

FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

TESE DE DOUTORADO

**INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM INDIVÍDUOS
COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

PAULA BRITO CORRÊA

**Salvador-Bahia
2018**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

**INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM INDIVÍDUOS
COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

PAULA BRITO CORRÊA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa
para a obtenção do grau de Doutora.

Orientadora: Profa. Dra. Angelina Xavier Acosta

**Salvador - Bahia
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ – Bahia – Salvador

C824i Corrêa, Paula Brito

Investigação de erros inatos do metabolismo em indivíduos com deficiência intelectual e transtorno do espectro autista/ Paula Brito Corrêa. _ Salvador, 2018.

81 f.: il.: 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Angelina Xavier Acosta

Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2018.

1. Erros inatos do metabolismo. 2. Deficiência intelectual. 3. Transtorno do espectro autista. 4. Atividade física. 5. Adulto. I. Título.

CDU 616.89-008.47

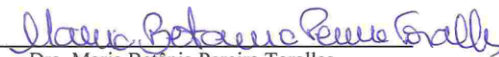
" INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA."

PAULA BRITO CORRÊA

FOLHA DE APROVAÇÃO

SALVADOR, 29 DE AGOSTO DE 2018.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Maria Betânia Pereira Toralles
Professora Associada
UFBA



Dr. Ricardo David Couto
Professor Associado
UFBA



Dra. Dalila Luciola Zanette
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB.

Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP)

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

AGRADECIMENTOS

Quando chegamos nessa etapa final, percebemos o quanto caminhamos... parece até uma frase clichê, mas entendo como ela resumidamente define o quão difícil é obter um título de doutor, e o quanto uma ajuda é tão importante para concluir essa fase. Dessa forma, é imprescindível agradecer a todos que me permitiram chegar ao final dessa caminhada.

Primeiramente, tenho que agradecer aos participantes dessa pesquisa e seus responsáveis que aceitaram fornecer dados, amostras e um pouquinho do tempo para contribuir com a ciência.

A minha orientadora Profa. Dra. Angelina Xavier Acosta, pela dedicação e paciência com meus prazos, questionamentos, ansiedade...

As professoras Dra. Kiyoko Abe-Sandes e Dra. Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão pela contribuição com o delineamento e dúvidas...

A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) que me proporcionou, com as disciplinas, adquirir o conhecimento para dar seguimento a pesquisa.

A Biblioteca de Ciências Biomédicas Eurydice Pires de Sant'Anna do Instituto Gonçalo Muniz pelas correções realizadas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo financiamento.

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) e ao Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP) pelo apoio com as análises laboratoriais.

A Liga de Genética da UFBA pela contribuição com os mutirões em Monte Santo.

Aos profissionais de saúde de Monte Santo e do COM-HUPES que contribuíram com todo o aparato necessário para a seleção dos indivíduos.

Aos amigos, Daniel da Silva Jesus e Elielson Lima da Silva, do LGM que contribuíram com as coletas e análises bioquímicas. As amigas, Esmeralda Santos Alves e Marcele Fontenelle Bastos, pela compreensão com as ausências no trabalho.

A amiga e psicóloga, Milena Magalhães, pelas avaliações neuropsicológicas no COM-HUPES, auxílio nas entrevistas e coleta; e principalmente apoio moral.

As psiquiatras Dra Milena Pereira Pondé, Dra Stella Marcia Nascimento de Oliveira Debenitez e Dra Ana Paola Robatto pelo acesso aos ambulatórios e contribuição na seleção dos pacientes.

Aos bolsistas do permanecer, Laércio Moreira Cardoso Júnior e Hellen Valesca de Santana Silva Lopes, pela contribuição com o banco de dados.

A psicóloga Aruanã Maitê Fontes pelas avaliações neuropsicológicas em Monte Santo e análises estatísticas.

A grande amiga bióloga Polyanna Carozo Oliveira, pelo auxílio nas entrevistas, coletas, delineamento da pesquisa, organização de mutirões, relatórios, prestação de contas, viagens e muitas e muitas coisas a mais.... E principalmente pela disponibilidade, ajuda e compreensão na finalização de um processo.

A minha família, meu noivo/marido Maurício Sampaio da Cunha e meu irmão Pedro Brito Corrêa, pela compreensão e paciência com as ausências, estresses, desabafos, comidas congeladas...

A minha mãe, Jocineide Brito de Souza, que no final, com muita paciência me ajudou a dar colo ao meu pequeno, me dando tempo de concluir a escrita... E a meu pai pela compreensão e estímulo...

E ao meu pequenininho de 4 anos, Murilo, que chegou como uma surpresa e “compreendeu” como era importante para a mamãe babona terminar o doutorado.

“Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um
pode começar agora e fazer um novo
fim.”

(Francisco do Espírito Santo)

CORRÊA, Paula Brito. **Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em indivíduos com deficiência intelectual e transtorno do espectro autista, Brasil.** 81 f.il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2018.

RESUMO

INTRODUÇÃO: os erros inatos do metabolismo (EIM) resultam na deficiência na atividade de uma ou mais enzimas específicas ou no defeito de transporte de moléculas. Existem diferentes EIM descritos com incidência em conjunto estimada em 1:800 nascidos vivos. As apresentações clínicas possuem enorme variabilidade, podendo se manifestar em qualquer faixa etária e afetar diversos órgãos e tecidos, destacando aqui alterações neurológicas, como deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro autista (TEA). Para alguns EIM, existem terapias específicas e efetivas e em outros, apenas cuidados de suporte ou de prevenção da progressão da doença, sendo de fundamental importância investigar aqueles que cursam com DI e TEA e assim oferecer possibilidade de amenizar os danos ou evitar tais comprometimentos. Além disso, proporcionar aconselhamento genético adequado às famílias.

OBJETIVO: investigar EIM em indivíduos com DI e/ou TEA sem etiologia definida.

MATERIAIS E MÉTODOS: a partir de uma ampla revisão sistemática da literatura definiu-se um fluxograma de testes laboratoriais metabólicos de triagem visando identificar os principais EIM associados mais frequentemente com DI e/ou TEA. Os pacientes foram provenientes de serviços de referência (Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina), e do Município de Monte Santo-BA (local de ocorrência de várias doenças genéticas), dos quais se obteve dados clínicos e sociodemográficos, bem como amostras biológicas para investigação laboratorial.

RESULTADOS: Dos 202 indivíduos selecionados, 151 para DI e 51 para TEA, a maioria foi do sexo masculino (63,8%), com idade média de 15,7 anos, taxa de consanguinidade de 20,3% e presença de história familiar em 34,6%. A consanguinidade parental e história familiar positiva dos casos de DI foi maior em Monte Santo do que nos Centros de Referência, local onde foi observado com mais frequência a DI com comorbidades. O diagnóstico só foi possível definir, após aplicação do fluxograma de investigação, em apenas 3 casos com DI, todos apresentando fenilcetonúria (PKU) e provenientes de Monte Santo.

CONCLUSÃO: DI e TEA são manifestações clínicas frequentes e inespecíficas de diversos EIM, necessitando de investigação com fluxogramas laboratoriais de triagem, para em seguida orientar estudos mais específicos. Esta estratégia foi útil no município de Monte Santo, por ser uma região de grande vulnerabilidade para doenças genéticas recessivas, permitindo diagnosticar três indivíduos com PKU. Porém, para os demais casos, a diversidade fenotípica e limitação da abordagem laboratorial comprometeram a eficiência diagnóstica.

Palavras-chave: Erros inatos do metabolismo. Deficiência intelectual. Transtorno do espectro autista.

CORRÊA, Paula Brito. **Investigation of Inborn Errors of Metabolism in Individuals with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder, Brazil**. 81 f. il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2018.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Errors in metabolism (EIM) result in the activity of one or more specific enzymes or without defective transport of molecules. There are several types of records in 1: 800 live births. Food choices vary widely and can be manifested in the imaging and tissue system, with neurological changes such as the intellectual and the gender spectrum being highlighted. For some EIM, there are specific and effective therapies in others, only supportive care or prevention of disease progression, and it is of fundamental importance to investigate those with ID and TEA and to assimilate the possibility of mitigating damages and effects. In addition, the genetic supplement is suitable for families. **OBJECTIVE:** to investigate EIM in cases of comorbid and / or ASD with no defined etiology. **MATERIALS AND METHODS:** from a systematic review of the literature and a flowchart of metabolic laboratory tests for the identification of the main EIM processes most frequently associated with ID and / or ASD. The students were recruited from a referral service, and the Municipality of Monte Santo-BA, from the Municipality of Monte Santo-BA, from the University Hospital Professor Edgar Santos, from the Autism Research Institute of the Bahian School of Medicine. Clinical and sociodemographic results, as well as biological samples for laboratory investigation. **RESULTS:** Of the 202 selected individuals, 151 for ID and 51 for ASD, more than male (63.8%), with an average of 15.7 years, a rate of consanguinity of 20.3% and presence of a family history in 34, 6%. Parental consanguinity and positive family history of IDD cases were higher in Monteiro than in Reference Centers, where DI was more frequently observed with comorbidities. The diagnosis was only possible after the application of the research flow chart in only 3 cases with ID, all of them presenting phenylketonuria (PKU) and coming from Monte Santo. **CONCLUSION:** DI and TEA are frequent and non - specific manifestations of EIM, necessitating investigation with laboratorial flow charts and then to orient more specific studies. This research was useful in the municipality of Monte Santo, being able to be diagnosed three people with PKU. However, for the more complex cases, a phenotypic and limited laboratory approach compromised diagnostic efficiency.

Keywords: Inborn errors of metabolism. Intellectual deficiency. Autistic spectrum disorder.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO	9
2.2 DEFICIÊNCIA INTELECTUAL.....	13
2.3 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	15
2.4 ERROS INATOS DO METABOLISMO QUE CURSAM COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL OU TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	17
3 OBJETIVOS	20
3.1 GERAL.....	20
3.2. ESPECÍFICOS	20
4 MATERIAIS E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO	21
4.1 MANUSCRITO	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A - Parecer CEP 1	55
ANEXO B - Parecer CEP 2	58
APÊNDICE A - Ficha A GEN	64
APÊNDICE B - TCLE Monte Santo.....	66
APÊNDICE C - TCLE Centro de Referência.....	70

1 INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios de natureza genética que geralmente correspondem a um defeito da atividade enzimática ou no transporte, acarretando alterações em alguma via metabólica. Ocasionalmente, portanto, alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo (SAUDUBRAY et al., 2012).

Esses distúrbios compõem um grupo de doenças, que representa cerca de 10% de todas as doenças monogênicas em crianças, com uma incidência em conjunto estimada em 1:800 nascidos vivos. No entanto, a incidência isolada dos EIM geralmente é pequena, até porque tratam-se de doenças que em geral são raras e de herança autossômica recessiva (MAK et al., 2013). Em grupos alto risco, como populações com alta taxa de consanguinidade e endogamia, essa frequência conjunta pode ser até 200 vezes superior à população geral (ARENS et al., 1993).

No Brasil, se conhece pouco a respeito da incidência dessas doenças, havendo dados para fenilcetonúria que é estimada em 1:15.000 a 1:25.000 nascimentos, doença da Urina de Xarope de Bordo (1:43.000) e da deficiência de Biotinidase (1:60.000 nascidos vivos), podendo variar em grupos populacionais, constituindo às vezes cluster (COCHRANE, 2013; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O diagnóstico correto e precoce de um indivíduo com EIM constitui prioridade, pois em alguns casos existem tratamentos disponíveis que evitam o aparecimento de sintomas mais graves, podendo até evitar manifestação da doença. Além disso, a partir da definição etiológica, é possível fazer um esclarecimento dos riscos de ocorrência e recorrência da doença (HOROVITZ; LLERENA; DE MATTOS, 2005).

Em geral são doenças que provocam alterações patológicas sistêmicas, podendo se manifestar em qualquer faixa etária. Dentre as principais manifestações patológicas associadas aos EIM que determinam grande repercussão social e forte impacto sobre a qualidade de vida dos afetados e familiares, são os comprometimentos neurológicos, tais como, deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro autista (TEA) (ALMANNAI; MAROM; SUTTON, 2016).

Um dos maiores desafios existentes atualmente é a determinação de qual EIM deve ser investigado, principalmente em grupos de indivíduos com DI e/ou TEA, pois são manifestações inespecíficas, presentes em diversos tipos de EIM. A utilização de um fluxograma laboratorial de investigação de EIM nesse grupo de indivíduos auxilia na definição diagnóstica, podendo permitir um tratamento mais adequado e melhor orientação familiar. Além disso, como em

nosso país a maioria dos exames bioquímicos específicos e moleculares não são acessíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é importante a implantação de uma investigação de rastreio com testes diagnósticos simples e de baixo custo para grupos selecionados. Além disso, a investigação de EIM também se tornam importante em centros de referência que investigam causas de DI e TEA, pois nessa população os EIM correspondem a 5% das etiologias possíveis (SCHAEFER et al., 2013).

Monte Santo, município localizado no chamado polígono da seca e com população de aproximadamente 52.338 habitantes (IBGE, 2010), tem sido alvo de várias pesquisas genéticas que evidenciaram presença de variadas condições clínicas de etiologia genética, incluindo alguns EIM, tais como fenilcetonúria e mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy), devido, principalmente, as altas taxa de consaguinidade e endogamia.

Diante do exposto, estudos mais aprofundados são necessários para efetivamente realizar um diagnóstico de EIM em grupo de indivíduos com DI e/ou TEA, proporcionando, dessa forma, uma conduta terapêutica mais adequada a esses indivíduos, já que alguns EIM associados a essas patologias são tratáveis. Além disso, a partir da implantação de um fluxograma de investigação diagnóstica, que poderá ser um modelo a ser adotado na saúde pública, será possível orientar as equipes de saúde na investigação de EIM a partir dos sintomas apresentados, fortalecendo, assim, as ações de genética no Sistema Único de Saúde (SUS) como proposto pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituído pela Portaria nº 199 de 2014.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os EIM são distúrbios bioquímicos determinados geneticamente, nos quais defeitos na atividade de enzimas específicas ou de transporte, produzem uma alteração na via metabólica determinando aparecimento de alterações clínicas (SAUDUBRAY et al., 2012). Podem, portanto, ocasionar alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo (GIUGLIANI, 1988), ou seja, diferentes mecanismos de doenças gerando diferentes apresentações clínicas, com acometimento clínico muitas vezes sistêmico e progressivo.

Existem diferentes EIM descritos até o momento, os quais correspondem aproximadamente a 10% de todas as doenças monogênicas em crianças. Apesar de serem individualmente raros, existem cerca de 1.000 distúrbios conhecidos, com uma incidência em conjunto estimada em 1:800 nascidos vivos (MAK et al., 2013). Assim, as doenças provocadas por esses distúrbios, quando consideradas em conjunto representam uma porcentagem substancial da morbidade e mortalidade, responsáveis por diversos agravos à saúde. Em grupos alto risco, como populações com alta taxa de consaguinidade e endogamia, essa frequência conjunta pode ser até 200 vezes superior à população geral (ARENS et al., 1993).

A maioria dos EIM é herdada de forma autossômica recessiva, ou seja, somente indivíduos com dois alelos mutantes em homozigose são afetados, neste caso, casais heterozigotos, portadores da mutação causadora de doença, não são afetados, porém têm um risco de 25% de gerarem uma criança com a doença. Outros EIM são ligados ao X, podendo a mãe ser portadora do alelo mutado, havendo assim um risco de 50% de gerar uma criança do sexo masculino afetada. Existem também EIM de herança materna, por alteração no DNA mitocondrial, cujo risco de recorrência é de 100% para ambos os sexos, transmitidos apenas pela linhagem materna (VELÁZQUEZ et al., 2000). Assim, o aconselhamento genético é fundamental nessas desordens metabólicas hereditárias, principalmente nos casamentos endogâmicos e consanguíneos, onde doenças recessivas são mais prevalentes (BITTLES, 2013).

Existem diversas classificações para os EIM, mas uma comumente utilizada é aquela descrita por Saudubray e Charpentier (1995), por ser mais didática e de maior aplicação clínica. Para esta classificação, os EIM são divididos em duas categorias: grupo 1 composto de alterações que afetam um único sistema orgânico ou apenas um órgão; grupo 2 que abrange

doenças que comprometem uma via metabólica comum a diversos órgãos ou restrito a um órgão apenas, porém com manifestações sistêmicas (MARTINS, 2003; SAINZ et al., 2002; SAUDUBRAY; CHARPENTIER, 1999; SOUZA et al., 2002). O grupo 2 representa um grande desafio para diagnóstico das doenças, tanto pela grande diversidade clínica como pela sua enorme diversidade de EIM que a compõem. Desta forma, este grupo é subdividido em três subgrupos, de acordo com as características fisiopatológicas e fenótipos clínicos, como segue:

Subgrupo I: distúrbios do metabolismo intermediário que culminam em intoxicação aguda ou crônica, compreendendo as aminoacidopatias, os defeitos dos ácidos orgânicos e do ciclo da uréia e as intolerâncias aos açúcares.

Subgrupo II: deficiência na produção ou utilização de energia. Exemplos desse grupo são as glicogenoses, hiperlactemias congênitas, doenças mitocondriais da cadeia respiratória e defeitos na oxidação de ácidos graxos.

Subgrupo III: distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas, que compreendem, dentre outras, as doenças lisossomais, que são as mucopolissacaridoses (MPS), as mucolipidoses, as esfingolipidoses e as oligossacaridoses, assim como as doenças peroxissomais e outras doenças, como os defeitos congênitos da glicosilação.

É importante salientar que com o surgimento de novas tecnologias de diagnóstico, principalmente com o sequenciamento de nova geração, novos EIM serão descritos e essa classificação poderá sofrer alterações de inclusão e/ou exclusão de algum grupo ou até mesmo junção de grupos (EBRAHIMI-FAKHARI, 2016).

