



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA
GLEYSCE DA PAZ FERREIRA DA COSTA NETA

**RASTREAMENTO DA DELEÇÃO 22Q11 EM INDIVÍDUOS COM ESPECTRO
PSICÓTICO**

MONOGRAFIA

Campina Grande/PB

2018

ANA CECÍLIA NOVAES DE OLIVEIRA
GLEYSCE DA PAZ FERREIRA DA COSTA NETA

**RASTREAMENTO DA DELEÇÃO 22Q11 EM INDIVÍDUOS COM ESPECTRO
PSICÓTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de graduadas em Medicina.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Co-orientadores: Doutora Vilma Mendoza e
Doutor Edmundo Gaudêncio

Campina Grande/PB

2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

O482r

Oliveira, Ana Cecília Novaes de.

Rastreamento da deleção 22Q11 em indivíduos com Espectro Psicótico / Ana Cecília Novaes de Oliveira, Gleyce da Paz Ferreira da Costa Neta – Campina Grande, 2018.

78f.; il.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dra.

Co-Orientadora: Vilma Mendoza, Dra.

Co-Orientador: Edmundo Gaudêncio, Dr.

1.Síndrome de DiGeorge. 2.Psicoses. I.Costa Neta, Gleyce da Paz Ferreira da. II.Título.



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

As 14h15 horas do dia 27/07/18, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: Restabelecimento da dilatação daq 1 em indivíduos com espasmo pilórico

de autoria dos discentes:

Mica Cecilia Novais de Oliveira
Gleyce da Paz Almeida da Costa Mota

sendo orientado(s) por:

Paula Fossinetti Vasconcelos de Medeiros

e coorientado por:

Vilma Mendonça e Edmundo Gonçalves

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Luciene de Melo Paz
Karynna Magalhães Barros da Nobrega

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Mica Cecilia Novais de Oliveira

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 25 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0 (dez). Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 27, julho, 2018

Orientador

Paula F. V. Medeiros

Titular 1

Luciene de Melo Paz

Titular 2

Karynna Magalhães Barros da Nobrega

Suplente

RESUMO

Pacientes com a microdeleção 22q11.2 apresentam risco elevado para manifestações neuropsiquiátricas, especialmente as psicoses; cerca de 25% a 30% dos indivíduos desenvolvem esquizofrenia; e 0,3% a 2% dos pacientes esquizofrênicos apresentam a deleção 22q11.2. Com o objetivo de investigar a frequência de deleção 22q11 entre pacientes com espectro psicótico atendidos na cidade de Campina Grande, foram selecionados por médico psiquiatra quarenta e um pacientes cuja avaliação clínica comprovou a presença de distúrbios psiquiátricos do espectro psicótico. Foi realizada a investigação da presença de hemizigose da deleção 22q11.2 nesses pacientes selecionados em amostra de sangue através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Foi observada evidência molecular da microdeleção 22q11.2 em 1/41 (2,4%) indivíduos avaliados. Conclui-se assim que a frequência da microdeleção 22q11.2 entre os pacientes com espectro psicótico estudados corroborou com dados da literatura e fortaleceu a relação desta microdeleção nos mecanismos fisiopatológicos intrinsecamente envolvidos no fenótipo psicótico, com destaque para a esquizofrenia. Além disto, por se tratar de uma síndrome de herança autossômica dominante, com possibilidade de 50% de ser transmitida aos descendentes, o diagnóstico possibilita o aconselhamento genético e os cuidados médicos inerentes à síndrome.

Palavras-chave: síndrome de DiGeorge, psicoses.

ABSTRACT

Patients with 22q11.2 microdeletion exhibit high risks of neuro-psychiatric manifestations, especially psychosis; around 25% to 30% of individuals develop schizophrenia; and 0,3% to 2% of schizophrenic patients present de 22q11.2 deletion. With the goal to investigate the frequency of 22q11.2 deletion among patients with psychotic spectrum attended at Campina Grande city, it was selected by psychiatrist forty one patients whose clinical evaluation proved the presence of psychiatric disorder of psychotic spectrum. It was performed the investigation of the hemizigose in critical region of 22 chromosome (22q11.2 deletion) among these selected patients in blood sample via Polymerase Chain Reaction (PCR). It was detected molecular evidence of 22q11.2 microdeletion in 1/41 (2,4%) evaluated individuals. Deduces so that the frequency of 22q11.2 microdeletion among the studied patients with psychotic spectrum corroborated data presented by literature, fortifying the relation of this microdeletion in physiopathologic mechanisms involved in psychotic phenotype, with highlight in schizophrenia. Besides, being a autosomal dominant inheritance syndrome, with 50% possibility of being transmitted to descendant, the diagnosis make possible the genitcal counseling and medical care inherent to the syndrome.

