (controles negativos e positivos).

#### IV.3. Aspectos Éticos

Os dados apresentados no presente trabalho foram colhidos da pesquisa da Dra. Angelina Xavier Acosta, “Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no Âmbito do SUS” cujo projeto foi aprovado pelo CEP

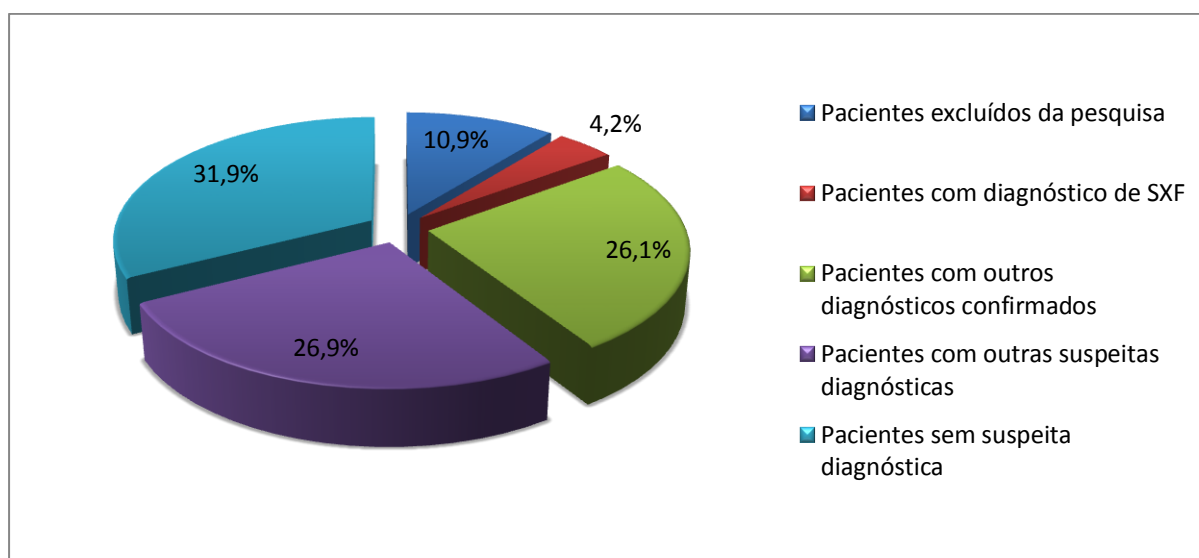
(**ANEXO IV**). Ingressei na pesquisa em maio de 2013 e para isso foi encaminhado uma carta (**ANEXO V**), pela participante do projeto de pesquisa, ao CEP indicando meu nome como também investigadora do protocolo de pesquisa, juntamente com meu Currículo Lattes, condições essas estabelecidas pela Resolução nº CNS 196/1996. O CEP aprovou em fevereiro de 2014 (**ANEXO VI**).

Uma vez estabelecida a suspeita de DI de causa genética, foi aplicado o TCLE (**ANEXO I**) aos parentes responsáveis pelos pacientes que concordarem em participar deste estudo. Esse termo foi devidamente lido e explicado a cada paciente e responsável, sendo esclarecido qualquer tipo de dúvida existente por parte dos mesmos.

## V. RESULTADOS

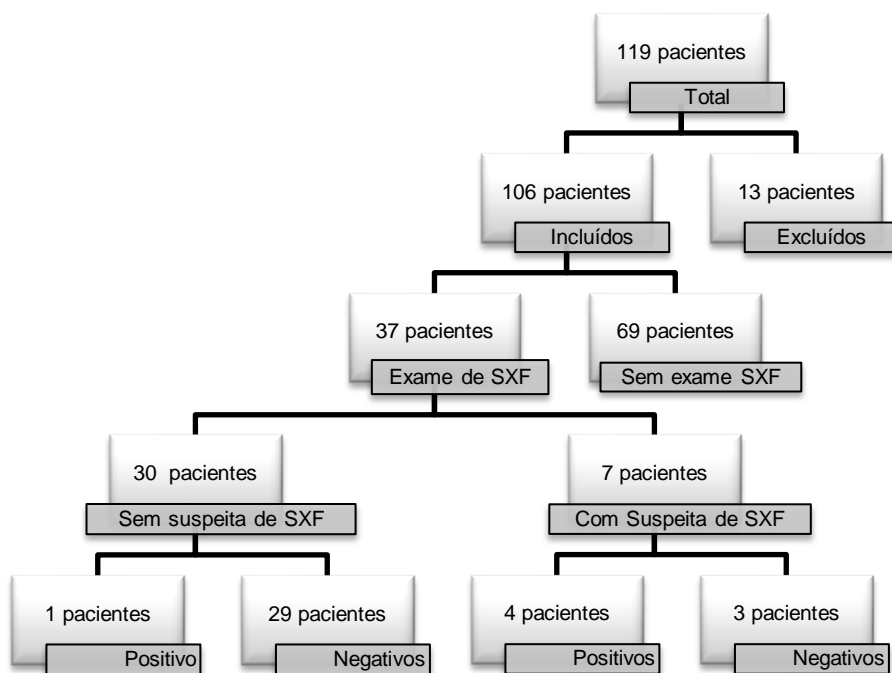
Foram incluídos 119 pacientes na pesquisa, porém 13 deles foram excluídos, pois, após avaliação com o teste do SON-R realizado pelo grupo de psicólogos da pesquisa, chegou-se à conclusão que os mesmos não apresentavam DI, ou obtiveram diagnóstico de Síndrome de Down e em alguns casos vieram com um diagnóstico prévio, tais características não se adequam aos critérios de inclusão estabelecidos na pesquisa. Todos os 106 pacientes incluídos na pesquisa apresentam DI isolada ou sindrômica de etiologia desconhecida, com suspeita de causa genética.