Os EIM são de grande complexidade clínica e diagnóstica, incluindo um enorme número de doenças, com uma variedade de sintomas clínicos, que muitas vezes, se assemelham com outros tipos de doenças bem mais frequentes, dificultando e/ou retardando o diagnóstico (EL HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006). A maioria das crianças com EIM nascem sem nenhuma manifestação clínica, cujos sintomas pode surgir em diferentes faixas etárias, às vezes dependente da exposição a fatores exógenos, os quais alteram o equilíbrio bioquímico ou quando ocorre acúmulo progressivo de metabólitos não degradados (JARDIM; ASHTON-PROLLA, 1996; FUMERO, 2003).

Para o diagnóstico clínico, é fundamental a coleta de dados da história familiar que apontam para a possibilidade de um EIM, como presença de consanguinidade parental ou relatos de outras ocorrências na família. Além disso, a observação dos sinais clínicos apresentados, como hipotonia, episódios recorrentes de hipoglicemia, irritabilidade, acidose, distúrbio hidroeletrólítico, odores peculiares, dismorfias, perda de habilidades adquiridas anteriormente, recusa alimentar, icterícia, vômitos, diarreia, visceromegalia, retardo de

crescimento, convulsões, entre outros. Dentre esses sinais clínicos podemos destacar a DI e/ou TEA que além de progressivas quando associadas ao EIM, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de indivíduos com DI ou TEA em populações onde a taxa de casamentos consangüíneos é alta (GARCÍA-CAZORLA et al., 2009; HOPE, JOHANNESSEN, AANONSEN, & STROMME, 2016; KARNEBEEK; STOCKLER-IPSIROGLU, 2014; MASRI, HAMAMY, KHREISAT, 2011).

Aliado aos dados clínicos, é fundamental a investigação laboratorial em nível bioquímico, como ensaios colorimétricos que abrangem testes qualitativos na urina (cromatografia de açúcares e de aminoácidos na urina e no sangue). Esses testes não são suficientes para o diagnóstico, porém, servem como rastreio e direcionamento da suspeita para determinados EIM, orientando análises complementares com testes específicos definidores do diagnóstico. Além disso, exames bioquímicos gerais, como hemograma, gasometria venosa, dosagens de eletrólitos (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo), lactato, piruvato), glicemia em jejum, amônia, transaminases hepáticas, colesterol, triglicerídeos, uréia, creatinina e ácido úrico, podem ser muito úteis na conduta diagnóstica e manejo clínico (MARTINS, 1999; SANSEVERINO et al., 2000).

A confirmação do diagnóstico definitivo só é feita a partir de ensaios enzimáticos específicos e/ou identificação de alterações em nível molecular do gene relacionado. A medida da atividade enzimática é feita, em muitos casos, mesmo se a análise de urina inicial for negativa, pois a negatividade do teste na urina não exclui a suspeita diagnóstica, pois a clínica é soberana (MARTINS, 2003). Nos estudos moleculares podem ser utilizados testes mais simples para pesquisa de mutações específicas ou métodos mais amplos, como o sequenciamento completo do gene. Essa investigação mais completa envolve a realização de exames mais especializados e nem sempre disponíveis, especialmente no SUS (SOUZA, 2002).

Com o advento das novas ferramentas robustas da biologia molecular, como o exoma (sequenciamento de toda região codificante do genoma) tendo sido possível diagnosticar EIM principalmente nos casos cuja investigação pelos métodos bioquímicos convencionais não foi esclarecedora e não se definiu uma doença em específico, necessitando de uma abordagem mais ampla. Embora o exoma forneça diagnósticos moleculares mais rápidos e precisos, os resultados exigem uma interpretação cuidadosa e muitos indivíduos necessitam de investigações adicionais. Portanto, a indicação dessa ferramenta deve ser feita quando os métodos convencionais de diagnóstico falharam (AL-SHAMSI et al., 2016).

Outra ferramenta diagnóstica importante são as triagens neonatais, que permitem a detecção precoce de EIM tratáveis. Uma das primeiras doenças investigadas na triagem neonatal

foi a fenilcetonúria (PKU), sua detecção precoce permite a prevenção da DI, porém, devido principalmente a demora na instauração do rastreamento neonatal, na Bahia teve início somente em 1992, e na falha na cobertura, muitos casos não são diagnosticados (AMORIM et al., 2005).

Em relação ao tratamento, este vai depender do EIM que está levando ao desequilíbrio bioquímico. Atualmente as terapias se dividem entre as inespecíficas de compensação do quadro agudo, ou seja, que não tratam a base das doenças, mas os sintomas, incluindo a regulação do desequilíbrio metabólico para correção de desidratação, acidose, hipoglicemia e distúrbio eletrolítico; remoção de metabólitos tóxicos seja por transfusão sanguínea ou estimulando a excreção; suspensão da ingestão de proteínas e carboidratos, mantendo nutrição parenteral, ou restrição dietética (JALAN, 2014); e aquelas específicas, como a terapia de reposição enzimática (TRE), principalmente para as doenças lisossômicas de depósito (DLD) (ANGELINI; SEMPLICINI, PASTORES, 2010; KOSKENVUO; KANTOLA, 2010). Outros tratamentos específicos são o transplante de medula óssea para algumas DLD ou a suplementação com co-fatores que podem aumentar a atividade residual da enzima.

Para o sucesso das terapias disponíveis é fundamental o diagnóstico precoce e correto. A terapêutica quando administrada no tempo certo, pode amenizar ou até mesmo melhorar o quadro clínico, repercutindo com melhora da qualidade de vida. Testes de triagem neonatal permitem a detecção precoce de um grande número de EIM, viabilizando a instituição do tratamento, mesmo antes do desenvolvimento da doença (WEBER et al., 2004; BACHMAN, 2003; HILL et al., 2003).

Diante da diversidade dos sintomas, determinar um diagnóstico para EIM é bastante complexo, porém a sua investigação é de suma importância, principalmente em populações com história familiar de doenças recessivas e alta taxa de casamentos consanguíneos. Isto fornece um melhor aconselhamento genético para a família, ao identificar os afetados e informar as famílias sobre o risco de recorrência em novas concepções. Além disso, permite orientar melhor as equipes de saúde nas complicações médicas que normalmente estão associadas aos EIM, com impacto significativo na qualidade de vida na criança afetada e principalmente, em alguns casos, fornecem um tratamento adequado.

2.2 DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

A DI é um déficit nas funções intelectuais ($QI < 70$) e no funcionamento adaptativo com início durante o período de desenvolvimento. A DI é classificada em diferentes níveis de

gravidade (leve, moderado, profundo ou grave), que são definidos de acordo com o funcionamento/comportamento adaptativo (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). Normalmente, a DI é definida com início antes da idade de 18 anos, porém o diagnóstico é mais facilmente realizado durante o período escolar, a partir dos 6 anos, sendo mais evidente nos primeiros anos de vida nos casos mais graves (TOMA et al., 2016).

A DI afeta de 2% a 3% de crianças e adultos, está presente em várias enfermidades adquiridas e hereditárias. Segundo dados de censo demográfico de 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), existem cerca de 2,6 milhões de indivíduos com DI, o que significa 1,4% da população residente no país; sendo que na Bahia acomete mais de 211 mil pessoas. Na faixa etária pediátrica, é a terceira condição neurológica mais prevalente depois da paralisia cerebral e epilepsia, afetando 0,9% das crianças de 0 a 14 anos no Brasil. É importante salientar que as perturbações ou doenças mentais como autismo, neurose, esquizofrenia e psicose não são consideradas como DI, porém pode estar associada a estes problemas (IBGE, 2015).

A DI cursa com graus de intensidade variáveis entre os indivíduos acometidos, sendo que os quadros classificados como leves e moderados são mais frequentes do que os graves, os quais correspondem a aproximadamente 5% a 7% de todos os casos registrados (COHEN, 1997; BATTAGLIA; CAREY, 2003). Essas variações podem ser atribuídas a diferentes metodologias aplicadas nos estudos, os critérios de seleção dos indivíduos e a classificação utilizada para os diferentes graus da DI (CAREY, 2003).

Estabelecer o diagnóstico etiológico da DI é um grande desafio, pois as possíveis causas são variadas e a investigação costuma ser ampla e onerosa, sendo definido em menos de 50% dos indivíduos afetados (GUITART-FELIUBADALÓ et al., 2006). A etiologia pode incluir causas ambientais, como por exemplo doenças infecciosas, traumáticas e intoxicação. Porém, as causas mais frequentes possuem influência genética, podendo ser determinadas por alterações gênicas (monogênicas ou poligênicas), cromossômicas, além de mecanismo multifatorial incluindo alterações epigenéticas (VIÑAS JORNET et al., 2018). As alterações genéticas podem ocorrer de forma esporádica, presentes em uma só pessoa do grupo familiar, ou ser hereditária, com transmissão através das gerações da mesma família por diferentes mecanismos de herança (THOMPSON; THOMPSON, 2004). Várias pesquisas evidenciam que a etiologia genética ocorre em mais de 45% dos indivíduos com DI e que são de mais fácil diagnóstico nos casos síndrômicos, que cursam com outras comorbidades (EUN E HAHN, 2015; MICHELSON et al., 2011; THURM et al., 2016; VIÑAS JORNET et al., 2018).

A definição da etiologia da DI proporciona um aconselhamento genético mais adequado à família, identificando afetados e demais membros das famílias em risco de ocorrência e/ou

recorrência. Além disso, de acordo com a história natural da doença, é possível estabelecer orientações de saúde direcionadas para as complicações médicas que podem estar associadas às doenças, com impacto significativo na qualidade de vida dos afetados (COULTER et al., 2011). Contudo, ainda persistem condições em que pouco se conhece a respeito da sua patologia e com isso o cuidado em saúde é limitado.

Diversos trabalhos já associaram DI como manifestação determinada por algum EIM, sendo esta causa com frequência variando de 0,8% a 5% dos casos de DI (KAYSER et al., 2008; GARCIA-CAZORLA et al., 2009; MICHELSON et al., 2011). Essa variação se deve principalmente aos EIM investigados, se estão diretamente associados com a DI. Portanto, estabelecer testes metabólicos focados para determinado erro metabólico, torna-se essencial, pois muitas vezes nem são considerados, gerando resultados falsos negativos.

2.3 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

TEA é um termo utilizado que compreende graus variados de tipo e gravidade do autismo. É uma desordem neurológica heterogênea que possui características próprias, tais como, comprometimento da comunicação e da interação social, além de padrões de comportamento restritos, repetitivos e estereotipados (AMERICAN PSYCHIATRIC SOCIETY, 2013; SADOCK et al., 2007; SILVA et al., 2009; TAMANAHA et al., 2008).

A síndrome de asperger é considerado o transtorno mais brando, onde não existem características como atraso na fala, além do desenvolvimento intelectual e cognitivo serem considerados normais. Já no TGD-SOE os indivíduos não se enquadram em um dos critérios de diagnósticos, devido ausência de comprometimento conjunto da comunicação, socialização e do comportamento. Enquanto que os indivíduos classificados como TEA apresentam dificuldade nos três componentes de caracterização da síndrome descrita acima (MOREIRA, 2012).

No TEA, há graus variados de atrasos da comunicação verbal e desenvolvimento cognitivo, podendo haver casos manifestando DI grave (TEA de baixo rendimento), por outro lado, há casos sem déficits cognitivos, mas que cursam com prejuízo na interação social e padrões de comportamento, com interesses e atividades limitados e repetitivos (TEA de alto rendimento) (KLIN, 2013). Em geral, esses indivíduos também podem apresentar uma série de outras comorbidades, como epilepsia, hiperatividade, distúrbios de sono e gastrintestinais (ZAFEIRIOU et al., 2007). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), versão 2013, não utiliza os termos técnicos alto rendimento ou baixo rendimento, ele

classifica o TEA em três níveis de gravidade, sendo 1 o mais leve, 2 o nível médio/moderado e 3 o grau mais grave (American Psychiatric Association, 2013).

O TEA, depois da DI, é uma das principais manifestações neurológicas na infância. A prevalência no mundo varia entre 0,9-2,6%, sendo 4 a 5 vezes mais frequentes em homens (KOGAN et al., 2011; KIM et al., 2011). Alguns trabalhos associam uma prevalência maior para o autismo de baixo rendimento, comparado com o de alto rendimento (FOMBONNE et al., 2003; MATILLA et al., 2007). No Brasil a prevalência de TEA é baixa (0,27%) quando comparada com a do mundo, porém considera-se que pode estar associada ao subdiagnóstico, devido, principalmente, a falta de instrumentos padronizados e de profissionais especializados (GRIESI-OLIVEIRA et al., 2017).

O diagnóstico do TEA é clínico, não existindo marcadores biológicos, mas existem escalas que são utilizadas para dar suporte ao diagnóstico clínico, assim como no seguimento do tratamento. No Brasil há algumas escalas validadas, como a ATA (Avaliação de Traços Autísticos), ABC (Autism Behavior Checklist), ASQ (Autism Spectrum Questionnaire), CARS (Childhood Autism Rating Scale), M-CHAT (Checklist for Autism in Toddlers-modified), ADI-R (Autism Diagnostic Interview - Revised) e ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) (FONSECA; PIANETTI; XAVIER, 2011).

O TEA pode apresentar em alguma fase da vida, algumas alterações psiquiátricas, como transtorno depressivo e bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade, psicóticos, comportamento desafiador-opositor, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (FONSECA; PIANETTI; XAVIER, 2011). Outras condições concomitantes incluem problemas gastrointestinais, convulsões e epilepsia, déficits de atenção, alergias, dentre outros. É importante salientar que alguns trabalhos relatam que é comum observar sintomas cognitivos em epilepsia e TEA, sugerindo uma etiopatogenia comum, especialmente quando TEA coexiste com DI (TUCHMAN, 2013).

Diversos estudos descrevem como causas do TEA, fatores genéticos, infecciosos e complicações perinatais. Pesquisas têm demonstrado que as causas genéticas podem variar de 38% a 90%, além da contribuição por fatores ambientais (BAILEY et al., 1995; HALLMAYER et al., 2011). Essa variabilidade ocorre devido a heterogeneidade do fenótipo de TEA, que pode apresentar-se como um sintoma isolado, sendo mais difícil a definição etiológica, ou associado a doenças sindrômicas. Sabe-se que em torno de 10% dos casos o TEA é descrito como associado a síndromes genéticas, especialmente, a síndrome do X Frágil e síndrome de Rett, além de cromossomopatias, como síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams, entre outros (KIM et al., 2011).

Entre as causas genéticas, muitas desordens metabólicas estão associadas com sintomas do autismo, embora não se conheça exatamente a frequência das mesmas, apesar de alguns trabalhos já terem investigado a presença de EIM em indivíduos com TEA (VERVERI et al., 2011; SCHIFF et al., 2011; IOSSIFOV et al., 2014; ASATO et al., 2015; CAMPISTOL et al., 2016). Existem trabalhos que não encontraram nenhum EIM e outros que apresentaram uma frequência de aproximadamente 3%. Além disso, o fenótipo dos indivíduos autistas também contribui para essa variabilidade, percebe-se que a frequência de EIM é maior principalmente naqueles grupos de baixo rendimento com deficiência intelectual e que apresentam outras comorbidades e história familiar de doenças genéticas recessivas (GRIESI-OLIVEIRA et al., 2017).

2.4 ERROS INATOS DO METABOLISMO QUE CURSAM COM DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL OU TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Normalmente, o DI e TEA em indivíduos com EIM estão envolvidas em processos metabólicos de intoxicação com acúmulo. Esse excesso de metabólitos leva muitas vezes a um processo irreversível de citotoxicidade às células neuronais e/ou neurosensoriais, levando, portanto a alterações de neurodesenvolvimento e/ou neurocognitivas. Os fenótipos dessas condições são mais funcionais, não havendo em geral manifestações dismórficas clássicas de doença genéticas malformativas, podendo atrasar o diagnóstico, e como as manifestações podem ser inespecíficas, os EIM não são inicialmente investigados. Assim sendo, deve-se levar em conta que muitos EIM devam ser considerados no diagnóstico diferencial dessas alterações neurológicas, mesmo sem um quadro clínico clássico de desordens metabólicas (LION-FRANÇOIS et al., 2006).

Os mecanismos pelos quais a maior parte dos EIM altera as funções cerebrais permanecem em grande parte desconhecidos. Poucos EIM causam um quadro de DI ou TEA isolado e estável. Sinais neurológicos adicionais, como regressão neuropsicomotora, ataxia, crises epiléticas, desordem de movimentos ou problemas de comportamento, são comumente encontrados. Não se pode, porém, ignorar esse grupo de doenças, particularmente, se doenças raras forem mais frequentes em populações específicas. Sabendo a frequência de determinadas enfermidades hereditárias metabólicas, testes para estas doenças devem ser feitos inicialmente, especialmente também em grupos com alta consanguinidade e endogamia (VASCONCELOS, 2004).

Os EIM que estão associados mais frequentemente com DI e/ou TEA estão descritos na Tabela 1. As aminoacidopatias, que constituem um grupo de erros congênitos relacionados com metabolismo dos aminoácidos, estão entre as principais causas metabólicas de quadros de DI (HOPE et al., 2016; MICHELSON et al., 2011; ZANOLLI et al., 2003). Existem mais de 50 aminoacidopatias descritas, dentre elas a fenilcetonúria (PKU) é a mais associada com DI (KAREN et al., 2013). Portadores da PKU não conseguem metabolizar a fenilalanina, o excesso dessas moléculas no sangue se transforma num ácido fenilpirúvico, que exerce ação tóxica em vários órgãos, especialmente no cérebro. Embora a prevalência de PKU em indivíduos com TEA seja baixa, alguns estudos demonstraram que a PKU clássica é uma das causas do TEA (BAILI et al., 2003; MILADE et al., 1992; STEINER et al., 2007). Baili e colaboradores em 2003, ao realizar um levantamento entre os indivíduos que foram diagnosticados tardiamente com PKU, identificaram em torno de 6%, com TEA.