Keywords: DiGeorge syndrome, psychosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagem 1. Curva de crescimento de perímetro cefálico em relação à idade – esquerda - e curva de medidas de mãos (comprimento do dedo médio em relação à idade) – direita	16
Imagem 2. Fluxograma referente à coleta de dados realizada durante o desenvolvimento da pesquisa.	20
Imagem 3: Dados sócio demográficos do paciente no qual foi observado microdeleção 22q11.2.	23
Imagem 4: Resultado da avaliação aplicada no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 (parte 1).	23
Imagem 5: Resultado da avaliação aplicada no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 (parte 2).	24
Imagem 6: Resultado dos exames de imagem realizados no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2.	24
Imagem 7: Resultado dos principais exames laboratoriais realizados no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2.	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 JUSTIFICATIVAS	10
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo geral	12
3.2 Objetivos específicos	12
4 METODOLOGIA	13
4.1 Desenho do Estudo	13
<i>4.1.1 População alvo e local do estudo</i>	13
<i>4.1.2 Critérios de Inclusão</i>	13
<i>4.1.3 Critérios de Exclusão</i>	13
4.2 Coleta e Análise dos Dados	14
5 DESENVOLVIMENTO	18
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
7 CONCLUSÃO	28
8 CRONOGRAMA	30
9 FINANCIAMENTO	30
10 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
10.1 Histórico	31
10.2 Epidemiologia	32
10.3 Genética	33
10.4 Fisiopatogenia	36

10.5 Sinais e sintomas	37
<i>10.5.1 Manifestações sistêmicas</i>	38
<i>10.5.2 Manifestações psiquiátricas</i>	41
10.6 Diagnóstico	43
10.7 Tratamento	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	51
ANEXOS	56

1 INTRODUÇÃO

Rearranjos cromossômicos se constituem como base etiológica de um amplo espectro de anormalidades congênitas relacionadas a déficits intelectuais, dimorfismos estruturais e malformações congênitas, dado que originam deleções e duplicações gênicas abrangentes, resultando em síndromes específicas que se caracterizam por condições clínicas diversas (KHOUZANI et al, 2014). Sabe-se que cerca de 5% dos casos de deficiência intelectual são causadas por microdeleções ou microduplicações (KHOUZANI et al, 2014), e apesar de um grupo de características específicas serem observadas em diversas síndromes cromossômicas, alguns casos de microdeleções/duplicações ainda são sub-diagnosticados devido à grande variedade dos sintomas. É o caso, por exemplo, da síndrome de microdeleção 22q11.2 (SD22q11).

Também conhecida como síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial (Online Mendelian Inheritance in Man #188400 / #192430), a SD22q11 se constitui como desordem genética proveniente de uma microdeleção de aproximadamente 1,5 a 3 megabases (Mb) no braço longo do cromossomo 22 (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014). Segundo Hacıhamdioglu et al (2011), apresenta-se como uma das desordens cromossômicas mais comuns, com uma prevalência estimada de 1 em cada 4.000-6.000 nascidos vivos, e um espectro clínico consideravelmente abrangente, o que torna desafiador o seu correto e precoce diagnóstico.

Existe uma ampla variação fenotípica relacionada à SD22q11, já sendo descritas mais de 180 manifestações clínicas a ela associadas nos mais diversos órgãos corporais, fortalecendo a sua caracterização como anomalia congênita multissistêmica. Não existem achados patognomônicos, uma vez que não há frequência de 100% de nenhuma das apresentações associadas à síndrome, mas há relatos de alterações cardíacas, craniofaciais, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, odontológicas, gastrintestinais, neurológicas, de desenvolvimento psicossocial e de função cognitiva, psiquiátricas, autoimunes, hematológicas, imunológicas, endocrinológicas, vasculares, musculoesqueléticas e geniturinárias (ROSA, 2009). Existe, portanto, a necessidade de um cuidado

multidisciplinar de acordo com a necessidade de cada paciente, permitindo tratamento e seguimento direcionados, bem como adequado aconselhamento genético (LOPES et al, 2014).

Pacientes afetados pela síndrome da microdeleção 22q11.2 apresentam riscos elevados para manifestação de desordens neuropsiquiátricas, especialmente as psicoses, como destaca Orsola Gambini (2016), com uma prevalência estimada de desordens do espectro psicótico em cerca de 20-25% entre adultos (YUEN, 2013). Estudos revelam ainda que 25% a 30% dos indivíduos síndrômicos desenvolvem esquizofrenia ou psicose afetiva, mostrando que a síndrome da microdeleção é uma condição que predispõe patologias psicóticas (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014). Em uma análise reversa, pesquisas envolvendo pacientes esquizofrênicos demonstraram que 0,3% a 2% dos mesmos apresentaram a deleção 22q11.2 (ARMANDO et al, 2017), sugerindo que a região 22q11.2 abriga um ou mais genes que influenciam o processo psicopatológico que culmina na esquizofrenia (DORON et al, 2014).