Dos 106 pacientes incluídos na pesquisa, até o mês de junho de 2014, já foram obtidos 36 (34%) diagnósticos comprovados sendo 5 (4,7%) desses diagnósticos de SXF. Dos 106 pacientes, 37 foram submetidos a teste molecular para SXF. Dentre os 37 que tiveram o teste solicitado, 30 não tinham outra suspeita diagnóstica e eram do sexo masculino tendo sido, então, submetidos ao teste molecular para SXF a fim de afastar essa hipótese diagnóstica, conforme a metodologia pré-estabelecida na pesquisa. Os outros 7 pacientes tiveram suspeita diagnóstica de SXF (**GRÁFICO 1**).



**GRÁFICO 1:** Divisão, em percentual, dos 119 pacientes iniciais da pesquisa.

Da amostra que foi submetida ao teste molecular de SXF obtivemos, 32 resultados negativos para o teste molecular e 5 positivos. Dentre os 5 pacientes que obtiveram o resultado positivo, 4 pacientes tinham suspeita diagnóstica de SXF, o único que não tinha suspeita de SXF foi submetido ao exame devido ao protocolo da pesquisa. Apenas 3 pacientes dos que obtiveram resultado negativo eram do grupo de pacientes que tinha suspeita diagnóstica para SXF, os outros 29 pacientes eram do grupo que não tinha suspeita diagnóstica e eram do sexo masculino (**FLUXOGRAMA 1**).



**FLUXOGRAMA 1:** Fluxograma especificando a evolução dos resultados da pesquisa em relação a amostra inicial de 119 pacientes.

Ao todo 4 pacientes obtiveram resultados positivos com suspeita prévia para SXF. O paciente VSN, 13 anos, dentre os achados positivos desse paciente, foi avaliado: DI leve, comportamento hiperativo, hipersalivação intermitente e déficit de aprendizado. O paciente ISM, 12 anos, dentre os achados positivos desse paciente, foi avaliado: DI leve, comportamento hiperativo (agitação psicomotora), déficit de aprendizado, prognatismo, frontal saliente e quinto quirodáctilo curto bilateralmente. O paciente LHAS, 12 anos, apresenta 4 pessoas na família com o mesmo quadro de DI e dentre os achados positivos desse paciente, foi avaliado: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, DI leve, agressividade, evitava o olhar, frontal proeminente, rosto comprido, “orelha de abano”, mandíbula proeminente, articulações hiper-extensíveis, perda de memória de curto prazo, ansiedade, déficit de atenção, impulsividade, explosões de raiva, comportamento violento e hiperatividade. O paciente L.S.F, 13 anos, que obteve diagnóstica para SXF com suspeita diagnóstica pra mesma doença previamente, apresentou atraso na fala, linguagem e aprendizado e episódios de convulsão.

O paciente CSD, 9 anos, também obteve teste molecular pra SXF positivo, porém esse não tinha suspeita diagnóstica para esta doença. Esse paciente chegou ao ambulatório com suspeita diagnóstica de Síndrome de DiGeorge, o que foi afastado pelos médicos do ambulatório no momento da triagem. Apresenta: DI leve, hiperatividade, dificuldade de se concentrar, criptoquidismo bilateral, implantação baixa de orelha, epicanto, fenda diminuída, hipertelorismo ocular, braquidactilia, mucosa nasal pálida, boca entreaberta, fala anasalada, dificuldade na construção das palavras, fala de difícil compreensão, clinodactilia e rins em ferradura.

Três pacientes obtiveram suspeita diagnóstica para SXF, porém tiveram teste molecular para SXF negativos. Um desses pacientes foi LCS, 7 anos. Ele apresentou: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso na fala, linguagem e aprendizado, evita o olhar e o toque, apresenta articulações hiper-extensíveis, pés planos, hipotonia, *pectus escavatum*, bulhas hipofonéticas em foco aórtico, dificuldade de caminhar, perda de memória a curto prazo, déficit de atenção, explosões de raiva e hiperativo. Outro paciente que recebeu resultado negativo foi VNS, 11 anos. Este apresentou dificuldade de aprendizagem, comportamento agressivo, frontal amplo e aumento do diâmetro antero-posterior. O terceiro paciente foi JOM, 7 anos, apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade, orelhas de abano, frontal proeminente, face triangular e assimétrica, base nasal elevada, hipoplasia do molar, epicanto, palato ogival, micrognatia, ptose palpebral e hipertelorismo ocular (TABELA 1).