Outras aminoacidopatias também podem estar associadas com DI e/ou TEA, como por exemplo a homocistinúria (TOUATI et al., 2003; EUN; HAHN, 2015; GARCÍA-CAZORLA et al., 2009). Já foi relatado que crianças afetadas com homocistinúria clássica devido à deficiência de cistationina- β -sintase podem inicialmente apresentar características autistas isoladas (FRYE et al., 2013).

As acidemias orgânicas, cujo defeito ocorre nas várias vias metabólicas celulares relacionados ao catabolismo dos aminoácidos, hidratos de carbono ou lípidos, também já foram descritos com DI e/ou TEA. Este EIM resulta em acúmulo anormal de ácidos orgânicos no corpo e a excreção anormal na urina. Mais de 65 acidúrias orgânicas já foram descritas, cuja incidência varia de 1:10.000 a 1:1.000.000 nascidos vivos (em conjunto se aproxima de 1:3.000). Entre esses transtornos, as acidúrias metilmalônia, propiônica, leucínose e isovalérica são referidas como as acidúrias orgânicas clássicas. São consideradas as mais frequentes doenças metabólicas em crianças gravemente doentes e as mais comuns dos grupos de enfermidades hereditárias do metabolismo, predominando as acidemias propiônica e metilmalônica. Assim como as aminoacidopatias, comprometem o metabolismo intermediário, culminando em intoxicação aguda ou crônica, podendo muitas vezes terem sintomatologia parecida, dificultando o reconhecimento clínico, dependendo da investigação laboratorial para seu diagnóstico (WAJNER et al., 2013).

A alfa manosidose é uma doença lisossomal pertencentes ao grupo das oligossacaridoses que estão envolvidas no catabolismo das glicoproteínas, cursam com DI e outras comorbidades, tais como, fenótipo dismórfico e alterações ósseas em graus variáveis (SAYSON et al., 2015).

Tabela 1 – EIM associados com DI e/ou TEA

Tipos de EIM	Erros inatos do metabolismo	Alteração neurológica predominante
Aminoacidopatias	Fenilcetonúria	DI TEA/DI
	Homocistinúria	DI TEA/DI
Doenças lisossômicas de depósito	Mucopolissacaridases, principalmente MPS II e III	TEA/DI
	Alfa-Manosidose	DI
	Doença de Gaucher tipo III	DI
Outros tipos de EIM	Ácidos orgânicos	DI
		TEA/DI

Fonte: Elaboração da autora

Já foi retratado que forma juvenil da Doença de Gaucher, pertencente às doenças de depósito das grandes moléculas, envolvida na quebra e no metabolismo de lipídeos, cursam com DI. Breigeiron e colaboradores, 2018, ao avaliarem 150 casos de D. Gaucher, encontraram a DI em aproximadamente 8% dos casos.

As MPS do tipo III é uma doença de armazenamento lisossômico, causado por uma deficiência em uma das quatro enzimas envolvidas no catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG). É uma doença degenerativa, com um declínio neuroprogressivo com distúrbios comportamentais, podendo, portanto, estar associado ao TEA de baixo rendimento. Em 2013, Coppa e colaboradores, descreveram o caso de uma paciente adulta de 28 anos de idade com TEA e DI moderado que apresentou níveis elevados de GAG na urina e dosagem baixa de heparan sulfatase, confirmando o diagnóstico de MPSIIIA. Shapiro e colaboradores, 2014, identificaram que 13 das 21 crianças com MPSIII A foram diagnosticados com TEA. Alguns autores relatam que a queda de desempenho escolar costuma ser os sintomas iniciais de doenças de depósito lisossômico, principalmente as de início tardio (TURPIN; BAUMAN, 2003; ESTROV et al., 2000; WOLFENDEN et al., 2017).

Outro EIM associado ao TEA foi a acidemia propriônica. Al-Owain e colaboradores, em 2013, relataram um estudo de caso de uma criança de sete anos de idade que apresentava episódios recorrentes de acidemia metabólica e hiperamonemia que apresentou comportamentos autísticos.

Percebe-se, portanto, que DI e/ou TEA podem estar presentes em indivíduos com EIM e, normalmente, envolvem um grande número de alterações neurológicas que acometem tanto o sistema nervoso central e periférico, defeitos sensoriais e sintomas psiquiátricos, tais como

DI e TEA. Assim sendo, a pesquisa de metabolitos nesses individuos torna-se necessário para identificar a etiologia dessas doenças, já que alguns EIM associados a essas patologias são tratáveis.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Investigar EIM em indivíduos com DI e/ou TEA, sem etiologia definida, utilizando testes laboratoriais metabólicos de triagem.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os dados sociodemográficos e o perfil clínico da amostra selecionada;
- Comparar os casos DI de acordo com a procedência;]
- Avaliar eficiência do protocolo de triagem estabelecido de acordo com a revisão da literatura.

4 MATERIAIS E MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os materiais e métodos, resultados e discussão estão descritos no manuscrito, que corresponde ao proposto dos objetivos geral e específicos. O manuscrito encontra-se em processo de revisão para ser submetido à publicação no periódico.

4.1 MANUSCRITO

INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

P. B. Corrêa^{1,2}; A. M. M. Fontes⁵; M. Magalhães⁵; P. C. Oliveira^{2,6}; D. S. D. da Silva²; H. Lopes⁷; L. Junior⁷; D. S. Jesus¹; M. Ponde⁸; A.P. Robatto^{3,9}; S. Marcia^{3,9}; E.K. Leão¹; K. Abe Sandes^{2,6}; A. X. Acosta^{1,2,3}

1 Serviço de Genética Médica, Hospital Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia. 2 Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa do Instituto Gonçalo Muniz, Fiocruz – Bahia. 3 Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. 4 Departamento de Ciências da Vida, Universidade Estadual da Bahia. 5 Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia. 6 Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Universidade Federal da Bahia. 7 Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. 8 Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina. 9 Ambulatório de Psiquiatria Infantil, Hospital Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia.

OBJETIVO: investigar EIM em indivíduos com DI e/ou TEA sem etiologia definida. **MATERIAIS E MÉTODOS:** a partir de uma ampla revisão sistemática da literatura definiu-se um fluxograma de testes laboratoriais metabólicos de triagem visando identificar os principais EIM associados mais frequentemente com DI e/ou TEA. Os pacientes foram provenientes de serviços de referência (Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo da Escola Bahiana de Medicina), e do Município de Monte Santo-BA (local de ocorrência de várias doenças genéticas), dos quais se obteve dados clínicos e sociodemográficos, bem como amostras biológicas para investigação laboratorial. **RESULTADOS:** Dos 202 indivíduos selecionados, 151 para DI e 51 para TEA, a

maioria foi do sexo masculino (63,8%), com idade média de 15,7 anos, taxa de consanguinidade de 20,3% e presença de história familiar em 34,6%. A consanguinidade parental e história familiar positiva dos casos de DI foi maior em Monte Santo do que nos Centros de Referência, local onde foi observado com mais frequência a DI com comorbidades. O diagnóstico só foi possível definir, após aplicação do fluxograma de investigação, em apenas 3 casos com DI, todos apresentando fenilcetonúria (PKU) e provenientes de Monte Santo. **CONCLUSÃO:** DI e TEA são manifestações clínicas frequentes e inespecíficas de diversos EIM, necessitando de investigação com fluxogramas laboratoriais de triagem, para em seguida orientar estudos mais específicos. Esta estratégia foi útil no município de Monte Santo, por ser uma região de grande vulnerabilidade para doenças genéticas recessivas, permitindo diagnosticar três indivíduos com PKU. Porém, para os demais casos, a diversidade fenotípica e limitação da abordagem laboratorial comprometeram a eficiência diagnóstica.

Palavras-chave: Erros inatos do metabolismo. Deficiência intelectual. Transtorno do espectro autista.

1 INTRODUÇÃO

A Deficiência Intelectual é um déficit nas funções intelectuais ($QI < 70$) e no funcionamento adaptativo com início durante o período de desenvolvimento. A DI é classificada em diferentes níveis de gravidade (leve, moderado, profundo ou grave), que são definidos de acordo com o funcionamento/comportamento adaptativo (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). Normalmente, a DI é definida com início antes da idade de 18 anos, porém o diagnóstico é mais facilmente realizado durante o período escolar, a partir dos 6 anos, sendo mais evidente nos primeiros anos de vida nos casos mais graves (TOMA et al., 2016).

Já o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem neurológica heterogênea que possui características próprias, tais como, comprometimentos da comunicação e de interação social, além de padrões de comportamento restritos, repetitivos e estereotipados (AMERICAN PSYCHIATRIC SOCIETY, 2013; SADOCK et al., 2007; SILVA et al., 2009; TAMANAHA et al., 2008).

A DI afeta de 2% a 3% de crianças e adultos, está presente em várias enfermidades adquiridas ou hereditárias. Segundo dados de Censo Demográfico de 2015 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), existem cerca de 2,6 milhões de indivíduos com DI, o que significa

1,4% da população residente no Brasil. Na Bahia acomete mais de 211 mil pessoas. Na faixa etária pediátrica, é a terceira condição neurológica mais prevalente depois da paralisia cerebral e epilepsia, afetando 0,9% das crianças de 0 a 14 anos no Brasil (IBGE, 2015). O TEA, depois da DI, é uma das principais manifestações neurológicas na infância. A prevalência varia entre 0,9-2,6%, sendo 4 a 5 cinco vezes mais frequentes em homens (KOGAN et al., 2011; KIM et al., 2011; CHRISTENSEN et al., 2016). No Brasil a prevalência de TEA é baixa (0,27%) quando comparada com a do mundo, porém considera-se que pode estar associada ao subdiagnóstico, devido, principalmente, a falta de instrumentos padronizados e de profissionais especializados (GRIESI-OLIVEIRA et al., 2017).

A DI cursa com graus de intensidade variáveis entre os indivíduos acometidos, sendo que os quadros classificados como leves e moderados são mais frequentes do que os graves, os quais correspondem a aproximadamente 5% a 7% de todos os casos registrados (COHEN, 1997; BATTAGLIA; CAREY, 2003). Essas variações podem ser atribuídas a diferentes metodologias aplicadas nos estudos, os critérios de seleção dos indivíduos e a classificação utilizada para os diferentes graus da DI (CAREY, 2003). Essa variabilidade de fenótipos também é observada no TEA, com graus variados de atrasos da comunicação verbal e desenvolvimento cognitivo, podendo haver casos manifestando DI grave (TEA de baixo rendimento) (KLIN, 2013). Indivíduos com TEA também podem apresentar uma série de outras comorbidades, como a DI, hiperatividade, distúrbios de sono e gastrintestinais, e epilepsia, apresentando-se dessa forma com um quadro mais grave (ZAFEIRIOU et al., 2007).

Estabelecer o diagnóstico etiológico da DI e TEA é fundamental tanto para se ter um melhor tratamento quanto para o desenvolvimento infantil e é um grande desafio, pois as possíveis causas são variadas e a investigação costuma ser ampla e onerosa, sendo definido em menos de 50% dos indivíduos afetados (GUITART-FELIUBADALÓ et al., 2006). A etiologia pode incluir causas ambientais, como por exemplo doenças infecciosas, traumáticas e intoxicação. Porém, as causas mais frequentes possuem influência genética, podendo ser determinadas por alterações gênicas (monogênicas ou poligênicas), cromossômicas, além de mecanismo multifatorial incluindo alterações epigenéticas (VIÑAS JORNET et al., 2018). As alterações genéticas podem ocorrer de forma esporádica, presentes em uma só pessoa do grupo familiar, ou ser hereditária, com transmissão através das gerações da mesma família por diferentes mecanismos de herança (THOMPSON; THOMPSON, 2004). Várias pesquisas evidenciam que a etiologia genética aparece em mais de 45% dos indivíduos com DI e podem variar de 38% a 90% nos casos de TEA, além do diagnóstico ser mais fácil nos casos síndrômicos, que cursam com outras comorbidades (KIM et al., 2011; RONALD et al., 2011;

EUN E HAHN, 2015; MICHELSON et al., 2011; THURM et al., 2016; VIÑAS-JORNET et al., 2018).

Entre as causas que levam a DI ou TEA, encontram-se os erros inatos do metabolismo (EIM), distúrbios bioquímicos determinados geneticamente, nos quais defeitos na atividade de enzimas específicas ou de transporte, produzem uma alteração na via metabólica (SAUDUBRAY et al., 2012). Esses distúrbios compõem um grupo de doenças, que representa cerca de 10% de todas as doenças monogênicas em crianças, com uma incidência em conjunto estimada em 1:800 nascidos vivos, representando uma porcentagem substancial da morbidade e mortalidade, responsáveis por diversos agravos à saúde. Em grupos de alto risco, como populações com alta taxa de consanguinidade e endogamia, essa frequência conjunta pode ser até 200 vezes superior à população geral (ARENS et al., 1993).

Os EIM diferem da maioria das demais doenças genéticas, pois em muitos casos é possível um tratamento muitas vezes eficaz contra o defeito/patogênese da doença, por isso, a investigação de EIM em indivíduos com DI ou TEA torna-se essencial. É interessante salientar que poucos EIM causam um quadro de DI ou TEA isolado e estável. Sinais neurológicos adicionais, como regressão neuropsicomotora, ataxia, crises epiléticas, desordem de movimentos ou problemas de comportamento, são comumente encontrados. Não se pode, porém, ignorar esse grupo de doenças, particularmente, se doenças raras forem mais frequentes em populações específicas. Sabendo a frequência de determinadas enfermidades hereditárias metabólicas, testes para estas doenças devem ser feitos inicialmente, especialmente também em grupos com alta consanguinidade e endogamia (VASCONCELOS, 2004).

Diversos trabalhos já associaram DI como manifestação determinada por algum EIM, sendo esta causa com frequência variando de 0,8% a 5% dos casos de DI (KAYSER et al., 2008; GARCIA-CAZORLA et al., 2009; MICHELSON et al., 2011). Já em relação ao TEA a frequência de EIM ainda é desconhecida e bastante controversa (VERVERI et al., 2011; SCHIFF et al., 2011; IOSSIFOV et al., 2014; ASATO et al., 2015; CAMPISTOL et al., 2016). Existem trabalhos que não encontraram nenhum EIM e outros que apresentaram uma frequência de aproximadamente 3%. Essa variação na frequência deve-se em grande parte ao direcionamento da investigação, ou seja, se os EIM investigados estão diretamente associados com a DI e/ou TEA. Fato demonstrado por Karnebeek e colaboradores, em 2014, que propuseram um protocolo de investigação metabólica de EIM específico para indivíduos com DI, aumentando em 14% o diagnóstico etiológico nesses casos.

Essa variabilidade no rendimento dos testes metabólicos, além de estar associada a necessidade de múltiplos testes, pode também estar relacionada com a disponibilidade de

laboratórios que ofereçam testes diagnósticos abrangentes. Vários estudos indicam um maior rendimento para testes metabólicos realizados em um cenário de atenção terciária (MANNING et al., 2010). Devido a essas limitações, o diagnóstico não é representativo, varia de acordo com a publicação e é supostamente baixa em indivíduos com DI (SAYSON et al., 2015).

Portanto, uma investigação que seja direcionada aos EIM que estão mais frequentemente associados a DI ou TEA nesse grupo de indivíduos pode auxiliar na definição diagnóstica desses casos, podendo permitir um tratamento mais adequado, além de melhor orientação familiar. Assim sendo, a utilização de um fluxograma de triagem bioquímica proporcionaria um diagnóstico simples e de baixo custo para os grupos selecionados. Ao mesmo tempo, em que não se tem dados sociodemográficos sobre estas doenças no Brasil e principalmente na Bahia, a investigação de EIM nesses grupos de indivíduos possibilita saber um pouco mais o perfil deles (CARVALHO FILHO, 2014).

Monte Santo, município localizado no chamado polígono da seca e com população de aproximadamente 52.338 habitantes (IBGE, 2010), tem sido alvo de várias pesquisas genéticas que evidenciaram presença de variadas condições clínicas de etiologia genética, incluindo alguns EIM, tais como fenilcetonúria e mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy), devido, principalmente, as altas taxa de consaguinidade e endogamia (AMORIM et al., 2005; COSTA-MOTTA et al., 2014). Além disso, a investigação de EIM também se tornam importante em centros de referência que investigam causas de DI e TEA, pois nessa população os EIM correspondem a 5% das etiologias possíveis (SCHAEFER et al., 2013).

Por todo o explicitado, pode-se verificar que a investigação de EIM em populações de alto risco permitirá o diagnóstico genético de doenças metabólicas hereditárias, principalmente para aquelas que cursam com DI ou TEA, e principalmente, proporcionar uma conduta terapêutica mais adequada a esses indivíduos, pois alguns EIM associados a essas patologias são tratáveis. Além disso, estabelecer testes metabólicos sequenciais ou focados para determinado erro metabólico, torna-se essencial, pois muitas vezes nem são considerados, gerando resultados falsos negativos. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é investigar EIM em indivíduos com DI e/ou TEA, sem etiologia definida, utilizando testes laboratoriais metabólicos de triagem.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Neste estudo foram selecionados indivíduos que apresentavam DI e/ou TEA, provenientes dos atendimentos ambulatoriais de Genética e Psiquiatria Infantil, ambos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (COM-HUPES/UFBA), bem como pacientes com DI do município de Monte Santo - BA e com TEA do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina.

A seleção dos indivíduos do COM-HUPES/UFBA (ambulatórios de Genética e de Psiquiatria Infantil) e do LABIRINTO ocorreu entre junho de 2016 a setembro de 2017.

A seleção dos indivíduos com DI provenientes do município de Monte Santo foi realizada a partir de três estratégias: utilização de questionário desenvolvido pelo grupo de pesquisa denominado ficha A-GEN (APÊNDICE A) aplicada pelos agentes comunitários de saúde (ACS) na atenção básica para rastrear indivíduos suspeitos de apresentarem DI; realização de busca ativa de casos suspeitos indicados por profissionais de saúde e educação do município previamente treinados, além da revisão de prontuários do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) selecionando casos a partir dos CID (Classificação Internacional de Doenças) de DI: F70 – F79). Todos os casos suspeitos de DI de Monte Santo foram avaliados clinicamente em três mutirões de saúde ocorridos em julho de 2015, junho de 2016 e dezembro de 2017.

Foram incluídos indivíduos com DI e/ou TEA confirmados por testes neuropsicológicos e por especialistas na área (somente para os casos de TEA), e cuja avaliação clínica com médico geneticista foram classificadas como etiologia não definida. Indivíduos com TEA de nível 1 ou alto rendimento, ou seja, indivíduos com $QI > 70$ sem a presença de prejuízos intelectuais ou verbais e aqueles que no decorrer da avaliação tiveram diagnóstico etiológico de causa ambiental foram excluídos do estudo. Todos os indivíduos ou responsáveis legais que concordaram em fazer parte do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICES B e C).

2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E CLÍNICA

A avaliação neuropsicológica para os casos de DI foi realizada através de testes e escalas de avaliação que foram aplicados por psicólogos e/ou estudantes de psicologia treinados e

supervisionados. Para a confirmação do DI em Monte Santo os testes de inteligência que mais se adequaram à realidade local (predominantemente de zona rural) foram o Raven Matrizes Progressivas Coloridas e o SON-R 2^{1/2}-7. Já no COM-HUPES foi utilizado o teste de inteligência Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI). Para todos os casos foi realizada uma entrevista sobre comportamento adaptativo.

Os indivíduos foram triados para TEA pelos testes neuropsicológicos ABC (Autism Behavior Checklist) e M-CHAT (Checklist for Autism in Toddlers-Modified), e o diagnóstico foi feito por especialistas através de anamnese e exame psiquiátrico.

Após a confirmação dos casos suspeitos, realizou-se avaliação clínica com médicos geneticistas para a confirmação da possibilidade de etiologia genética. A partir dessa avaliação, foram agrupados em dois grupos DI ou TEA com DI, e posteriormente, subdivididos em isolado (sem características dismórficas ou quaisquer outras alterações), familiar (com outros casos semelhantes na família) e sindrômico (com comorbidades neuropsiquiátricas e/ou comorbidades não neuropsiquiátricas).

Para a determinação da ancestralidade fenotípica, pesquisadores treinados realizaram a classificação por meio de critérios modificados de Krieger et al. (1969) e Parra et al. (2003), quais sejam: avaliação da cor da pele (branco, marrom ou preto), forma do nariz (ponta proeminente ou arrebitada, ponta deprimida ou plana), espessura dos lábios (espessura fina, média ou grossa) e da textura do cabelo (os cabelos lisos, ondulados ou crespos). Os indivíduos foram classificados de acordo com suas características fenotípicas, como: branco, mulato/pardo ou preto.

2.3 ANÁLISE LABORATORIAL

Para os casos selecionados foram coletadas amostras de urina, plasma e sangue impregnado em papel filtro. Posteriormente, realizou-se a triagem bioquímica segundo fluxograma estabelecido a partir da revisão da literatura (Figura 1), que incluiu as análises bioquímicas que identificam os EIM mais frequentemente encontrados em indivíduos com DI ou TEA. Os EIM que necessitam de uma investigação mais aprofundada com testes moleculares não foram incluídos nesta investigação.

Essa triagem consistiu nas dosagens de fenilalanina (Phe), quitotriosidase, cromatografia quantitativa de aminoácidos, dosagens quantitativas e qualitativa de glicosaminoglicanos (GAG). Os testes de homocisteína, dosagem ácidos orgânicos,

cromatografia de oligossacarídeos e sialiloligossacarídeos foram realizados para os indivíduos que apresentaram história familiar para DI e/ou outras comorbidades.

A determinação dos níveis de Phe foi realizada através de análise de gotas de sangue seco por método enzimático através da conversão da Phe presente na amostra em fenilpiruvato e NADH (nicotinamida adenina dinucleótido). Na presença de NADH, o corante resazurante é reduzido a resorufina fluorescente, que é medida usando um comprimento de onda de excitação de 505nm e um comprimento de onda de emissão de 580nm. Os equipamentos utilizados foram GSP 2021[®] (Perkin-Elmer) ou DIAS[®] (Intercientífica) e as dosagens foram feitas de acordo com o protocolo do fabricante.

Para a determinação dos níveis de outros aminoácidos nas amostras de plasma o método de dosagem foi através da cromatografia líquida de alta eficiência (em inglês: HPLC - High Performance Liquid Chromatography). O programa de separação e a calibração da solução padrão de aminoácidos foram realizados utilizando protocolos padrão fabricante (Perkin-Elmer).

As dosagens quantitativas de GAG em urina foram determinadas através do corante de azul de dimetilmetileno (DMB) de acordo com a metodologia descrita por Buffington et al. (1996). A eletroforese em gel de agarose determinou a avaliação qualitativa dos GAG através do perfil de bandas (LEE et al., 2003).

A avaliação da atividade enzimática da quitotriosidase foi determinada por fluorometria através da dosagem do substrato (HOLLAK et al., 1993).

A dosagem de homocisteína por tandem (MS/MS) como proposto por Shipchandler e Moore (1995), a dosagem de ácidos orgânicos em urina por cromatografia gasosa (CG/MS) de acordo com a metodologia descrita por Sweetmann (1995) e a cromatografia de oligossacarídeos e sialiloligossacarídeos por camada delgada (SEWELL, 1979) foram realizadas no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

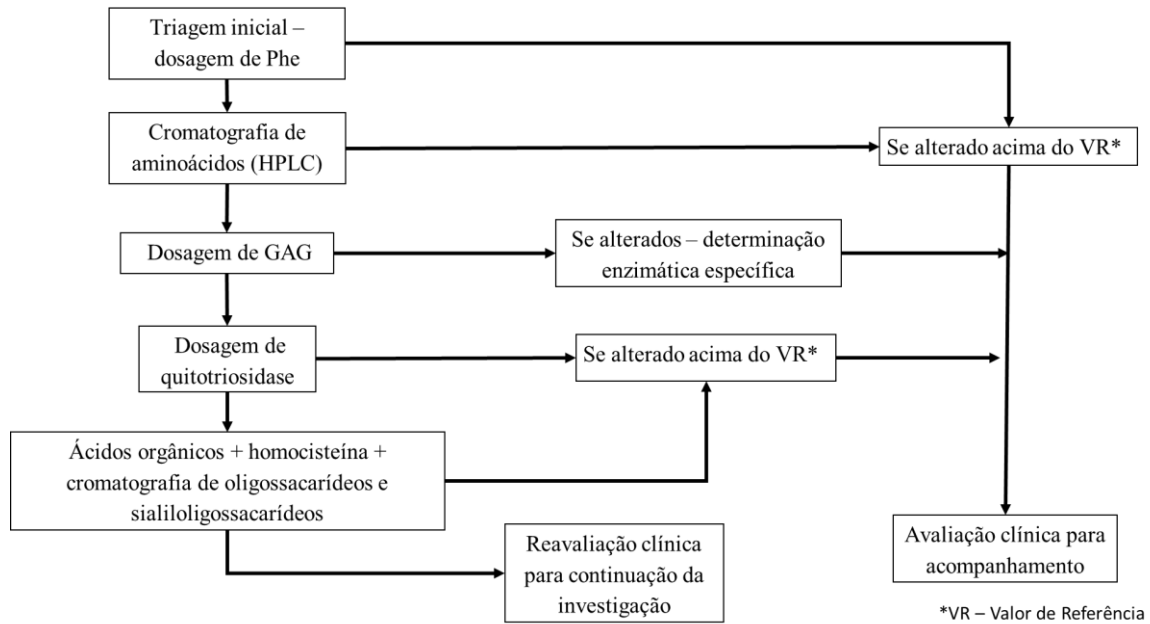


Figura 1- Fluxograma de Investigação para EIM em indivíduos com DI ou TEA

Fonte: Elaboração da autora

2.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis utilizadas neste estudo foram: idade, gênero, comorbidades neuropsiquiátricas, outras condições clínicas que não envolvam alterações neuropsiquiátricas, cidade de nascimento, renda familiar (BRASIL; MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL, 2015), QI (Quociente de Inteligência) estimado através do teste WASI somente para os casos de DI, outros casos na família, nível de escolaridade dos pais (BRASIL. Lei 9394, 1996), caracterização da ancestralidade fenotípica, consanguinidade entre os pais, filiação biológica, exposição ambiental durante a gestação, intercorrências pré-natal e perinatal, e marcos do desenvolvimento de acordo com a escala de Denver - Denver Developmental Screening Test (DRACHLER et al., 2007). Não foi possível estimar o QI nos indivíduos de Monte Santo devido limitação do teste de inteligência utilizado.

O programa utilizado para a análise descritiva das variáveis quantitativas foi o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18). As variáveis contínuas (idade, escolaridade e renda familiar) foram consideradas e analisadas em categorias. Foi calculada também a média e desvio padrão da idade. Na amostra composta por participantes com Deficiência Intelectual foi realizada análise estatística inferencial para comparação dos campos investigados (COM-HUPES e Monte Santo) através do teste Qui-Quadrado de Pearson, com valor de p abaixo de 0,05 considerado estatisticamente significativo. Para as variáveis com mais de duas categorias, foi realizado análise post hoc, analisando o valor de p do qui-quadrado a partir dos valores

residuais ajustados e a correção de Bonferroni, a fim de identificar as categorias que demonstraram diferença entre os valores observados e esperados. Considerando que o número amostral no grupo de nível superior de escolaridade foi menor do que 5, esse grupo não foi contabilizado nas análises inferenciais, sendo analisado apenas os demais graus de escolaridade. Para fins de análise inferenciais, foi comparado o total de exposição ambiental, de intercorrências gestacionais, de intercorrências no nascimento, dos marcos do desenvolvimento, de comorbidades neuropsiquiátricas e não neuropsiquiátricas; sendo também comparado de forma independente a epilepsia e alteração visual, considerando alta frequência contrastado com aos demais subgrupos.

2.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo possui dois pareceres aprovados de Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Professor Edgar Santos (CEP – HUPES/UFBA), um para cada campo de pesquisa, sob números 379.010 (ANEXO I) e 1.410.934 (ANEXO II).

3 RESULTADOS

3.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DOS CASOS SELECIONADOS

3.1.1 Deficiência Intelectual

Neste trabalho foram investigados 151 indivíduos com DI, sendo 52,3% provenientes do município de Monte Santo e 47,6% do COM-HUPES/UFBA.

Levando-se em consideração toda a amostra de DI, observa-se que a maioria foi do sexo masculino com idade média de 18,3 anos. A maioria dos pacientes era mulatos e apresentaram renda familiar menor que um salário mínimo. Em relação a escolaridade dos pais, o nível fundamental foi o mais observado em ambos os pais (tabela 1).

Em Monte Santo a maioria da amostra também foi do sexo masculino (69,6%), a idade média foi de aproximadamente 23 anos, a renda familiar da maioria dos indivíduos foi menor que um salário mínimo e o analfabetismo predominou na escolaridade do pai, porém quando se observa a escolaridade da mãe a maioria possui ao menos o ensino fundamental incompleto. Além disso, apenas 8,9% dos indivíduos são negros. Semelhante ao que ocorreu em Monte Santo, os indivíduos com DI provenientes do COM-HUPES foram de maioria do sexo masculino (72,2%) e a renda familiar da maioria também foi abaixo de um salário mínimo,

porém a idade média foi menor (11,4 anos). Em referência ao nível de escolaridade dos pais, no COM-HUPES a maioria, tanto pai quanto mãe, possuem pelo menos o nível fundamental incompleto e apenas 22% dos indivíduos são negros.

Quando comparamos os casos de Monte Santo e do COM-HUPES, percebe-se que houve diferença estatística apenas na idade, renda familiar e escolaridade dos pais. Os casos de Monte Santo apresentaram média de idade mais avançada (23,1 anos), com renda familiar menor que um salário mínimo e com uma maior frequência de analfabetismo dos pais. Não houve diferença entre a ancestralidade fenotípica, sexo e entre os outros níveis de escolaridade dos pais.

Em relação às características clínicas do período gestacional e perinatal de indivíduos selecionados com DI, observou-se que a frequência de intercorrências na gestação foi maior no COM-HUPES que em Monte Santo ($p=0,001$), sendo que o sangramento durante a gestação foi a intercorrência mais relatada, 5% nos casos de Monte Santo e aproximadamente 10% no COM-HUPES (Tabela 2). A infecção durante a gestação foi a exposição ambiental mais observada em 8 casos do COM-HUPES, sendo que desses 3 tiveram infecção por rubéola e citomegalovírus. Nas intercorrências durante o nascimento, apenas 1 caso do COM-HUPES nasceu com baixo peso ($< 1,500$ gramas).

Tabela 1 – Dados sociodemográficos da amostra de DI do município de Monte Santo e de centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2015 a 2017.

Dados sociodemográficos	Monte Santo n (%)	COM-HUPES n (%)	p¹	Total N (%)
Idade				
6 – 18 anos	36 (45,5)	65 (90,2)		101 (66,8)
> 18 anos	43 (54,4)	7 (9,8)		50 (33,1)
Idade média (\pm DP ²)	23,1 \pm 13	11,4 \pm 6	0,001	18,3 \pm 11
Sexo				
Masculino	55 (69,6)	52 (72,2)	0,725	107 (70)
Feminino	24 (30,4)	20 (27,8)		44 (29)
Renda familiar mensal				
\leq 1 salário mínimo	64 (81)	38 (52,8)	0,001	102 (67,5)
1 a 2 salários mínimos	9 (11,4)	20 (27,8)		29 (19,2)
> 2 salários mínimos	6 (7,6)	14 (19,4)		20 (13,2)
Escolaridade – Pai				
Analfabeto	32 (40,5)	9 (12,5)	0,001	41 (27,1)
Nível Fundamental ³	28 (35,4)	36 (50)		64 (42,3)
Nível Médio ³	19 (24,1)	26 (36,1)		45 (29,8)
Nível Superior ³	0 (0)	1 (1,38)		1 (0,6)
Escolaridade – Mãe				
Analfabeto	26 (32,9)	9 (12,5)	0,003	35 (23,1)
Nível Fundamental ³	38 (48,1)	32 (44,4)		70 (46,3)
Nível Médio ³	15 (19)	27 (37,5)		42 (27,8)
Nível Superior ³	0 (0)	4 (5,6)		4 (2,64)
Ancestralidade Fenotípica				
Branco	32 (40,5)	21 (29,2)	0,054	53 (35)
Mulato	40 (50,6)	35 (48,6)		75 (49,6)
Negro	7 (8,9)	16 (22,2)		22 (14,5)
Total	79 (100)	72 (100)		151 (100)

¹ Teste Qui-Quadrado de Pearson ($p \leq 0.05$). ²DP: desvio padrão. ³Completo ou incompleto

Fonte: Elaboração da autora

Como observado na Tabela 3, a amostra do COM-HUPES quando comparada com a de Monte Santo, apresentou uma maior proporção de indivíduos com atrasos nos marcos do desenvolvimento e com comorbidades neurológicas, principalmente alterações comportamentais. Indivíduos que possuem apenas problemas na linguagem, que incluem atraso na fala, gagueira, não compreender as palavras e não falar, foram mais observados no COM-HUPES que em Monte Santo.

Tabela 2 - Características clínicas do período gestacional e perinatal da amostra de DI do município de Monte Santo e de centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2015 a 2017.

Ocorrências	Monte Santo n (%)	COM-HUPES n (%)	p ¹	Total N (%)
Intercorrências na gestação				
Oligohidrânio	1 (1,2)	4 (5,5)		5 (2,5)
Descolamento de placenta	0 (0)	2 (2,7)		2 (1,3)
Hipertensão gestacional	0 (0)	4 (5,5)		4 (2,6)
Eclâmpsia	0 (0)	1 (1,4)		1 (0,6)
Tentativa de aborto	1 (1,2)	4 (5,5)		5 (3,3)
Trauma físico	2 (2,5)	2 (2,7)		4 (2,6)
Sangramento	4 (5)	7 (9,7)		11 (7,2)
Hiperêmese gravídica	1 (1,2)	1 (1,4)		2 (1,3)
Total	9 (11,4)	25 (34,7)	0,001	34 (22,5)
Exposição ambiental durante a gestação				
Infecção na gestação	0 (0)	8 (11,1)		8 (5,2)
Tabagismo	7 (8,8)	2 (2,7)		9 (5,9)
Bebidas alcoólicas	2 (2,5)	3 (4,1)		5 (3,3)
Drogas ilícitas	1 (1,2)	0 (0)		1 (0,6)
Uso de medicamentos	0 (0)	5 (6,9)		5 (3,3)
Total	7 (8,8)	18 (34,7)	0,645	25 (16,5)
Intercorrências no nascimento				
Peso < 1.500g	0 (0)	1 (1,3)		1 (0,6)
Hipóxia	3 (3,8)	1 (1,3)		4 (2,6)
Aspiração de mecônio	0 (0)	1 (1,3)		1 (0,6)
Demorou para nascer	0 (0)	5 (6,9)		5 (3,3)
Icterícia	0 (0)	1 (1,3)		1 (0,6)
Total	3 (3,8)	9 (12,5)	0,062	12 (7,9)

¹ Teste Qui-Quadrado de Pearson ($p \leq 0.05$).

Fonte: Elaboração da autora

A taxa de consanguinidade foi observada em 25% da amostra total e a presença de história familiar em aproximadamente 45%. Monte Santo apresentou uma maior consanguinidade parental (37,9%) e maior história familiar positiva (50%) do que COM-HUPES ($p \leq 0.05$). É importante destacar que apenas 8% dos indivíduos de Monte Santo não nasceram no município e 21,6% são adotados.

Nessa amostra mais de 50% dos indivíduos não são naturais de Salvador, a maioria reside e nasceram no interior da Bahia, principalmente nas mesorregiões metropolitana de Salvador, centro-norte baiano, centro-sul baiano, nordeste baiano e sul baiano. Ademais é importante ressaltar que dos 8 pacientes consanguíneos no COM-HUPES, 75% são do interior da Bahia (Feira de Santana, Santo Andrade, Lapão, Taperoá e Tucano). Além disso, em torno de 10% dos indivíduos selecionados são adotados.