**TABELA 1:** Achados clínicos relevantes nos pacientes com Síndrome de X-Frágil ou com suspeita prévia de Síndrome de X-Frágil, porém com teste molecular negativo para a doença.

<b>Características Clínicas</b>	<b>VSN</b>	<b>ISM</b>	<b>LHAS</b>	<b>CSD</b>	<b>LSF</b>	<b>LCS</b>	<b>VNS</b>	<b>JOM</b>
<b>Exame molecular para SXF</b>	<b>Positivo</b>					<b>Negativo</b>		
<b>Efeitos cognitivos</b>								
DI (leve)	+	+	+	+	+	+	+	+
Atraso do desenvolvimento	+	+	+	+	+	+	+	+
Dificuldade de Aprendizado	+	+	+	+	+	+	+	+
Problemas com matemática	+	+	+	+	+	+	+	+
Fala incomum				+				
<b>Comportamentos autistas</b>								
Evitar o olhar			+			+		
Evitar o toque						+		
<b>Dismorfismos faciais</b>								
Orelhas proeminentes			+					+
Rosto comprido		+	+				+	+
Testa larga		+	+				+	+
Mandíbula proeminente		+	+					
<b>Alterações do tecido conjuntivo frouxo</b>								
Articulações hiper-extensíveis			+			+		
Pé chato						+		
Hipotonia						+		
<b>Sintomas neurológicos</b>								
Convulsões					+			
Dificuldade de caminhada						+		
Perda de memória a curto prazo			+			+		
<b>Problemas comportamentais</b>								
Ansiedade			+					
Déficit de atenção			+	+		+		
Impulsividade			+					

CONTINUA

**TABELA 5.** [continuação].

Explosões de raiva					+	+
Comportamento violento						+
Hiperativo	+	+	+	+		+

Analisando os resultados finais da pesquisa em questão, 8 pacientes (100%) apresentaram DI, ADNP, atraso de aprendizado. Apenas 1 paciente apresentou fala incomum, sendo esse paciente pertencente ao grupo que obteve resultado positivo, mesmo não apresentando suspeita para a SXF. Ao todo 4 pacientes (50%) apresentam hiperatividade, sendo todos os 4 do grupo de pacientes positivos para SXF.

Em relação à orelha proeminente, evitar o olhar, articulações hiper-extensíveis, perda de memória a curto prazo e comportamento violento, apenas dois pacientes (25%) apresentaram achados positivos para cada uma desses critérios, um (20%) dos pacientes que apresentou o teste de SXF positivo e um (33,3%) que apresentou o teste de SXF negativo mesmo tendo suspeita prévia para a doença.

Com relação ao rosto comprido e a testa larga 4 pacientes (50%) apresentaram esse achado, sendo 2 (40%) positivos para SXF e 2 (66,6%) dos que apresentaram resultado negativo. Apenas dois pacientes (25%) apresentaram mandíbula proeminente, sendo ambos do grupo de pacientes positivos para SXF. E apenas um paciente (12,5%) apresentou convulsão, sendo esse do grupo em que o teste de SXF obteve resultado positivo. Três pacientes (12,5%) apresentaram déficit de atenção, sendo um deles do grupo que obteve resultado positivo, porém não tinha suspeita diagnóstica para SXF; outro do grupo que obtiveram resultado positivo com suspeita prévia, e um do grupo que obteve resultado negativo mesmo com suspeita prévia para SXF.

Um único paciente (12,5%) que obteve resultado negativo mesmo com suspeita prévia para SXF apresentou pé chato, hipotonia, dificuldade de caminhar e evitava o toque. Um paciente (12,5%), do grupo positivo para SXF com suspeita prévia, apresentou ansiedade e impulsividade. Três pacientes (37,5%), sendo dois do grupo que apresentaram teste molecular negativo para SXF e um que apresentou teste positivo, todos com suspeita prévia para SXF, apresentaram explosões de raiva (**TABELA 2**).

De acordo com os dados obtidos neste presente estudo, dos 106 pacientes incluídos na pesquisa, 5 foram diagnosticados com SXF, contabilizando 4,7% da amostra, porém apenas 36 pacientes, dos 106 incluídos, obtiveram diagnóstico confirmado, com isso temos 13,9% dos diagnósticos confirmados sendo de SFX.

**TABELA 2:** Frequência dos achados relevantes nos pacientes com Síndrome de X-Frágil ou com suspeita prévia de Síndrome de X-Frágil, porém com teste molecular negativo para a doença.

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>	Frequência de achados na amostra (%)	Frequências dentre Pacientes positivos (%)	Frequências dentre Pacientes positivos e com suspeita prévia (%)	Frequência de pacientes negativos, mas com suspeita prévia (%)
<b>Efeitos cognitivos</b>				
DI	8 (100)	5(100)	4(100)	3(100)
Atraso do desenvolvimento	8 (100)	5(100)	4(100)	3(100)
Dificuldade de Aprendizado	8 (100)	5(100)	4(100)	3(100)
Problemas com matemática	8 (100)	5(100)	4(100)	3(100)
Fala incomum	1 (12,5)	0	0	0
<b>Comportamentos autistas</b>				
Evitar o olhar	2 (25)	1 (20)	1 (25)	1 (33,3)
Evitar o toque	1(12,5)			1 (33,3)
<b>Dismorfismos faciais</b>				
Orelhas proeminentes	2 (25)	1 (20)	1 (25)	1 (33,3)
Rosto comprido	4 (50)	2(40)	2(50)	2 (66,6)
Testa larga	4 (50)	2(40)	2(50)	2 (66,6)
Mandíbula proeminente	2 (25)	2(40)	2(50)	0
<b>Alterações do tecido conjuntivo frouxo</b>				
Articulações hiper-extensíveis	2 (25)	1 (20)	1 (25)	1 (33,3)
Pé chato	1 (12,5)			1 (33,3)
Hipotonia	1 (12,5)			1 (33,3)
<b>Sintomas neurológicos</b>				
Convulsões	1 (12,5)	1 (20)	1 (25)	
Dificuldade de caminhada	1 (12,5)			1 (33,3)
Perda de memória a curto prazo	2 (25)	1 (20)	1 (25)	1 (33,3)
<b>Problemas comportamentais</b>				
Ansiedade	1 (12,5)	1 (20)	1 (25)	
Déficit de atenção	3 (37,5)	2(40)	1 (25)	1 (33,3)
Impulsividade	1 (12,5)	1 (20)	1 (25)	
Explosões de raiva	3 (37,5)	1 (20)	1 (25)	2 (66,6)
Comportamento violento	2 (25)	1 (20)	1 (25)	1(33,3)
Hiperativo	4 (50)	4(80)	3 (80)	0



## VI. DISCUSSÃO

A realização de pesquisas envolvendo o estudo molecular do gene FMR1 para sua caracterização em pacientes com DI de causa desconhecida é de fundamental importância, levando em consideração que a SXF é responsável por aproximadamente 5 a 10% de todos os DI idiopáticos no sexo masculino, e por cerca de 50% de todos os DM ligados aos X<sup>(18)</sup>.

Por conta do seu largo espectro fenotípico, que é devido à penetrância incompleta característica, a SXF é por muitas vezes subdiagnosticada, principalmente na população pediátrica. Levando em consideração esse fator aliado a sua frequência entre os pacientes com DI e ao alto grau de recorrência dessa síndrome, é indispensável a realização da triagem nesse grupo de risco, possibilitando assim um acompanhamento precoce. Essa medida é válida não só para os portadores da mutação completa, como também para os portadores da pré-mutação, em que a SXF deve ser pesquisada, para que medidas terapêuticas específicas sejam tomadas<sup>(19)</sup>.

Em casos de DI idiopática faz-se necessária a triagem do gene FMR1, pois uma vez excluída a hipótese diagnóstica para SXF, pode-se investigar outras causas da deficiência. É de extrema importância a investigação genética da região 5' UTR do gene FMR1 dos familiares dos pacientes afetados com a SXF, afim de que se identifique a segregação do alelo mutado ou pré-mutado, para que seja realizado um aconselhamento genético mais eficaz de acordo com a especificidade de cada caso familiar, explanando as causas genéticas da SXF, bem como possibilitar uma discussão à respeito de uma futura gestação, disponibilizando as informações necessárias a respeito da síndrome, prevenindo deste modo, novos casos com a SXF<sup>(19)</sup>.

A frequência relativa de alterações na região 5' UTR do gene FMR1 encontrada neste estudo foi de 4,7% (5 pacientes) dos pacientes incluídos no estudo (106 pacientes) com os dados obtidos neste presente estudo, dos 106 pacientes incluídos na pesquisa, 5 foram diagnosticados com SXF, contabilizando 4,7% da amostra, e dentre os 36 pacientes diagnosticados, a SXF atinge uma frequência de 13,9%. Essa frequência é corroborada por alguns estudos encontrados na literatura. Oliveira et al.<sup>(20)</sup> verificaram que a frequência da SXF em homens com DI varia de 4 a 8%. No estudo feito por Fritsch<sup>(21)</sup>, a frequência de casos positivos entre os pacientes com DI foi de 8,16%. Fritsch<sup>(21)</sup> considera ainda que as diferenças entre as frequências, principalmente as que são mais altas do que as encontradas em seu estudo, possam ser devido a uma triagem clínica mais específica para a SXF. Desta forma, pode-se explicar a frequência menor encontrada nesse estudo, já que a triagem clínica efetuada nesses pacientes foi feita utilizando a DI idiopática como parâmetro.

Entretanto, alguns outros trabalhos apresentam uma frequência maior de indivíduos com a SXF, como em Turner et al.<sup>(22)</sup>, Rodrigues<sup>(23)</sup> e Christofolini et al.<sup>(24)</sup>, que apresentam a frequência em 14%, 13,7% e 15% de meninos afetados, respectivamente. Mingroni-Netto et al., em estudo com

famílias brasileira, apontou que a frequência de indivíduos com DI e comprometidos com a SXF varia de 3 a 6%<sup>(15)</sup>.