Tabela 3 - Dados clínicos da amostra de DI do município de Monte Santo e de centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2015 a 2017.

Dados clínicos	Monte Santo n (%)	COM-HUPES n (%)	p¹	TOTAL N (%)
Atraso nos marcos do desenvolvimento	37 (50,7)	56 (77,8)	0,001	104 (68,8)
Atraso na fala	5 (6,3)	17 (23,6)	0,003	22 (14,5)
Não sabe informar	6 (7,5)	7 (9,7)		13 (8,6)
Comorbidades neuropsiquiátricas				
Regressão neurológica	0 (0)	6 (8,3)		6 (4)
Epilepsia	5 (6,3)	12 (16,6)		17 (11,2)
Alt. Comportamentais ²	11 (14)	41 (56,6)		52 (34,4)
Total	16 (20,2)	59 (81,9)	0,000	75 (49,6)
Comorbidades não neuropsiquiátricas				
Alteração visual	11 (52,6)	14 (42,2)		23 (15,2)
Baixa estatura	1 (1,2)	2 (2,7)		3 (2)
Dificuldade de alimentação	0 (0)	2 (2,7)		2 (1,3)
Alteração auditiva	4 (3,8)	1 (1,3)		4 (2,6)
Manchas hipocrômicas	0 (0)	1 (1,3)		1 (0,6)
Hepatoesplenomegalia	0 (0)	1 (1,3)		1 (0,6)
Obesidade	1 (1,2)	1 (1,3)		2 (1,3)
Alta estatura	0 (0)	2 (2,7)		2 (1,3)
Osteoarticular	1 (1,2)	0 (0)		1 (0,6)
Total	18 (22,8)	24 (33,3)	0,074	42 (27,8)

¹Teste Qui-Quadrado de Pearson (p≤0.05). ²Alterações comportamentais: Irritabilidade/agressividade/agitação psicomotora

Fonte: Elaboração da autora

Em relação à variação do QI, no COM-HUPES, a maioria dos casos foram avaliados como DI leve (nível de QI de 50-55) e moderado (nível de QI de 35-40), 27,7% e 29,1%, respectivamente. Dos que tinham uma deficiência leve, mais da metade (55%) não possuíam nenhuma outra comorbidade e/ou história familiar. Já os que tinham uma DI moderada, 38% apresentaram alguma outra comorbidade e/ou história familiar. É importante salientar que 26% dos casos selecionados não fizeram essa análise por utilizarem outro teste de avaliação da inteligência que não mede o QI.

Em torno de 84,7% dos indivíduos com DI do COM-HUPES foram provenientes do ambulatório de genética e apenas 15,3% do ambulatório de psiquiatria infantil. A DI com comorbidades foi mais frequente em ambos os ambulatórios, 44,2% e 58,3%, respectivamente,

seguida da DI isolada no ambulatório de genética e da DI familiar no ambulatório de psiquiatria infantil. Em Monte Santo, a maioria dos indivíduos tem DI com história familiar positiva ou DI isolada.

Tabela 4 – Classificação da amostra de DI do município de Monte Santo e de centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2015 a 2017.

Classificação	Monte Santo n (%)	Ambulatório de Genética n (%)	Ambulatório de Psiquiatria Infantil n (%)	Total N (%)
DI				
Familiar	39 (50)	9 (15)	4 (33,3)	52 (34,4)
Isolada	28 (35)	25 (41,6)	1 (8,4)	54 (35,7)
Sindrômica	12 (15)	26 (44,2)	7 (58,3)	45 (29,8)
TOTAL	79 (100)	60 (100)	12 (100)	151 (100)

Fonte: Elaboração da autora

Não houve diferença estatística quando comparamos as intercorrências no nascimento dos indivíduos com DI do COM-HUPES com Monte Santo. Apenas um caso do COM-HUPES nasceu com menos de 1.500 mg e a termo; e 3% da amostra não sabia informar se houve algum problema durante a gestação.

3.1.2 Transtorno do Espectro Autista

Foram selecionados 51 indivíduos com TEA, sendo 45% provenientes do Ambulatório de Psiquiatria Infantil, 41,3% do Serviço de Genética Médica e 13,7% do LABIRINTO/Bahiana.

A idade média dos indivíduos foi de 8,3 anos (DP de 3,8), sendo que todos indivíduos foram menores de 18 anos e 21,5% tinham menos que 5 anos (Tabela 5). Em torno de 80% foram do sexo masculino e apenas 33,3% nasceram no interior da Bahia, sendo a maioria (35,2%) proveniente da região metropolitana de Salvador (Pojuca, Madre de Deus e Lauro de Freitas) e do município de Feira de Santana. As outras cidades descritas foram Jequié, Valença, Sapeaçu, Cruz das Almas, Serrinha, Sento Sé e Botuporã.

Tabela 5 – Dados sociodemográficos dos casos de TEA dos centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2016 a 2017.

Dados Sociodemográficos	CASOS N (%)
Idade	
0- 5 anos	11 (21,5)
6 – 10 anos	27 (52,9)
11 – 18 anos	13 (25,4)
Idade média (\pm DP ¹)	8,3 \pm 3,8
Sexo	
Masculino	41 (80)
Feminino	10 (20)
Naturalidade	
Salvador	34 (66,7)
Interior da Bahia	17 (33,3)
Renda familiar mensal	
\leq 1 salário mínimo	27 (52,9)
1 a 2 salários mínimos	16 (31,3)
> 2 salários mínimos	6 (11,8)
Não soube informar	2 (4,0)
Escolaridade - Pai	
Analfabeto	0 (0)
Nível Fundamental (completo ou incompleto)	8 (15,7)
Nível Médio (completo ou incompleto)	32 (62,7)
Nível Superior (completo ou incompleto)	3 (5,9)
Não soube informar	8 (15,7)
Escolaridade – Mãe	
Analfabeto	0 (0)
Nível Fundamental (completo ou incompleto)	12 (23,5)
Nível Médio (completo ou incompleto)	25 (49,0)
Nível Superior (completo ou incompleto)	9 (17,6)
Não soube informar	5 (9,9)
Ancestralidade Fenotípica	
Branco	21 (41,2)
Mulato	20 (39,2)
Negro	10 (19,6)
Total	51 (100)

¹DP: desvio padrão

Fonte: Elaboração da autora

Mais da metade dos indivíduos possuíam renda menor que 1 salário mínimo (52,9%) e a maioria dos indivíduos eram brancos (41,2%). O nível de escolaridade materna e paterna mais frequente na amostra foi nível médio completo ou incompleto, 49% e 62,7%, respectivamente.

Em relação as características clínicas do período gestacional e perinatal dos indivíduos com TEA, o pré-natal foi realizado pela maioria das mães dos indivíduos 86,2%. Menos da

metade das gestações tiveram intercorrências gestacionais, sendo a hipertensão arterial mais frequente (26,6%). Nenhuma mãe usou drogas ilícitas e tabagismo durante a gestação. Em relação ao uso de medicamentos durante a gestação, apenas uma mãe relatou o uso de anticonvulsivante (Fenobarbital). Apenas quatro indivíduos nasceram abaixo de 1.500g, todos pré-termo (Tabela 6).

Tabela 6 - Características clínicas do período gestacional e perinatal dos casos de TEA dos centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2016 a 2017.

Ocorrências	CASOS N (%)
Realização de Pré-natal	44 (86,2)
Intercorrências na gestação	
Oligohidrânio	4 (13,3)
Descolamento de placenta	2 (6,6)
Hipertensão gestacional	8 (26,6)
Diabetes Mellitus	2 (6,6)
Pré-eclâmpsia	3 (10)
Tentativa de aborto	2 (6,6)
Trauma Físico	1 (3)
Sangramento	1 (3)
Não Sabe Informar	5 (16,6)
Total	28 (54,9)
Exposição Ambiental durante a Gestação	
Infecção na gestação	2 (6,6)
Tabagismo	0 (0)
Bebidas alcoólicas	4 (80)
Drogas ilícitas	0 (0)
Uso de medicamentos	1 (20)
Total	7 (13,7)
Intercorrências no nascimento	
Peso < 1.500g	3 (25)
Hipóxia	1 (8,3)
Aspiração de mecônio	2 (16,6)
Taquipneia transitória	2 (16,6)
Icterícia	2 (16,6)
Total	12 (23,5)

Fonte: Elaboração da autora

Na Tabela 7, observa-se que quarenta e quatro indivíduos (86,2%) apresentaram atraso em algum aspecto do desenvolvimento. Mais da metade dos indivíduos relatou uso contínuo de medicamentos, sendo que a risperidona foi a mais utilizada (33,3%).

A comorbidade mais comum foi a epilepsia (43,7%), seguida da alteração visual. Dos que apresentaram algum tipo de comorbidade, 41% tinham mais de duas comorbidades (regressão, irritabilidade, agressividade, epilepsia).

Tabela 7 – Dados clínicos dos casos de TEA dos centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2016 a 2017.

Dados Clínicos	CASOS N (%)
Uso contínuo de medicamentos	26 (50,9)
Atraso nos marcos de desenvolvimento	44 (86,2)
Atraso na fala	5 (11,3)
Não sabe informar	7 (13,7)
Comorbidades neuropsiquiátricas	
Regressão neurológica	4 (25)
Epilepsia	7 (43,7)
Alucinações	4 (25)
Psicose	1 (6,2)
Total	16 (31,3)
Comorbidades não neuropsiquiátricas	
Alteração visual	4 (36,3)
Dificuldade de alimentação	1 (9)
Retardo crescimento	1 (9)
Vômitos recorrentes	3 (27,7)
Dismorfias	1 (9)
Hipotonia	1 (9)
Total	11 (21,5)

Fonte: Elaboração da autora

Três indivíduos eram adotados e consanguinidade entre os pais foi observada em 5,8%, com 1 caso (1,9%) apresentando parentesco de 1º grau. Dentre os 18 indivíduos (35,3%) que apresentaram outros casos na família, 41% eram primos de 1ª grau. Os TEA familiar e isolado foram mais comuns nessa amostra, e o mesmo padrão pode ser observado no ambulatório de Psiquiatria Infantil e na Baiana, exceto no ambulatório de Genética, onde o TEA com comorbidades foi mais frequente (Tabela 8).

Tabela 8 - Classificação dos casos de TEA dos centros de referência de Salvador-BA nos anos de 2016 a 2017.

Classificação	Ambulatório de Genética n (%)	Ambulatório de Psiquiatria Infantil n (%)	Baiana n (%)	Total N (%)
TEA				
Familiar	7 (33,3)	8 (34,7)	3 (42,8)	18 (35,3)
Isolada	6 (28,5)	9 (39,1)	3 (42,8)	18 (35,3)
Sindrômica	8 (38)	6 (26)	1 (14,2)	15 (29,4)
TOTAL	21 (100)	23 (100)	7 (100)	51 (100)

Fonte: Elaboração da autora

3.2 TRIAGEM LABORATORIAL BIOQUÍMICA

De acordo com o protocolo laboratorial estabelecido, foi possível concluir diagnóstico de doença metabólica em três indivíduos com DI, correspondendo a aproximadamente 1,5% da amostra total. Esses casos foram oriundos de Monte Santo, cujo diagnóstico foi estabelecido a partir da dosagem alterada da Phe, confirmando o diagnóstico de PKU (Tabela 5).

É importante relatar que houve uma perda de 61% da amostra nas dosagens homocisteína, ácidos orgânicos e cromatografia de oligossacarídeos e sialiloligossacarídeos, principalmente nas amostras de DI de Monte Santo.

Os três indivíduos diagnosticados com PKU de Monte Santo são do sexo feminino, brancos e residem em povoados distintos, aparentemente não são parentes. Todas foram selecionadas através da busca ativa de casos suspeitos indicados por profissionais de saúde.

Tabela 9 - Testes metabólicos realizados na amostra selecionada nos municípios baianos de Monte Santo e Salvador durante os anos de 2015 a 2017.

Testes metabólicos	nº de indivíduos triados para cada teste		nº (%) de indivíduos com teste anormal	
	DI	TEA	DI	TEA
Dosagem de Phe	151	51	3 (1,7)	0
Cromatografia de aminoácidos	151	51	0	0
Análise de GAG's	151	51	0	0
Dosagem de quitotriosidase	151	51	0	0
Dosagem de homocisteína	72	33	0	0
Dosagem ácidos orgânicos	54	25	0	0
OLS/SOLS*	57	30	0	0

*Cromatografia de oligossacarídeos e sialiloligossacarídeos

Fonte: Elaboração da autora

O paciente MJSB, idade 19 anos, apresentava sintomas psiquiátricos, como agressividade e automutilação e estrabismo. Não possui nenhuma história familiar de PKU, porém há relato de quatro tios com história familiar de DI. Seus pais são primos de 1º grau.

O paciente LSS, também com 19 anos, com pais consanguíneos, mas não sabia esclarecer o grau de consanguinidade e com história familiar de DI em 3 parentes, incluindo a mãe e dois irmãos com grau de parentesco apenas por parte de mãe. Não foram observadas outras comorbidades e não foi relatado história familiar de PKU.

O paciente MLS, com 52 anos, apresentava como comorbidade a epilepsia. Pais eram consanguíneos e havia relato de dois outros casos na família (sobrinho e prima) previamente

diagnosticados com PKU através da triagem neonatal; e de três irmãos com sintomas parecidos da paciente que morreram antes dos 30 anos e que não foram diagnosticados.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou investigar EIM como causa de DI e TEA em amostras selecionadas de diferentes regiões da Bahia. Os EIM estão bem estabelecidos como uma das possíveis causas de DI, variando de 0,8% a 5%, bem como para TEA, com frequência de 0,7% a 2,7% (KAYSER et al., 2008; GARCIA-CAZORLA et al., 2009; MICHELSON et al., 2011; SCHIFF et al., 2011; CAMPISTOL et al., 2016).

Em relação aos resultados obtidos com a amostra de DI, o achado predominante do sexo masculino, pode ser devido ao fato de que muitos genes associados com essa condição estão localizados no cromossomo X, havendo, portanto, essa frequência maior de afetados no sexo masculino (VASCONCELOS, 2004; MICHELSON et al., 2011). A razão que se observa entre os sexos masculino e feminino varia entre 1,3 a 1,9 (IBGE, 2015), dado semelhante encontrado no presente trabalho.

A faixa etária apresentada pela maioria da amostra de DI entre 6 e 18 anos, deveu-se à procedência dos pacientes, tendo em vista que o ambulatório de psiquiatria infantil atende pacientes abaixo de 18 anos e no ambulatório de Genética há uma frequência maior de crianças. Porém, este fato não ocorreu em Monte Santo, já que a amostra provinha sem restrição de faixa etária idade, semelhante aos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (MALTA et al., 2016).

O perfil socioeconômico dos pacientes atendidos nos centros de referência, por se tratar de unidade pública, explica a maior frequência observada de indivíduos com renda salarial mais baixa. O mesmo ocorreu em Monte Santo, cujo município é o 14º da Bahia com maior proporção de pessoas em extrema pobreza (IBGE, 2010; IPEA, 2012), e neste trabalho o índice de 80% com renda familiar menor que 1 salário mínimo reforça essa realidade. Consequentemente, como renda salarial baixa está associada a nível de escolaridade menor (IBGE, 2015), percebeu-se que a escolaridade dos pais foi menor em toda a amostra, com predomínio em Monte Santo de pais analfabetos.

Diferentemente do observado na literatura (IBGE, 2015), houve uma proporção maior de indivíduos com ancestralidade fenotípica branca ou mulata, como a maioria dos indivíduos dessa amostra são naturais do interior da Bahia, já foi relatada em estudos anteriores, que a medida que a distância do litoral aumenta ocorre o branqueamento da população do estado da Bahia (AZEVEDO et al., 1982). O mesmo autor ressalta que em regiões economicamente

importantes como a Mesorregião do Centro-Sul Baiano com a exploração de minérios e a região Mesorregião do Sul Baiano, com o cultivo do cacau observa-se uma maior concentração de indivíduos apresentando altos índices de características fenotípicas e culturais africanas, o trabalho atual encontrou uma porcentagem maior de brancos nessas regiões, entretanto é importante ressaltar que apenas 5% dos indivíduos selecionados são procedentes dessas mesorregiões. Em relação a Monte Santo, já foi demonstrado em estudos prévios, uma elevada contribuição europeia em indivíduos com doenças genéticas, principalmente associado a mutação R252W da PKU (MACHADO et al., 2012), todas as três pacientes diagnosticadas com PKU eram brancas.

Sabidamente as infecções congênitas estão bem estabelecidas como associadas à DI (ISADA et al., 1992; VASCONCELOS et al., 2004), mas os três casos do COM-HUPES que relataram essa ocorrência não apresentaram dados suficientes para uma associação causal. Estudos demonstram que o tabagismo no período gestacional pode levar a um aumento de 50% de chance da criança apresentar DI (DREWS et al., 1996). Essa exposição foi a mais observado neste estudo, porém, com frequência bem inferior, de 5%. A exposição ao álcool é outro importante fator de risco ambiental associado à DI, sendo o maior espectro de dano a síndrome alcoólica fetal (SAF), cuja frequência em países desenvolvidos pode atingir 8% dos casos de DI (O'LEARY, 2012). Neste estudo, os casos com história de exposição ao álcool (3,3%), não apresentaram achados dismórficos característicos de SAF. Como a amostra deste estudo foi selecionada para investigar casos de DI sem etiologia definida, justifica-se a escassez de fatores ambientais que possam estabelecer uma associação causal.

Estudos prévios demonstraram que atrasos nos marcos do desenvolvimento são achados que estão associados a DI, sendo o atraso de linguagem o elemento mais relacionado e discriminativo de culminar com DI (VENTURIERI et al., 2014; SCHWARTZMAN, LEDERMAN, 2017). Portanto, o reconhecimento precoce desses achados pode facilitar a detecção precoce e com isso a intervenção. Neste estudo, mais da metade dos indivíduos (68%) apresentaram atraso nos marcos neuropsicomotores, demonstrando, portanto, um marcador precoce importante associado a DI na amostra selecionada.

Se compararmos a frequência de consanguinidade parental para todo país obtidas a partir do trabalho de Orioli e colaboradores (1982) com o da amostra total, percebe-se uma frequência elevada (1,28% x 25%), indicando que realmente existe um efeito das uniões consanguíneas associado à ocorrência de DI, possivelmente decorrente de genes autossômicos recessivos. Diversos trabalhos já demonstraram que países com alta taxa de consanguinidade apresentam taxa prevalência de DI e associação entre ambas (MADHAVAN et al., 1991;

JAZAYERI et al., 2010). A consanguinidade foi mais observada em Monte Santo quando comparada ao COM-HUPES, fato já demonstrado por pesquisa anterior que constatou a consanguinidade e nível socioeconômico em Monte Santo como fator de risco para DI (FONTES, 2016). Vale salientar também que como demonstrado por Machado e colaboradores, 2012, já é esperado uma frequência de casamentos consanguíneos elevada em Monte Santo.

Já foi evidenciado que há uma incidência aumentada nos indivíduos com DI de problemas de saúde geral, como manifestações convulsivas, obesidade, doenças cardiovasculares e comorbidades psiquiátricas bastante comuns (ALVAREZ, 2004; SCHWARTZMAN, LEDERMAN, 2017). A DI com comorbidades foi mais frequente no COM-HUPES que em Monte Santo, provavelmente devido ao perfil dos indivíduos que são atendidos nos centros de referência. A presença de comorbidades, além da DI, eleva a procura de atendimentos mais especializados (SAYSON et al., 2015).

Em relação à amostra de TEA deste trabalho, a observação de um número quatro vezes maior do sexo masculino foi semelhante a outros relatos da literatura (MERCADANTE et al., 2006; CENTROS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2014; KLIM et al., 2017). É bastante controverso na literatura, as causas que levam a essa diferença observada entre os sexos, uma delas seria o maior acúmulo de mutações deletérias em homens (JACQUEMONT et al., 2014).

Semelhante ao ocorrido com a amostra de DI, cujos pacientes foram oriundos de serviços públicos com predomínio pediátrico, não houve diferenças por faixa etária de idade, todos apresentaram idade menor que 18 anos e renda salarial mais baixa foi a mais frequente. Como a renda salarial baixa está associada a nível de escolaridade menor (IBGE, 2015), justifica o dado observado neste estudo em que a maioria dos pais possuíam apenas o nível médio completo ou incompleto.

A maioria dos indivíduos com TEA foram naturais de Salvador ou região metropolitana, cuja ancestralidade nessa região é sabidamente de maior contribuição africana (AZEVEDO et al., 1986), porém, observou-se que menos de 20% da amostra foi classificada como negros. Há um padrão observado em outros estudos de que o TEA é mais prevalente em jovens brancos ou hispânicos do que negros (CENTROS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, 2014; XU et al., 2018).

Dentre as intercorrências gestacionais avaliadas, destaca-se a hipertensão arterial como uma das mais frequentes detectada neste estudo (26,6%), além da pré-eclâmpsia observada em três casos. Essas intercorrências já foram associadas com TEA (Maher et al., 2018) sendo observado que um distúrbio hipertensivo durante a gravidez e pré-eclâmpsia podem aumentar

risco para ocorrência de autismo (OR = 1,35 e OR = 1,50, respectivamente). Porém, devido amostra pequena, não há dados suficientes para se estabelecer essa associação na amostra investigada.

Dentre as comorbidades associadas com autismo, a epilepsia já foi observada com variação de 5% a 30% dos indivíduos com TEA, podendo estar associada a desordens metabólicas, tais como doenças do metabolismo de purinas e pirimidinas, além de deficiência de creatina (FRYE, 2015). Essa comorbidade neuropsiquiátrica foi também a mais frequente observada no presente trabalho (13,7%), porém não foi possível realizar a investigação para as doenças descritas anteriormente.

Na investigação bioquímica realizada neste trabalho, utilizando testes simples de rastreio, foi possível diagnosticar 1,5% dos casos, sendo três indivíduos com DI procedentes de Monte Santo, todos com diagnóstico de PKU. Nesse município já foi reportado uma frequência elevada de indivíduos com PKU, já tendo sido reportado 9 casos (AMORIM et al., 2005). Provavelmente, os casos detectados apresentaram parentesco com algumas dessas famílias já avaliadas. Além disso, a mutação R252W foi diagnosticada em todas as pacientes (dados ainda não publicados) e como demonstrado em trabalhos anteriores esta mutação ocorreu em homozigose majoritariamente no município de Monte Santo (AMORIM, 2010).

Em Monte Santo, vários fatores de riscos já foram estudados como relacionados à ocorrência de doenças genéticas, como a subestruturação populacional (maioria rural, pouca migração), elevadas endogamias e taxa de consanguinidade (MACHADO et al., 2012). Dentre as doenças genéticas observadas nesse município, predominam as de herança recessiva (AMORIM, 2010; MANZOLI et al., 2010; COSTA-MOTTA et al., 2014). Portanto, os EIM são importantes grupos de doenças que devem fazer parte da investigação etiológica dessas ocorrências.

Como o principal EIM associado a DI é a PKU e como Monte Santo apresenta uma frequência elevada dessa doença, explica-se porque na amostra selecionada pela pesquisa atual esse EIM foi único encontrado. Diante disso, é importante salientar a necessidade de se investigar PKU nos casos de DI em Monte Santo, já que o município realiza triagem neonatal de maneira efetiva há poucos anos (AMORIM et al., 2005). Porém, já foi demonstrado que um caso de PKU é perdido para cada 70 casos detectados (HOLTZMAN et al., 1986), retratando, portanto, que os casos diagnosticados no estudo atual são uma falha na cobertura da triagem neonatal. Fato que pode ser corroborado pela idade dos indivíduos diagnosticados, todas tinham mais que 18 anos, e moravam em zona rural, o que dificulta o acesso ao diagnóstico.

Fatores como a heterogeneidade dos casos selecionados, tamanho da amostra e a limitação da técnica de análise laboratorial utilizada podem explicar o baixo rendimento diagnóstico de EIM encontrado nas amostras de DI e TEA.

É importante lembrar que estas alterações neurológicas são consideradas heterogêneas e complexas, portanto apresentam diferentes fatores causais, e até mesmo os fatores genéticos são diversificados. Ververi e colaboradores, em 2011, observaram que o TEA é mais frequente no grupo de crianças com desordem metabólica e outras comorbidades em comparação com indivíduos sem comorbidades. O mesmo foi observado por Karnebeek et al. (2014) em uma amostra de DI, 64% dos casos confirmados com EIM, tinham outras comorbidades, a maioria não neurológica. Isto demonstra, portanto, que existe uma possibilidade maior de se encontrar EIM em uma amostra de DI e/ou TEA associado com outras comorbidades, neurológicas ou não. Fato que pode ser corroborado a partir dos trabalhos feitos por Campistol e colaboradores, em 2016, que ao realizar uma triagem metabólica em indivíduos autistas sem comorbidades, não encontrou nenhum EIM; e Sempere e colaboradores, em 2010, que demonstraram um rendimento de diagnóstico de EIM baixo em indivíduos com DI sem outros sintomas neurológicos.

No presente estudo, apesar de todos os indivíduos da amostra de TEA apresentarem a DI como comorbidade, além de outras comorbidades neurológicas e/ou sistêmicas, presentes em 31% e 21% respectivamente, não houve rendimento diagnóstico de EIM ao utilizar o fluxograma proposto pela revisão de literatura. Dos três casos de DI confirmados com PKU apenas 2 apresentavam outras comorbidades. Por isso, ao se realizar a investigação de EIM, deve-se considerar o fenótipo dos indivíduos, visto que a frequência de EIM é maior nos que apresentam, além de outras comorbidades, história familiar de outros casos na família (KARNEBEEK et al., 2014)

Os testes metabólicos de triagem selecionados para compor o fluxograma de investigação da atual pesquisa foram semelhantes com todas as pesquisas descritas acima, diferenciando apenas na inclusão de investigação de doenças do Metabolismo de Purina e Pirimidinas e de deficiência da creatina. (ZAFEIRIOU et al. 2007; VERVERI et al., 2012; CARTER et al., 2013; SCHAEFER et al., 2013). Reforçando, portanto, que o baixo rendimento de diagnóstico de EIM encontrado pode estar mais associado a heterogeneidade da amostra que na escolha dos testes metabólicos de triagem.

Sabe-se que a utilização de novas técnicas de diagnóstico, como a análise do exoma por Sequenciamento de Nova Geração (em inglês: NGS - Next-Generation Sequencing), proporcionam uma análise mais abrangente, aumentando, em muitos casos, o rendimento no

diagnóstico de doenças genéticas (CARVALHO, 2016). Al-Shamsi e colaboradores, em 2016, ao utilizarem o NGS em indivíduos com DI confirmaram o diagnóstico de EIM em 16% da amostra. Já Tarailo-Graovac e colaboradores (2016) conseguiram um rendimento maior (68%) utilizando o NGS, ao separarem indivíduos com DI e comorbidades metabólicas, demonstrando, portanto, que a utilização de ferramentas diagnósticas mais modernas devem ser usadas somente depois da obtenção da história pessoal e familiar detalhada, juntamente com o exame físico cuidadoso em busca de sinais específicos associados a EIM. Diante disso, faz-se necessário uma investigação mais ampla na amostra selecionada por esta pesquisa, através da utilização de testes moleculares que permitam uma avaliação mais completa dos EIM, principalmente nos casos familiares e com comorbidades.

5 CONCLUSÃO

Portanto, apesar do baixo rendimento do fluxograma proposto, é importante pesquisar EIM em paciente com DI e/ou TEA, através de técnicas mais modernas que permitem uma pesquisa mais ampla, principalmente em populações com história familiar de doenças recessivas e alta taxa de casamentos consanguíneos e em casos com fenótipos metabólicos. Isto fornece um melhor aconselhamento genético para a família, ao identificar os afetados e informar as famílias sobre o risco de recorrência em novas concepções. Além disso, permite orientar melhor sobre a história natural da doença e orientações de saúde direcionadas para as complicações médicas que normalmente estão associadas aos EIM, com impacto significativo na qualidade de vida na criança afetada e principalmente, em alguns casos, fornece um tratamento adequado.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há consenso entre as publicações sobre rastreio metabólico em indivíduos com DI e/ou TEA. Muitos trabalhos relatam que o rendimento diagnóstico é extremamente baixo, resultado semelhante ao observado no trabalho atual, e que não compensa realizar esse tipo de investigação em indivíduos com essas alterações neurológicas.

Embora outros trabalhos recomendem, aliado a técnicas moleculares mais modernas, a realização apenas em indivíduos com DI ou TEA que apresentem comorbidades. Já que na grande maioria dos indivíduos com desordens metabólicas e que apresentam essas alterações neurológicas também estão presentes outros sinais neurológicos e outras manifestações de EIM.

Além disso, recomenda-se também investigar apenas aqueles indivíduos com história familiar e consanguinidade, visto que os distúrbios metabólicos estão predominantemente associados a um padrão recessivo de herança (sendo mais prováveis em casos de casamentos consanguíneos).

Apesar da presente pesquisa não encontrar nenhum EIM em uma amostra de TEA e em apenas três indivíduos com DI, é importante identificar EIM nesse grupo de alterações neurológicas, já que permitiria garantir um cuidado adequado e tratamento ideal, proporcionaria à família prognóstico, risco de recorrência e, quando possível, diagnóstico pré-natal e contribuiria para as pesquisas em andamento sobre a etiopatogenia dessas deficiências. Ademais, os testes laboratoriais utilizados não excluem a possibilidade dos casos selecionados serem causados por EIM, portanto é necessário uma investigação mais ampla nessa amostra, através da utilização de testes moleculares que permitam uma avaliação mais completa dos EIM.

Por fim, o fluxograma desenvolvido pode servir como triagem pra EIM em comunidades com alta taxa de consanguinidade e história familiar de doenças genéticas recessivas e/ou em indivíduos com comorbidades sistêmicas e/ou neurológicas, antes mesmo da utilização de técnicas moleculares mais modernas, já que as análises laboratoriais são mais baratas.

REFERÊNCIAS

- ALMANNAI, Mohammed; MAROM, Ronit; SUTTON, V Reid. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. **Current Opinion in Pediatrics**, 20 ago. 2016.
- AL-OWAIN, M. et al. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disorders Reports*, v. 7, p. 63-66, 2013.
- AL-SHAMSI et al. Whole exome sequencing diagnosis of inborn errors of metabolism and other disorders in United Arab Emirates. **Orphanet J Rare Dis**, v.8 p.11 – 94, 2016.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5**. 5. ed. Washington, 2013.
- AMORIM, T. et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**, v. 5, n.4, p. 457-462, 2005.
- _____. **Estudo de bases moleculares de Fenilcetonúria no Nordeste do Brasil**. 2010. 112 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia e Medicina Investigativa) – Fundação Gonçalo Moniz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.
- _____. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. **Revista Paulista de Pediatria**, v.29, n.4, 2011.
- ANGLIN, R. E. et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. **The Journal of Vlinical Psychiatry**, v. 73, n. 4, p. 506-512, 2012.
- ARAÚJO, Alexandra P. D. Q. C. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 6, p. 285-289, 2004.
- ARENS et al. Recurrent apparent life-threatening events during infancy: a manifestation of inborn errors of metabolism, *Journal of Pediatric*, v. 3, p. 451-453, 1993.
- ASATO MR, DOSS JL, PLIOPLYS. Clinic-friendly screening for cognitive and mental health problems in school-aged youth with epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 48, p.97-102, 2015.
- AZEVEDO, E.S. et al. Spread and Diversity of Human Populations in Bahia, Brazil. **Human Biology**, v. 54, p.329-341, 1982.
- _____. Mating types in a mixed and multicultural population of Salvador, Brazil. **Brazil Journal Genetics**, v.3, p.487-496, 1986.
- BATTAGLIA; CAREY. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v. 15, p. 3-14, 2003.
- BAILEY, A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. **Psychological Medicine**, v. 25, n. 1, p. 63-77, 1995.
- BEAUDET, A. L. et al. Variations in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency. *The Journal of Pediatrics*, v. 86, n. 3, p. 388-394, 1975.

- BITTLES, A. Consanguinity in Context. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 86, n. 3, p. 438, 2013.
- BONNOT, O.; COHEN, D. Psychiatric and cognitive signs associated with inborn errors of metabolism. **Revue Neurologique**, v. 167, n. 12, p. 881-885, 2011.
- BRASIL. **Lei n. 9394, de 20 de dez. de 1996**. Lei de Diretrizes e Bases da Educação, Brasília, DF, dez 1996.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fenilcetonuria-pku>. Acesso em: 28 junho de 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL. Como calcular a renda per capita familiar? Disponível em: <http://mds.gov.br/assistencia-social-suas/beneficios-sociais/bpc/como-calculer-a-renda-per-capita-familiar>. Acesso em: 01 janeiro de 2016.
- BREIGEIRON, M.K; et al. Sinais e sintomas na Doença de Gaucher: diagnósticos de enfermagem prioritários. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, p.104-110, 2018.
- BUFFINGTON, C. A. T., BLAISDELL, J. L., BINNS, S. P., WOODWORTH, B. E. Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. **The Journal of Urology**, Baltimore, v. 155, p. 1801-1804, 1996.
- CAMPISTOL, J. et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. **Developmental Medicine e Child Neurology**, p.842-7, 2016.
- CARTER, M.T.; SCHERER, S.W. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. **Clinic Genetic**, v. 83, p. 399–407, 2013.
- CARVALHO FILHO, Filho, Eurico T. de. Erros Inatos do Metabolismo. **Revista Brasileira de Medicina**, n. 3, p. 1-5, 2014.
- CARVALHO, R.A. **Avaliação do método de sequenciamento de nova geração no diagnóstico genético de neoplasia endócrina múltipla tipo 1**. 2016. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders-autism and developmental disabilities monitoring network, United States. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 58, p. 1–20, 2014, 2014.
- COCHRANE, N. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas**, [s.l.], 2013.
- CONSOLI, Angèle et al. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case–control study. **Schizophrenia Research**, v. 137, n. 1-3, p. 151-158, 2012.
- COSTA-MOTTA, et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. **Human Hereditary**, v. 77, n 1-4, 2014

COULTER, Michael E. et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 9, p. 770-776, 2011.

CHRISTENSEN, D.L; et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States. **MMWR Surveill Summ**, v. 65, p. 1-23, 2016.

DANION, C. et al. **Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte**. EMC-Psychiatrie, 37-297-A-10, 2007.

DECOUFLÉ, P.; BOYLE, C. A.; PAULOZZI, L. J.; LARY, J. M. Increased risk for developmental disabilities in children who have major birth defects: a population-based study. **Pediatrics**, v.108, p.728-34, 2001.

DEMILY, Caroline; SEDEL, Frédéric. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. **Annals of General Psychiatry**, 13-27, 2014.

DRACHLER, M.L.; MARSHALL, T.; CARVALHO-LEITE, J.C. A continuous-scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. **Paediatric Perinatal Epidemiology**, v.21, p. 138-53, 2007.

DREWS, C.D.; MURPHY, C.C.; YEARGIN-ALLSOPP, M.; DECOUFLÉ, P. The relationship between idiopathic mental retardation and maternal smoking during pregnancy. **Pediatrics**, v.97, p. 547-53, 1996.

DOS SANTOS; DE SIQUEIRA. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **J Bras Psiquiatr**, v. 59, p.238-246, 2010.

EBRAHIMI-FAKHARI et al. Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism, v. 139, p. 317-37, 2016.

EL HUSNY, Antonette S.; FERNANDES-CALDATO, Milena C. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 2, p. 41-45, 2006.

ESTROV et al. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. **Rev. Psiquiatr. Clínica**. v.31, 2000.