De acordo com os dados obtidos neste presente estudo, pode-se inferir que a triagem genética do gene FMR1 foi eficaz para eliminação da suspeita diagnóstica para a SXF, bem como para detecção das alterações no gene FMR1, já que este método é muito mais rápido e apresenta um custo-benefício melhor do que o *Southern Blot*. Ainda assim, é necessária a confirmação do diagnóstico nos pacientes com alterações no gene FMR1, através da técnica de *Southern Blot*, que é utilizada para especificar a alteração no gene (pré-mutação ou mutação completa), bem como o estado de metilação do gene FMR1.

Importante ressaltar que achados clínicos como DI, atraso do desenvolvimento, dificuldade de aprendizado e problemas com matemática, foram achados identificados em todos os pacientes diagnosticados e com suspeita prévia de SXF, mesmo com posterior teste negativo, sendo esses achados importantes para a condução do diagnóstico de SXF. Outros estudos já relatavam que o comprometimento cognitivo está sempre presente nos pacientes do sexo masculino com SXF<sup>(7)</sup>. Todos os pacientes com SXF da pesquisa apresentaram DI grau leve, esse achado diverge do encontrado na literatura, que relata que a maioria encontra-se na faixa de DI moderada (50% dos casos)<sup>(6)</sup>.

Um achado importante que foi presente em 80% dos pacientes que obtiveram diagnóstico para SXF e que não foi encontrado em nenhum paciente que obteve resultado negativo no teste molecular para SXF, porém teve suspeita diagnóstica para SXF, foi a hiperatividade, mostrando que talvez essa deva ser uma característica mais estudada em pacientes com essa síndrome. Alguns estudos demonstram que essa característica deve ser verificada e analisada ao longo do tratamento do paciente com SXF pois pode ser útil no monitoramento dos efeitos do tratamento<sup>(9)</sup>.

Outro achado como fala incomum, orelhas proeminentes, rosto comprido, testa larga, mandíbula proeminente, convulsões, déficit de atenção, explosões de raiva e comportamento violento foram encontrados, porém com incidência inespecífica, assim como sustenta a literatura. A literatura relata que várias das características dismórficas dos portadores da SXF só se tornam evidentes após a puberdade, e ainda salienta que pelo menos uma das características dismórficas descritas anteriormente está presente em 80% dos pacientes pós-puberdade<sup>(6,8)</sup>. Outros estudos relacionam os distúrbios com o período pós-pubertal devido ao aumento de tecido conjuntivo e edema<sup>(23)</sup>. Acredita-se que, no estudo em questão, provavelmente, não se obteve essa porcentagem, pois os pacientes com SXF do estudo apresentam idade na faixa dos 9 aos 13 anos, não estando todos ainda na puberdade.

Em 1991, Butler *et al.*<sup>(25)</sup>, estudou os trabalhos de Hagerman<sup>(26)</sup> em uma tentativa de formular uma listagem de sinais e sintomas para avaliar as características dos pacientes com SXF.

Essa lista contém 15 das características mais frequentemente encontradas em pacientes com SXF<sup>(21)</sup>. Segundo a lista elaborada DI apresenta 100% de frequência em pacientes com SXF, o que é equivalente ao presente estudo. Segundo o estudo de Butler *et al.* <sup>(25)</sup>, a hiperatividade obteve frequência de 73,7%, no presente estudo, como já foi dito anteriormente, esse achado foi relatado em 80% dos pacientes. As demais 13 características listadas apresentaram frequência maior no estudo de Butler *et al.* <sup>(25)</sup> do que no presente estudo.

Segundo o presente estudo, a frequência de SXF entre os pacientes com DI avaliados pelo Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA foi semelhante ao encontrado em outras pesquisas. A ausência de características patognômica limita o potencial de rastreamento clínico dismórfico da SXF, sendo assim, dos sinais e sintomas apresentados por esses pacientes, o que se ressalta, é a hiperatividade, se apresentado como uma característica que diferenciou os pacientes que obtiveram resultado molecular positivo para SXF dos que não obtiveram, devendo ser um achado melhor estudado para essa síndrome.

## VII. CONCLUSÕES

A epidemiologia dos pacientes em investigação diagnóstica para SXF pelo Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA obteve uma frequência de 4,7% entre os pacientes com DI avaliados. Os sinais e sintomas apresentados nos pacientes com SXF foram inespecíficos, contudo todos apresentaram DI leve. O aspecto clínico que mais chamou atenção entre o grupo com SXF e o sem diagnóstico foi a hiperatividade, sendo essa uma característica que deveria ser melhor investigada.

## VIII. SUMMARY

**DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN DIAGNOSTIC INVESTIGATION FOR FRAGILE X SYNDROME.** Background: The Fragile X Syndrome (FXS) is the leading genetic disorder that causes intellectual disability (ID) hereditarily and the second largest genetic cause of ID. Studies show that this condition corresponds to about 50% of all cases of X-linked ID, being almost twice the incidence in males. Due to its great importance in public health, this study aims to relate the existing data on the FXS with the disease's epidemiology in Bahia, characterizing the clinical findings in diagnosed patients and diagnostic investigation in the area. Objective: Clinical and epidemiological characterization of patients who are going through diagnostic research for FXS at the Medical Genetics Service of COM-HUPES/UFBA. Methodology: This is a cross-sectional study in which all patients with isolated or syndromic ID of unknown etiology with suspicion of genetic cause were submitted to clinical and laboratory screening that progressed or not with suspicion of FXS. To confirm the suspected, specific laboratory tests have been done and, finally, the prevalence and clinical aspects of the disease were calculated. Results: The study sample consisted of 119 patients, of whom 106 were included. Of those included, 37 were submitted to a molecular test for FXS and 5 patients were confirmed for the disease. Discussion: The frequency of FXS among patients with ID who were evaluated by the office was 4.7, similar to that found in other studies. Of the signs and symptoms presented by these patients, hyperactivity was the most notable, with a frequency of 80% in patients with FXS. It was presented as a characteristic that differentiated patients who achieved a positive result in molecular testing from those who had not obtained the same results for FXS. These findings should be further studied for this syndrome. Conclusions: The epidemiology of patients with ID in the public service who had a diagnosis of FXS in the study was 4.7%. All patients with FXS showed mild ID. In clinical aspects, the most important sign was hyperactivity, which is a characteristic that should be further investigated.

Key words: 1. syndrome; 2. Genetics; 3. Intellectual Disabilities.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batshaw ML. Retardo Mental. In: Batshaw, M.L. A Criança com Deficiência de desenvolvimento. Clínica Pediátrica as Americas do Norte. Rio de Janeiro: Interlivros; 1993. p. 549-66.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE- 2010. Censo Demográfico. Brasil; 2010. Disponível em:  
[ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo\\_Demografico\\_2010/Caracteristicas\\_Gerais\\_Religiao\\_Deficiencia/tab1\\_3.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Caracteristicas_Gerais_Religiao_Deficiencia/tab1_3.pdf)
3. Raymond FL. X linked mental retardation: a clinical guide. *J Med Genet.* 2006;43(3):193–200.
4. Shapiro BK, Batshaw ML. Intellectual disability. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011:chap 33.
5. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J. Clin Invest.* 2012; 122(12): 4314-22.
6. Veiga MF, Toralles MBP. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil. *Jornal de Pediatria.* 2002; 78(1): 55-62.
7. Saul RA, Tarleton JC. FMR1- Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *SourceGeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.1998 [updated 2012 Apr 26]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
8. Gallagher A; Hallahan B. Fragile X-associated disorders: a clinical overview. *J Neurol.* 2012; 259(3): 401-13.
9. Hagerman R. Guidelines of Care in Fragile X Syndrome. The M.I.N.D. Institute University of California. Disponível em:  
<http://www.chp.edu/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1294152088793&ssbinary=true>
10. Picker J, Sudhalter V. Behavior Problems in Fragile X Syndrome. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium on Clinical Practices. 2012 Oct.
11. Hersh JH, Saul RA, Committee on genetics. Clinical Report—Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome. *The American Academy of Pediatrics.* 2011 May; 127(5): 993-1006.
12. OMIM™. Online Mendelian Inheritance in Man™. Baltimore: Johns Hopkins University. Fragile X mental Retardation Syndrome. n. #300624. Disponível em:  
<http://omim.org/entry/300624>.

13. Carvalho, M. Síndrome do X-Frágil: guia para famílias e profissionais. Sociedade Brasileira de Genética – SBG. 1th ed. Ribeirão Preto. 2003: 165 p.
14. Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE, Hirsch B, Jacky P, McDowell GA, Popovich B, Watson M, Wolff DJ. Technical standards and guidelines for Fragile X: The first of a series of disease-specific supplements to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories of the American College of Medical Genetics. *Genetics in Medicine*. 2001; 3(3): 200-5.
15. Mingroni-Netto RC, Pavenello RCM, Otto PA, Vianna-Morgante AM. Experience with molecular and cytogenetic diagnosis of fragile X syndrome in Brazilian families. *Braz J Genet*. 1997; 20(4): 731-9.
16. Tassone F, Pan R, Amiri K, Taylor AK, Hagerman, PJ. A Rapid Polymerase Chain Reaction-Based Screening Method for Identification of All Expanded Alleles of the Fragile X (FMR1) Gene in Newborn and High-Risk Populations. *J Mol Diagn*. 2008;10(1): 43-9.
17. Rocha PHSA. Estudo Da Região 5' Utr Do Gene Fmr1 Em Pacientes Com Deficiência Mental De Etiologia Desconhecida No Estado Da Bahia. Monografia do Curso de Ciências Biológicas da UFBA. Salvador. 2013: 12-4.
18. De Vries BBA, Mohkamsing S, van den Ouweland AMW, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, Tibben A, Halley D, Duivenvoorden H, Oostra B, Niermeijer M. Screening for the Fragile X Syndrome among the Mentally Retarded: a clinical study. *J. Hum. Genet*. 1999;36(6):467-70.
19. Gómez, M.K.A. Estudo dos alelos da região 5' UTR no gene FMR' (Fragile Mental Retardation 1) em homens da população geral de Salvador-BA. Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz. 2011.
20. Oliveira, A.B.; Giunco, C.T.; Salles, F.; Conte, A.C.F. Investigação Molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X-Frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. *Arq. Ciênc. Saúde*. 2004; 11(1):25-8.
21. Fritsch, P.M. Triagem Molecular para Síndrome Do X Frágil em Pacientes com Retardo Mental, Atendidos no Hub/Unb. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília. 2011.
22. Turner, G.; Webb, T.; Wake, S.; Robinson, H. Prevalence of Fragile X Syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1996; 64 (1):196-7.
23. Rodrigueiro, D.A. Síndrome do Cromossomo X-Frágil: Análise intrafamiliar das características clínicas, psicológicas, fonoaudiológicas e moleculares. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. 2006.
24. Christofolini DM, Abbud EM, Lipay MV, Costa SS, Vianna-Morgante AM, Bellucco FT, Nogueira SI, Kulikowski LD, Brunoni D, Juliano Y, Ramos MA, Melaragno MI. Evaluation