EUN, So-Hee; HAHN, Si H. Metabolic evaluation of children with global developmental delay. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 58, n. 4, p. 117-122, 2015.

FEZERA, G. F. et al. Perinatal features of children with autism spectrum disorder. **Revista Paulista Pediatria**, v. 35, p.130-135, 2017.

FONTES, A.M. **Consanguinidade e Nível Socioeconômico na Investigação da Deficiência Intelectual em Monte Santo-Bahia**. 2016. 115 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

FONSECA, Luiz Fernando; PIANETTI, Geraldo; XAVIER, Christovão C. **Compêndio de neurologia infantil**. 2. ed., 2011.

- FRYE, Richard E. et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 3, p. 369-381, 2013.
- FUMERO, Roberto A. Enfermedades heredometabólicas y embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, v. 29, n. 2, 2003.
- GARCIA-CAZORLA, Angels et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 32, n. 5, p. 597-608, 2009.
- GIUGLIANI, Roberto. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. **Pediatria Moderna**, v. 23, n. 1, p. 29-38, 1988.
- GUITART-FELIUBADALÓ et al. Chromosomal causes that produce mental retardation: Chromosome disorders that can be diagnosed in the patient. **Rev neurol**, v. 42, p.21-26, 2006.
- HALLMAYER, Joachin et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1095-1102, 2011.
- HOLLAK CEM, VAN WEELY S, VAN OERS MHJ, AERTS JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. **J Clin Invest.**, 93:1288-1292, 1994.
- HOPE, S. et al. The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway. **European Journal of Neurology**, v. 23, n. S1, p. 36-44, 2016.
- HOROVITZ, Dafne D.; LLERENA Jr., Juan C.; DE MATTOS, Ruben A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, 2005.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2009**. Rio de Janeiro, 2010.
- _____. **Pesquisa Nacional de Saúde: Ciclos de Vida 2013**. Rio de Janeiro, 2015.
- IOSSIFOV, Ivan et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. **Nature**, v. 515, p. 216-221, 2014.
- ISADA, N.B. et al . TORCH infections: Diagnosis in the molecular age. **Journal Reproduction Medic**, v. 37, p.499-502, 1992.
- JALAN, Anil B. Treatment of inborn errors of metabolism. **Molecular Cytogenetics**, v. 7, suppl. 1 (Proceedings of the International Conference on Human), p. I42, 2014.
- JAIN, Gaurav et al. Schizoaffective disorder with missed diagnosis of acute porphyria: a case report and overview. **The Prime Care Companion for CNS Disorders**, v. 13, n. 6, 2011.
- JACQUEMONT, S. et al. A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders. **American Journal of Human Genetics**, v. 6, p. 415-25, 2014.

JARDIM, Laura B.; ASHTON-PROLLA, Patrícia. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo. **Jornal de Pediatria**, v. 72, n. 2, p. 63-70, 1996.

JOHNSTONE, E. C. et al. Phenomenology of organic and functional psychoses and the overlap between them. **The British Journal of Psychiatry**, v. 153, n. 6, p. 770-776, 1988.

KAYSER, Michael A. Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 15, p. 127-131, 2008.

KAHLER, Stephen G.; FAHEY, Michael C. Metabolic disorders and mental retardation. **American Journal of Medical Genetics: Seminars in Medical Genetics**, v. 117C, n. 1, p. 31-41, 2003.

KARNEBEEK, Clara D. M. van; STOCKLER-IPSIROGLU, Sylvia. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: the Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. **Paediatrics & Child Health**, v. 19, n. 9, p. 469-471, 2014.

KIM, Young Shin et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, p. 904-912, 2011.

KLÜNEMANN, Hans-Hermann; SANTOSH, Paramala; SEDEL, Frédéric. Treatable metabolic psychoses that go undetected: what Niemann-Pick type C can teach us. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 16, n. 3, p. 162-169, 2012.

KRESSE, H. et al. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. **Methods of Enzymology**, v. 83, p. 559, 1982.

KRIEGER, H. et al. Racial admixture in north-eastern Brazil. **Annals of Human Genetics**, London, v.29, p.113-25, 1965.

LEE, E. Y., KIM, S. H., WHANG, S. K., KWANG, K. Y., YANG, J. O., HONG, S. Y. Isolation, identification and quantitation of urinary glycosaminoglycans. **American Journal of Nephrology, Basel**, v. 23, n. 3, p. 152-157, 2003.

LION-FRANÇOIS, Laurence et al. High frequency of creatine deficiency syndromes in patients with unexplained mental retardation. **Neurology**, v. 67, p. 1713-1714, 2006.

MACHADO TM, BOMFIM TF, SOUZA LV, SOARES N, SANTOS FL, ACOSTA AX, ABE-SANDES K. Types of Marriages, Population Structure and Genetic Disease. **J. Biosoc Sci.** 2012 Oct 25:1-10.

MALTA, D.C. et al. Prevalência autorreferida de deficiência no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Ciência saúde coletiva**, vol.21, n.10, p.3253-3264, 2016.

MAK, Chloe M. et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 50, n. 6, p. 142-162, 2013.

MARTINS, A.M. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. **Revista Paulista de Medicina**, v. 117, n. 6, p. 251-65, 1999.

_____. **Erros inatos do metabolismo**: abordagem clínica. São Paulo: 2003.

MASRI, A.; HANAN, H. B.; KHREISAT, A. Profile of developmental delay in children under five years of age in a highly consanguineous community: a hospital-based study. *Jordan. Brain & Development*, v. 33, p.810–815, 2011.

MAHER, G.M. et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2018.

MANZI, B.; LOIZZO, A.L.; GIANA, G.; CURATOLO, P. Autism and metabolic diseases. *Journal Children Neurologic*, v. 23, p. 307–14, 2008.

MANZOLI, G. N. et al. **Bases Moleculares da Surdez Hereditária Não-Sindrômica em Monte Santo-Ba 2010**. 111 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Medicina Investigativa) – Fundação Gonçalo Moniz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.

MICHELSON, D. J. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. *Neurology*, v. 77, n. 17, p. 1629-1635, 2011.

MISHRA, et al. Adult onset niemann-pick type c disease: two different presentations. *Neurol India*. v. 5, p. 1044-7, 2016.

MOESCHLER, J.B.; SHEVELL, M. American Academy of Pediatrics (APA) - Committee on Genetics. *Pediatrics*, v. 134, p.903-18, 2014.

MOORHEAD, P.S. et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Experimental Cell Research*, v.20, p.613-616, 1960.

ORIOLO, I. M.; CASTILLA, E. E.; CARVALHO, W. P. Inbreeding in a South-American newborn series. *Acta Anthropology*, v. 6, p. 45-55, 1982.

PARRA, F.C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, v.100, p.177-82, 2003.

PEREIRA, Maria Alice O. et al. Saúde mental no Programa de Saúde da Família: conceitos dos agentes comunitários sobre o transtorno mental. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 41, n. 4, p. 567-572, 2007.

PERMODA-OSIP et al. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition. *Front Behav Neurosci*, v. 8, p. 343, 2014.

RONALD, A.; HOEKSTRA, R. A. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, v.156, p. 255-74, 2011.

ROSSIGNOL, Daniel; FRYE, Richard E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 17, p. 290-314, 2012.

RYAN, Monique M. et al. Homocystinuria presenting as psychosis in na adolescent. *Journal of Child Neurology*, v. 17, n. 11, p. 859-860, 2002.

RYU, Ju Seok et al. Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). **Journal of Child Neurology**, v. 24, n. 10, p. 1307-1309, 2009.

SADOCK Benjamin J.; SADOCK, Virginia A. **Compêndio de psiquiatria**. 9. ed., 2007.

SANSEVERINO, M.T.V; WAJNER, M.; GIUGLIANI, R. Aplicação de um protocolo clínico-laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças gravemente enfermas. **Journal of Pediatrics**, v. 76, n. 5, p. 375-82, 2000.

SANCHEZ, O.; ESCOBAR, J. I.; YUNIS, J. J.. A simple G-banding technique. **Lancet**, v.2, p.269, 1973.

SANDIN, S. et al. The familial risk of autism. **JAMA**, v. 311, p. 1770-7, 2014.

SAYSON, B. et al. Retrospective analysis supports algorithm as efficient diagnostic approach to treatable intellectual developmental disabilities. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 115, p. 1–9, 2015.

SCHWARTZMAN, J.S.; LEDERMAN, V.R.G. Deficiência intelectual: causas e importância do diagnóstico e intervenção precoces. **Ciência da Informação/Inclusão Social.**, v.10, n.2, p.17-27, 2017.

SEMPERE, Angela et al. Study of inborn errors of metabolism in urine from patients with unexplained mental retardation. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 33, n. 1, p. 1-7, 2010.

SAUDUBRAY, J-M.; SEDEL, F.; WALTER, J.H. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 29, p. 261-274, 2006.

SAUDUBRAY et al. **Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment**. 5. ed. Springer, 2012.

SCHAEFER, G. B.; MENDELSON, N. J. Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. **Genet Med**, v. 15, p. 399-407, 2013.

SCHIFF, Manuel et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. e21932, 2011.

SEDEL, F. et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescent and adults. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 30, n. 5, p. 631-641, 2007.

SEMPERE, A. et al. Study of inborn errors of metabolism in urine from patients with unexplained mental retardation. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 33, p. 1–7, 2010.

SILVA, Micheline; MULICK, James A. Transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 29, n. 1, p. 116-131, 2009.

STEINER, Carlos Eduardo et al. Genotype and natural history in unrelated individual with phenylketonuria and autistic behavior. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 2, p. 202-205, 2007.

SEWELL A. An improved thin-layer chromatographic method for urinary oligosaccharide screening. *Clinical Chemistry*. v. 92, p. 411-414, 1979.

SWEETMANN L. Organic acid analysis. In: Hommes FA, editor. **Techniques in diagnostic human biochemical genetics**. A laboratory 55annual. 1st ed. New York: Wiley-Liss; 1995. P. 143-76

SHIPCHANDLER, M. T.; MOORE, E. G. Rapid, fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbott Imx analyzer. **Clinical Chemistry**, v. 41, p. 991-4, 1995.

SOUZA, C. F. M.; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência saúde coletiva**, v.7, n.1, p.129-137, 2002.

WENDY, L.; STONE, L. T. **O impacto do autismo no desenvolvimento infantil**. Vanderbilt Centre for Child Development, 2005.

WOLFENDEN, C.; WITTKOWSKI, A.; HARE, D. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, p. 3620-3633, 2017.

TAMANAHANA, Ana C.; PERISSINOTO, Jacy; CHIARI, Brasília M. Uma breve revisão histórica sobre a construção dos conceitos do autismo infantil e da síndrome de Asperger. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 13, n. 3, p. 296-299, 2008.

TAMMIMIES et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children with Autism Spectrum Disorder, **JAMA**. v. 314, p. 895-903, 2015.

TASSONE, F., PAN, R., AMIRI, K., TAYLOR, A.K., HAGERMAN, P. J., 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. **Journal of Molecular Diagnostics**: 10, 1, 2008.

THURM, Audrey et al. Creatine transporter deficiency: screening of males characterization of a case. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 37, n. 4, p. 322-326, 2016.

TISHLER, P. V. et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. **The American Journal of Psychiatry**, v. 142, n. 12, p. 1430-1436, 1985.

TOMA, I. De et al. Where environment meets cognition: a focus on two developmental intellectual disability disorders. **Neural Plasticity**, v. 2016, p. 1-20, 2016.

TOPCU, Meral; YALNIZOĞLU, Dilek. Developmental abnormalities and mental retardation: diagnostic strategy. **Handbook of Clinical Neurology**, n. 111, p. 211-217, 2013.

TORIELLO, H.V. et al. Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan. **Autism and Genetics**, 2016.

TOUATI, G. et al. Metabolic emergencies: late acute neurologic and psychiatric presentation. **Archives de Pédiatrie**, v. 10, suppl. 1, p. 42s-46s, 2003.

TUCHMAN, Roberto. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. **Current Opinion in Neurology**, v. 26, n. 2, p. 214-218, 2013.

VENTURIERI, C. et al. Saúde Mental e Desenvolvimento Neuropsicomotor na Infância. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental**, v.6, n.13, p.180-181, 2014.

VERVERI, Athina et al. Clinical and laboratory data in a sample of Greek children with autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, n. 7, p. 1470-1476, 2011.

VIÑAS-JORNET et al. High Incidence of Copy Number Variants in Adults with Intellectual Disability and Co-morbid Psychiatric Disorders. **Behavior Genetics**, v. 48, p. 323–336, 2018.

XU, G. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. **Journal of the American Medical Association (JAMA) Pediatrics**, v. 319, n.1, p.81-82, 2018.

ZAFEIRIOU, D. I.; VERVERI, A.; VARGIAMI, E. Childhood autism and associated comorbidities. **Brain & Development**, v. 29, p. 257-72, 2007.

ZECAVATI, N.; SPENCE, S. J. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 9, p. 129–36, 2009.

Anexo A - Parecer CEP 1

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CENSO "GENÉTICA NO SERTÃO": EPIDEMIOLOGIA CLÁSSICA E MOLECULAR DE DOENÇAS GENÉTICAS NO MUNICÍPIO DE MONTE SANTO-BA.

Pesquisador: Angelina Xavier Acozia

Área Temática: Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 2

CAAE: 17885313.1.1001.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 379.010

Data da Relatoria: 09/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional descritivo e analítico, realizado em corte transversal, que será constituído em duas etapas: primeiro será elaborado um censo populacional para a determinação da prevalência de patologia genéticas, e numa

segunda etapa, será realizada um amostragem randomizada desta população, para elaboração de estudos de caso-controle para validação do questionário aplicado e análise dos

fatores de risco genéticos e ambientais envolvidos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver e validar um questionário capaz de identificar doenças genéticas no contexto da Estratégia de Saúde da Família.

Objetivo Secundário:

Realizar a busca ativa de casos suspeitos, determinar a prevalência de surdez congênita, deficiência mental, câncer e outras doenças de provável etiologia genética, e sua distribuição geográfica em Monte Santo-BA.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Protocolo: 379.010

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos aos sujeitos da pesquisa.

Um completo programa de genética médica foi estabelecido em Monte Santo, um município do Interior do estado da Bahia, que apresenta alta prevalência de diversas doenças genéticas autossômicas recessivas, incluindo a surdez hereditária não síndrômica (SHNS), fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy). Educação em saúde, aconselhamento genético e tratamento são fornecidos localmente ou na capital do Estado, em colaboração com o Hospital Universitário

da Universidade Federal da Bahia. Um programa inédito de triagem neonatal para MPSVI também foi estabelecido no município, onde a prevalência da doença é a maior do mundo (ACOSTA, ABÊ-SANDES, GIUGLIANI e BITTLES, 2013).

Introdução:

Tamanho da Amostra no Brasil: 15.600

Benefícios:

Determinação da confiabilidade, sensibilidade e especificidade de um instrumento de coleta de informações com uso destinado aos ACS para identificação de doenças genéticas; Conhecimento da prevalência de surdez congênita, deficiência mental, câncer e outras doenças de provável etiologia genética, e o mapeamento das condições de saúde por seguimentos, áreas, micro-áreas de saúde do município de Monte Santo-BA;

Estimativa da prevalência de mutações genéticas ou fatores não genéticos causadores ou de risco para as doenças identificadas e seu mapeamento por seguimentos, áreas, micro-áreas de saúde do município de Monte Santo-BA; Conhecimentos das mutações genéticas ou fatores de risco ambientais associadas ao aumento do risco de câncer e identificação de grupos ou áreas de risco.

Estimativa da contribuição das populações ancestrais africana, europeia e ameríndia e a identificação de grupos étnico-geográficos de risco para doenças genéticas investigadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 379.010

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

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

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

SALVADOR, 30 de Agosto de 2013

Assinador por:
 Roberto José da Silva Badaró
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Anexo B - Parecer CEP 2

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil

Pesquisador: Angelina Xavier Acosta

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 44708615.1.1001.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.410.934

Apresentação do Projeto:

As hiperfenilalaninemias (HPA), em especial, a Fenilcetonúria (PKU) estão entre os erros inatos do metabolismo (EIM) mais bem estudados, por fazerem parte de programas de triagem neonatal em todo o mundo. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) garante o rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento desta condição em todo o país, através dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal

(SRTN). Apesar do PNTN do estado da Bahia oferecer o diagnóstico bioquímico de PKU, a maioria das quantificações para acompanhamento dos níveis de fenilalanina e tirosina é encaminhada para as regiões sul e sudeste do país, realidade também observada nos outros SRTNs da região norte-nordeste. Além disso, a investigação molecular, através da detecção de mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH) não está prevista,

e existem poucos dados a este respeito na região norte (N) e nordeste (NE) do Brasil. Ademais, como o tratamento clássico para essa doença é baseada na dietaoterapia que é complexa e de longa duração, a adesão ao tratamento torna-se mais difícil principalmente a partir da idade escolar. Sendo, assim, outras opções terapêuticas que também controlam os níveis de fenilalanina estão sendo sugeridas como a administração oral de tetrahidrobiopterina (BH4). A responsividade

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.034

a este tipo de tratamento parece ser multifatorial, sendo o genótipo um dos seus fatores determinantes. Ademais, como a principal sintomatologia dos pacientes com PKU não tratados é a deficiência intelectual (DI), assim como transtornos do espectro autista (TEA), triagens desse EIM em indivíduos com DI e TEA tomam-se a primeira etapa de investigação de desordens bioquímicas neste grupo de pacientes. Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo implantar um centro especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA, no âmbito do SUS nas regiões N e NE, permitindo caracterizar os pacientes com HPA, quanto aos seus aspectos clínicos, demográficos, epidemiológicos, moleculares e de responsividade ao BH4; além de reavaliar pacientes com DI que não realizaram a triagem neonatal e podem estar diagnosticados erroneamente. Além disso, alguns trabalhos relataram que Transtornos do Espectro Autista (TEA) também foram associados ao PKU. Participarão do estudo pacientes com diagnóstico confirmado de PKU provenientes da região Norte e Nordeste para a caracterização genotípica e avaliação da responsividade ao BH4. Além disso, serão selecionados pacientes com DI e TEA de alguns centros de Salvador-BA para avaliação de aminoacidopatias. O estabelecimento desta Rede envolvendo as regiões Norte e NE permitirá o acesso à investigação/acompanhamento de alta tecnologia de pacientes com HPA no SUS dessas regiões. Além disso, será possível estimar a frequência de HPA como causa de DI não diagnosticado e TEA, o que permitirá um estabelecimento de políticas específicas, visando não só a atenção adequada a esse grupo da população e às suas famílias, mas também o desenvolvimento de programas de prevenção garantindo atendimento adequado na área da genética clínica para a população geral. Por isso, a implantação de um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento em HPA será de fundamental importância para atender a demanda dessa população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Implantar um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento das HPA no âmbito do SUS nas regiões NO e NE.