of clinical checklists for fragile X syndrome screening in Brazilian intellectually disabled males. *Journal of Intellectual Disabilities*. 2009;13(3): 239-48.

25. Burtler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh DN. A15-item Checklist Screening Mentally Retarded Male for the Fragile X Syndrome. *Clinical Genetics*. 1991; 39(5): 347-54.
26. Hangerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *Am J Med Genet*. 1991. Feb-Mar; 38(2-3): 283-7.



## X. ANEXOS

### ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### 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



Rede pública ( ) Rede particular ( )

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 teratogenico/ 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. –transfusao)

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. RECEM-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	
Sonru																									
Volta-se ao chamado																									
"Papai" ou "mama" não específico																									
Imita sons de palavras																									
Três palavras além de papa/mama																									
Combina duas palavras diferentes																									
Nome de uma figura																									
Seguir ordem																									
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 progressas) .....

Irmãos vivos (sexo/idade/ escolaridade/ antecedentes progressos): .....

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:

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

Grupo Etiológico:

Anomalias cromossômicas  
 Numérica  
 Estrutural  
 Anomalias gênicas  
 Herança clássica  
 Herança não clássica  
 Causas Ambientais  
 Multifatoriais  
 Heterogênea  
 Não Definida  
 Síndrômica  
 Não Síndrômica  
 Período  
 Pré-natal  
 Perinatal  
 Pós-natal

CID 10: .....

## 13. PLANEJAMENTO FAMILIAR

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

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

## 14. ENTIDADE NA QUAL ESTA INSERIDO/ ESTIMULAÇÃO

( ) Escola tradicional. Qual? .....

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

( ) Escola especial ( ) Creche ( ) CAMS

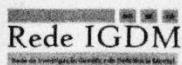
Fisioterapia: ( ) não ( ) sim/ Tempo ..... TO: ( ) não ( ) sim/ Tempo .....

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

( ) OUTRO. Qual? .....

## 15. CONDUTA

### ANEXO III: Protocolo clínico para diagnóstico da Síndrome do X-Frágil



Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Protocolo clínico para diagnóstico da Síndrome do X-Frágil

Características clínicas	Dados +
<b>1. Efeitos Cognitivos</b>	
Retardo mental	
Atraso de desenvolvimento	
Dificuldades de aprendizagem	
Problemas específicos com matemática	
Atraso na fala ou padrão de discurso incomum	
<b>3. Transtorno do espectro autista/ comportamentos autistas</b>	
Evitar o olhar	
Movimentos repetitivos	
Agitar as mãos	
Evitar o toque	
Morder as mãos	
<b>5. Dismorfismos faciais</b>	
Macrocefalia	
Orelhas proeminentes	
Rosto comprido	
Testa larga	
Mandíbula proeminente	
Estrabismo	
<b>6. Alterações do tecido conjuntivo frouxo</b>	
Articulações hiper-extensíveis	
Pé chato	
Hipotonia	
Prolapso da válvula mitral	
Macroorquidia	
Hérnias	
Otites recorrentes	
<b>7. Sintomas neurológicos</b>	
Convulsões	
Tremor progressivo de início tardio	
Ataxia	
Dificuldade de caminhada	
Problemas de equilíbrio	
Perda de memória de curto prazo	
Perda de sensibilidade nos membros	
<b>8. Doença mental</b>	
Depressão	

Esquizofrenia	
Transtorno bipolar	
Transtorno obsessivo-compulsivo	
Transtorno esquizoafetivo	
Transtorno de personalidade esquizóide	
<b>9. Problemas comportamentais e emocionais</b>	
Ansiedade	
Déficit de atenção ou hiperatividade	
Impulsividade	
Explosões de raiva	
Comportamento violento	
Comportamento solitário	
Timidez social	
Preocupações excessivas	
Em tratamento para dificuldades comportamentais/ emocionais	
<b>10. Alterações da capacidade reprodutiva</b>	
Menopausa precoce	
Problemas de fertilidade	

Fonte: European Journal of Human Genetics (2008) 16, 666–672; GeneTests.

#### Fotos características:

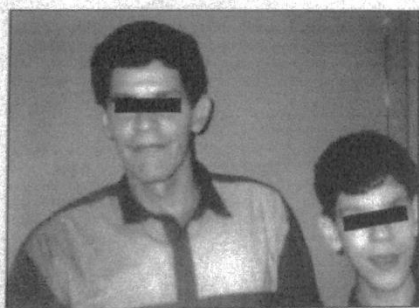
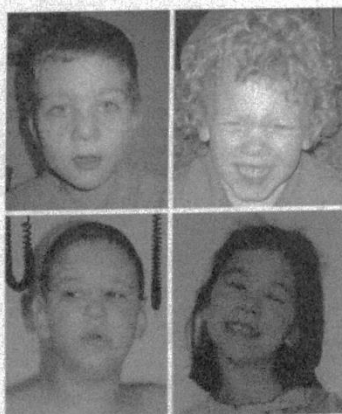


Fig 2. Pacientes portadores da Síndrome do X frágil onde são observados fronte ampla, face alongada e orelhas grandes.





## ANEXO IV: Aprovação do Projeto de pesquisa principal pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)

Parecer Consubstanciado de Projeto		
<p><b>Título do Projeto:</b> Implantação de uma Rede de Investigação Genética da Deficiência Mental nas Regiões Norte/Nordeste/Centro-Oeste no âmbito do SUS.</p>		
<p><b>Pesquisador Responsável :</b> Angelina Xavier Acosta</p>		
<p>Data da Versão 10/03/2011</p>	<p>Cadastro 13/11</p>	<p>Data do Parecer 19/05/2011</p>
<p><b>Grupo e Área Temática</b> I.1 Genética Humana</p>		
<p><b>Objetivos do Projeto</b>  <b>Geral:</b> Implantar uma rede multicêntrica e multidisciplinar para o diagnóstico genético da deficiência mental no âmbito do SUS para as regiões NO-NE-CO.  <b>Específicos:</b>            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.</p>		
<p><b>Sumário do Projeto</b>            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</p>		
<p>Página 1-3            Versão 01/2004</p>		

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
Metode	
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
Crterios 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
Avaiiação 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 BADARO, MD PHD  
Coordenador CEP  
CHUPES

**ANEXO V:** Carta realizada pela pesquisadora principal do projeto para a minha inclusão no projeto principal, entregue ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)

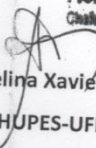
 Universidade Federal da Bahia  
Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos-UFBA  
Serviço de Genética Médica  
Rua Augusto Viana, s/n 6º Andar – Canela  
Salvador – Bahia – CEP. 40110-000 Tel. 3283-8109 

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do  
Hospital Universitário Professor Edgard Santos


Prezado Coordenador,

Solicito inclusão da estudante **Camila Schlang Cabral da Silveira** para participação ao projeto intitulado “Caracterização Clínica da Deficiência Mental de Etiologia Genética”, cadastro 13/11, projeto previamente aprovado, tendo como pesquisadora responsável Prof<sup>a</sup> Dra. Angelina Xavier Acosta.

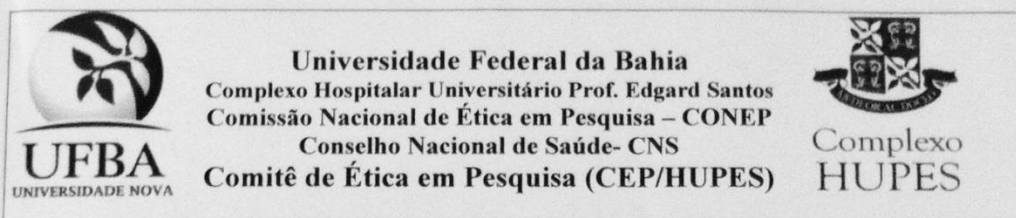
Atenciosamente,

  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Angelina Xavier Acosta  
Chefe do SGM - HUPES-UFBA

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angelina Acosta  
Chefe do Serviço Genética Médica  
COM-HUPES-UFBA

Recebido em:  
19/08/13  


**ANEXO VI: Aprovação da minha inclusão pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)**



**PARECER ADENDO CEP/HUPES Nº 13/2011**

A Pesquisadora 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. Estudo Adendo: Caracterização Clínica da Deficiência Mental de Etiologia Genética.

O referido adendo solicita:

- A inclusão da estudante, Camila Schlang Cabral da Silveira na equipe de pesquisa.

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 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado;

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, 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 que requeiram ação imediata;





Universidade Federal da Bahia  
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP  
Conselho Nacional de Saúde- CNS  
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)



O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. 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:

04 / 02 / 2014

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