Objetivo Secundário:

- Determinar o perfil clínico e epidemiológico das HPA na população estudada;- Detectar mutações no gene da PAH em indivíduos com diagnóstico

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1ª Andar
 Bairro: Canaleta CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.934

de HPA;

- Descrever a distribuição das mutações do gene da PAH nas regiões norte/nordeste brasileiras;
- Propor painel de mutações mais comuns em cada estado do nordeste e alguns estados do norte do Brasil, para avaliação individualizada;
- Definir as bases moleculares responsáveis pela HPA, disponibilizando técnicas de biologia molecular para os indivíduos procedentes dos estados das regiões NO e NE do Brasil;
- Identificar mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator tetrahidrobiopterina (BH4);
- Testar a resposta bioquímica ao BH4 nos pacientes com mutações potencialmente responsivas a este fármaco;
- Comparar o nível de funcionamento intelectual e cognitivo de pacientes responsivos ao BH4 com grupo de pacientes com intervenção dietética apenas;
- Investigar HPA em pacientes com DI e TEA, atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina;
- Disponibilizar a cromatografia de aminoácidos por HPLC para os pacientes com DI e TEA cuja triagem para HPA tenha sido negativa, disponibilizando exame laboratorial de forma criteriosa e eficiente para diagnóstico de EIM atendendo à demanda dessas regiões que não dispõem dessa tecnologia no âmbito SUS, minimizando as desigualdades nacionais;
- Disponibilizar laboratórios equipados para pesquisas, auxiliando em projetos de pós-graduação, doutorados e mestrados, e graduação, iniciação científica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como o projeto possui duas linhas diferentes de pesquisa. Para os participantes da pesquisa que forem incluídos na linha de DI e TEA; e também para os participantes com PKU os riscos estão associados com a coleta de sangue que incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos. Somente os pacientes com PKU que participarem da avaliação de resposta ao BH4 podem ocorrer efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados.

Benefícios:

Para os participantes da pesquisa diagnosticados com PKU será possível implantar a nível SUS a identificação de mutações potencialmente responsivas ao tratamento com o cofator

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.934

tetrahidrobiopterina (BH4); além de ser possível para estes pacientes responsivos a este tipo de tratamento propor este protocolo no âmbito SUS, especialmente para aqueles pacientes com graves dificuldades em seguir a dietoterapia padrão. Já para os pacientes com DI e TEA será possível determinar a etiologia destas doenças, o que poderá beneficiar, e muito, o participante da pesquisa já que para as hiperfenilalaninemias existem tratamentos disponíveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE e Termo de Assentimento adequados.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do protocolo e do TCLE e do Termo de Assentimento postados posteriormente pelo Pesquisador, o CEP foi favorável a aprovação do protocolo.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante 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.

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.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES**



Continuação do Parecer: 1.410.924

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

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

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TCLE PKU.doc	12/08/2015 15:03:01		Postado
Outros	Termo de Assentimento Para Menores.doc	12/08/2015 15:02:42		Postado
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_482460.pdf	04/05/2015 12:56:29		Aceito
Outros	Equipe 2.jpg	04/05/2015 12:55:52		Aceito
Outros	Equipe.pdf	04/05/2015 12:54:58		Aceito
Outros	Carta Encaminhamento ao CEP.pdf	04/05/2015 12:54:21		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Serviço de Genética.pdf	04/05/2015 12:53:54		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência FMU.pdf	04/05/2015 12:53:38		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Ceará.pdf	04/05/2015 12:53:24		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência APAE.pdf	04/05/2015 12:53:10		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Anuência Bahiana.pdf	04/05/2015 12:52:59		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	04/05/2015 12:51:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE PKU.pdf	25/03/2015 10:30:19		Aceito

Endereço: Rua Augusto Lima, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.410.934

Justificativa de Ausência	TCLE PKU.pdf	25/03/2015 10:30:19		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CNPq Doenças Raras Angelina Xavier.pdf	25/03/2015 09:25:24		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 16 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
 REGINA SANTOS
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

Apêndice B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido projeto 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
COLETA MATERIAL BIOLÓGICO**

Nome do projeto: “CENSO "GENÉTICA NO SERTÃO": EPIDEMIOLOGIA CLÁSSICA E MOLECULAR DE DOENÇAS GENÉTICAS NO MUNICÍPIO DE MONTE SANTO-BA.”

Pesquisador Responsável:

Dra Angelina Xavier Acosta
Professora Adjunta da FMB/UFBA
Chefe do Serviço de Genética Médica do HUPES/UFBA

Instituições Envolvidas:

Laboratório de Genética Médica HUPES/UFBA
Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular- LABIMUNO/ICS/UFBA
Departamento de Ciências da Vida – DCV/UNEB
Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE/Salvador

Em caso de dúvida entrar contato com o pesquisador responsável:

E-mail: axacosta@hotmail.com
Telefones: (71) 3283 8109/ (71) 3176 2246

Contato e/ou denúncias ao Comitê de Ética em Pesquisa:**CEP HUPES**

Hospital Universitário Prof. Edgar Santos
Av Augusto Viana, s/n, Canela
Telefone: (71) 3283 8043

Propósito e Revisão Geral

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um projeto de pesquisa que irá estudar – analisar, pesquisar – doenças genéticas no município de Monte Santo. Este município está localizado no chamado polígono da seca (IBGE-2003) e possui uma população de aproximadamente 53.429 habitantes. Desde o ano de 2006, inúmeros estudos têm sido realizados no município, evidenciando a presença de variadas condições clínicas de etiologia genética que incluem surdez congênita, câncer, deficiência mental, distúrbios metabólicos, anomalias congênitas e outras síndromes genéticas. Neste estudo, pretende-se através da estratégia de saúde da família, realizar um censo com todas as famílias cadastradas no município, objetivando identificar doenças genéticas, como se distribuem e quais os

elementos determinantes, ambientais ou moleculares, utilizando-se para isso de ferramentas de epidemiologia molecular para a elaboração de políticas de saúde pública no município.

Além disso, será analisado o material genético somente das pessoas afetadas por alguma dessas doenças citadas acima, com a finalidade de diagnóstico. O material genético é composto pelo DNA, que é responsável por determinar a vida e funcionamento das células (menor unidade do corpo humano) e é passado de pais para filhos. Algumas alterações no DNA podem ocasionar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental, malformações ao nascimento, surdez, retardo de crescimento, regressão neurológica, convulsões, hipotonia, dismorfias, câncer, dentre outros. O estudo do DNA também pode informar qual a ancestralidade da pessoa (origem da pessoa). Isso também será feito neste estudo para sabermos se a ancestralidade pode ser considerada um outro fator de risco para doenças genéticas em Monte Santo.

A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resoluções no. 196/96, 340/04 e 347/05 do Conselho Nacional de Saúde.

Você irá compor um grupo de pessoas que, provavelmente, possui alguma doença genética. Caso você concorde em participar desta pesquisa irá responder um questionário para coleta de dados pessoais e informações sobre o histórico pessoal e familiar e, além disto, será realizada a coleta de sangue em quantidade correspondente a uma colher de sopa cheia, utilizando material apropriado (tubos e agulhas estéreis e descartáveis). Essa coleta poderá provocar desconforto temporário causado pela picada de agulha, queimor, e, muito raramente, hematoma (roxidão) e infecção. A participação no estudo também autoriza que as amostras coletadas sejam armazenadas. Entretanto, para o caso de ser necessária a utilização da amostra em novos estudos, você será comunicado e será solicitada uma nova autorização, desde que os estudos adicionais sejam também analisados pelo CEP.

O material coletado e o questionário respondido serão processados, analisados e estocados no Laboratório de Genética Médica do HUPES/UFBA. Você terá acesso ao mesmo e também poderá solicitar sua retirada a qualquer tempo, basta que entre em contato com o pesquisador responsável e faça a solicitação.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o(a) pesquisador(a) e o(a) orientador(a) terão conhecimento dos dados, que serão tabulados

sem a identificação do nome. Os dados, quando publicados em meios científicos não mencionarão a identidade dos participantes da pesquisa.

O estudo não desempenhará quaisquer riscos a saúde dos mesmos, todavia a coleta do material biológico, como mencionado, poderá causar leve desconforto. Você será beneficiado participando desta pesquisa, pois esta irá gerar informações sobre doenças genéticas no município de Monte Santo, além de desenvolver e validar um questionário capaz de identificar estas doenças no contexto da Estratégia de Saúde da Família e realizar a busca ativa de casos suspeitos, determinando, assim, a prevalência de surdez congênita, deficiência mental, câncer e outras doenças de provável etiologia genética. Além disso, caso seja diagnosticado alguma das doenças genéticas citadas acima, o paciente será encaminhado para acompanhamento em serviços especializados e a família realizará o aconselhamento genético apropriado com especialistas na área.

Esperamos que este estudo possa contribuir com informações que auxiliem nas medidas de saúde para a diminuição da incidência dessas doenças, através do aconselhamento genético. Você terá a opção de escolher conhecer ou não os resultados dos seus exames e neste caso, a informação será passada em reunião, em data e local combinados após contato telefônico.

Você não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu recebi uma cópia deste documento, e tenho o direito de negar ou desistir de participar deste estudo em qualquer momento. A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA É VOLUNTÁRIA.

Eu _____, R.G. _____,

reafirmando que tenho ciência do acima exposto, concordo em participar desse estudo, estou ciente que tenho:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetido;

2. A liberdade de não querer saber os resultados dos meus exames;
3. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados;
4. A segurança de que, em caso de serem realizados novos estudos, nos quais os dados fornecidos, coletados e obtidos poderão ser utilizados, serei consultado para autorização da utilização do meu material nestes estudos, e somente quando isso não for possível, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para que seja justificada impossibilidade de nova autorização. Contudo, opto pela:

() 1. Necessidade de novo consentimento a cada pesquisa;

() 2. Dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

5. A garantia de livre acesso aos meus exames genéticos e a liberdade de solicitar retirada do meu material do banco de armazenamento a qualquer momento;
6. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade, bem como as informações coletadas somente serão acessíveis aos pesquisadores, não sendo permitido acesso à terceiros.
7. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;
8. A disponibilidade de tratamento médico e indenização que legalmente teria direito, em caso de danos diretamente causados pela pesquisa que os justifique, serão custeados pelos pesquisadores;
9. O conhecimento de que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

_____, _____ de _____ de _____

Participante ou Responsável Legal

Pesquisador Responsável

Testemunha 1: _____

Testemunha 2: _____

Polegar

Apêndice C - Termo de consentimento livre e esclarecido projeto 2**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Título do Estudo: "**Implantação de uma Rede de Investigação das Hiperfenilalaninemias nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil**"

Pesquisador Responsável: **Prof. Dra. Angelina Xavier Acosta**

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

O objetivo principal do estudo é Implantar um centro colaborativo especializado no diagnóstico e acompanhamento das Hiperfenilalaninemias no âmbito do SUS nas regiões NO e NE. As Hiperfenilalaninemias (HPA) são doenças genéticas, pertencentes à um grupo chamado erros inatos do metabolismo, que geram comprometimento das vias de metabolização de pequenas moléculas, provocando normalmente, acúmulo de substratos tóxicos nas células e dano tecidual. As HPA são caracterizadas pelo acúmulo no plasma da fenilalanina (Phe), aminoácido essencial ao corpo humano, provocado na maioria dos casos por distúrbios na hidroxilação desse aminoácido. Segundo o Manual de práticas da Triagem Neonatal na Bahia, níveis plasmáticos de Phe maiores que 3,5mg/dL definem um afetado por HPA. Esse acúmulo prejudica os processos celulares cerebrais essenciais, principalmente mielinização e síntese de proteínas. Somando-se a isto, estão envolvidas ainda na fisiopatologia da doença as consequências da deficiência de produção de neurotransmissores. Devido a esta toxicidade, diversos trabalhos científicos estão

associando o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Deficiência Intelectual (DI) com HPA. Assim sendo, um dos objetivos deste estudo é investigar HPA em indivíduos com DI ou TEA, atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO) da Escola Bahiana de Medicina. Além disso, o estudo propõe também investigar outros erros inatos metabolismo que também foram relatados como causa etiológica para DI ou TEA, são eles: aminoacidopatias, deficiência da biotinidase, ácidos orgânicos, mucopolissacaridoses e defeitos na síntese da creatina. Ademais o projeto também irá investigar alterações moleculares no cromossomo X, através dos testes de X-frágil e MLPA para X. Alterações no cromossomo X são outras doenças genéticas que não pertencem ao grupo de erros inatos do metabolismo, mas que também estão associadas como causa da DI e TEA.

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 2 anos, mas a sua participação no estudo será de um turno para os participantes com DI e/ou TEA atendidos no Serviço de Genética Médica e no Serviço de Psiquiatria Infantil do HUPES e do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Autismo (LABIRINTO).

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 100 indivíduos com diagnóstico de DI e/ou TEA. Os testes bioquímicos e moleculares serão realizados no Serviço de Genética Médica – HUPES/UFBA.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque é responsável pelo indivíduos e/ou indivíduos com diagnóstico confirmado de DI; ou com diagnóstico confirmado de TEA.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados:

- Avaliações clínicas e neuropsicológicas, através de exames clínicos e testes psicológicos;
 - Dosagem de aminoácidos em plasma sanguíneo através da técnica de HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência, dosagem da biotinidase, creatina, estudo molecular para X-frágil e MLPA para X. Dosagens de glicosaminoglicanos em urina. Para a realização destes procedimentos será necessário coletar 10ml de sangue da veia do
-

antebraço e 30 ml de urina (somente os indivíduos com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);

- A determinação dos níveis de Phe para fins de triagem e diagnóstico de indivíduos com DI e TEA será realizada através de análise de gotas de sangue seco por método enzimático. Para a realização deste procedimento será necessário impregnar o papel filtro com gotas de sangue do dedo indicador. Este exame faz parte da rotina das triagens neonatais (somente os indivíduos com diagnóstico confirmado de DI e/ou TEA);

O prazo para entrega do resultado dependerá da quantidade de testes genéticos a serem realizados. Ao final da avaliação será entregue um relatório contendo informações do paciente, material utilizado para análise, testes realizados com as respectivas metodologias utilizadas, resultado dos testes e conclusão diagnóstica. Este relatório conterá as informações necessárias para que você possa receber um aconselhamento genético adequado e obtenha informações sobre possibilidades terapêuticas.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Os riscos estão associados com a coleta de sangue que incluem: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio ou infecções no local de punção podem ocorrer. Cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos.

Benefícios para o participante

Para os indivíduos com DI e TEA será possível determinar a etiologia destas doenças, o que poderá beneficiar, e muito, o participante da pesquisa já que para as hiperfenilalaninemias existem tratamentos disponíveis.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. Se você vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. E caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa haverá ressarcimento em dinheiro, ou mediante depósito em conta-corrente.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei. O material coletado e o questionário respondido serão processados, analisados e estocados no Laboratório de Genética Médica do HUPES/UFBA. Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são:

Pesquisador Responsável:

Dra Angelina Xavier Acosta
Professora Adjunta da FMB/UFBA
Chefe do Serviço de Genética Médica do HUPES/UFBA

Instituições Envolvidas:

Laboratório de Genética Médica HUPES/UFBA
Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular- LABIMUNO/ICS/UFBA
Departamento de Ciências da Vida – DCV/UNEB
Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais – APAE/Salvador

Em caso de dúvida entrar contato com o pesquisador responsável:

E-mail: axacosta@hotmail.com
Telefones: (71) 3283 8109/ (71) 3176 2246

Contato e/ou denúncias ao Comitê de Ética em Pesquisa:**CEP HUPES**

Hospital Universitário Prof. Edgar Santos
Av Augusto Viana, s/n, Canela
Telefone: (71) 3283 8043

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu recebi uma cópia deste documento, e tenho o direito de negar ou desistir de participar deste estudo em qualquer momento. A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA É VOLUNTÁRIA.

Eu _____,

R.G _____, reafirmando que tenho ciência do acima exposto, concordo em participar desse estudo, e estou ciente que tenho:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetido;
2. A liberdade de não querer saber os resultados dos meus exames;
3. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados;
4. A segurança de que, em caso de serem realizados novos estudos, nos quais os dados fornecidos, coletados e obtidos poderão ser utilizados, serei consultado para autorização da utilização do meu material nestes estudos, e somente quando isso não for possível, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá

será contatado para que seja justificada impossibilidade de nova autorização. Contudo, opto pela: ()

1. Necessidade de novo consentimento a cada pesquisa;

() 2. Dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

5. A garantia de livre acesso aos meus exames genéticos e a liberdade de solicitar retirada do meu material do banco de armazenamento a qualquer momento;

6. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com minha privacidade, bem como as informações coletadas somente serão acessíveis aos pesquisadores, não sendo permitido acesso à terceiros.

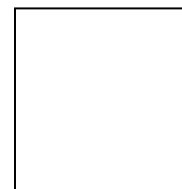
7. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando;

8. A disponibilidade de tratamento médico e indenização que legalmente teria direito, em caso de danos diretamente causados pela pesquisa que os justifique, serão custeados pelos pesquisadores;

9. O conhecimento de que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Participante ou Responsável

Pesquisador Responsável



Polegar direito