A SD22q11 fornece ainda um amplo campo de investigações em prol da elucidação das conexões existentes entre material genético, tecido nervoso e comportamento, já que um conjunto de genes codificados na referida região deletada são amplamente expressos no cérebro e afetam a migração neuronal e o desenvolvimento cortical (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014). Nesse sentido, percebe-se a associação dessa síndrome com altas taxas de déficits cognitivos, adaptativos e funcionais; e uma alta porcentagem de morbidades neuropsiquiátricas que não apenas a esquizofrenia, como alterações de ansiedade e humor, desordens de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno desafiador opositivo e desordens do espectro autista (SCHNEIDER et al, 2014).

Observa-se, portanto, um cenário vasto de manifestações clínicas que caracterizam a SD22q11, podendo representar um pleiotropismo, no qual um mesmo evento genético pode resultar em múltiplos efeitos fisiológicos e expressões fenotípicas. É nesse sentido que diversas pesquisas multicêntricas e internacionais organizam investidas metodológicas a fim de traçar correlações mais claras e sólidas referentes à microdeleção e suas consequentes morbidades. Devido à ampla prevalência de desordens do espectro esquizofrênico, a microdeleção

22q11.2 é hoje reconhecida como um modelo genético para a compreensão do desenvolvimento dessa patologia psiquiátrica (SCHNEIDER et al, 2014).

2 JUSTIFICATIVAS

A síndrome da microdeleção 22q11.2 se constitui como desordem genética multissistêmica proveniente de uma microdeleção de aproximadamente 1,5 a 3 megabases (Mb) no braço longo do cromossomo 22 (SCHNEIDER et al, 2016). Essa anomalia cromossômica resulta em uma ampla variação fenotípica, já sendo descritas mais de 180 manifestações clínicas a ela associadas nos mais diversos órgãos corporais, com destaque para alterações cardíacas, craniofaciais, otorrinolaringológicas, imunológicas e neuropsiquiátricas. Em relação a esses últimos, Fénelon et al (2013) ressaltam que crianças afetadas pela SD22q11 exibem um significativo espectro de déficits cognitivos, e uma taxa de 25% a 30% de adultos sindrômicos manifestam esquizofrenia. Os autores ainda complementam que a síndrome de microdeleção 22q11.2 justifica cerca de 1-2% dos casos esporádicos de esquizofrenia, apoiando os dados apresentados por Gothelf et al (2014) e Armando et al (2017), revelando que 0,3% a 2% dos pacientes esquizofrênicos apresentam a deleção 22q11.2.

Em decorrência de seu espectro clínico variado, inclusive interfamiliar, o diagnóstico muitas vezes demora a ser considerado, sendo, no entanto, extremamente importante para adequado seguimento e aconselhamento de pacientes e familiares. Este estudo se propôs a promover a detecção da microdeleção 22q11.2 entre pacientes psicóticos que foram admitidos ou estiverem internados em hospital psiquiátrico. O diagnóstico de um indivíduo afetado pela deleção 22q11.2 implicou na avaliação dismórfica e clínica do mesmo, com posterior seguimento das anormalidades identificadas, bem como aconselhamento genético para o paciente e familiares.

Sabe-se que a síndrome da microdeleção 22q11.2 se constitui como alteração associada a altas taxas de desordens neuropsiquiátricas e déficits cognitivos, revelando um QI (quociente de inteligência) com valores intermediários

(QI variando entre 70 e 84), e cerca de 25% a 33% de indivíduos com esquizofrenia (GOTHELF et al, 2014). Esses dados corroboram as informações reveladas por Jonas, Montojo e Bearden (2014), que ainda acrescentam que a SD22q11 se constitui como um dos maiores fatores de risco até hoje conhecidos para desordens psicóticas.

Essa íntima associação entre esse tipo de rearranjo cromossômico e as alterações psiquiátricas, com destaque para aquelas do espectro psicótico (SCHNEIDER et al, 2016), justifica as diversas investidas multidisciplinares dos profissionais da área da saúde, determinados ao estabelecimento de efetivas relações causais, ampliando a compreensão clínica e fenomenológica das alterações orgânicas e mentais dos pacientes, permitindo assim um manejo mais adequado dos indivíduos afetados por alterações genéticas específicas. Nesse sentido, observa-se a relevância da presente pesquisa, que se comprometeu em auxiliar na determinação de um painel que demonstrou as correlações fenotípicas que envolvem os pacientes com a SD22q11.

Sabe-se também que cerca de 90% dos casos de SD22q11 surgem de mutações de novo, enquanto apenas 10% das ocorrências apresenta um padrão de herança autossômico dominante. Como 15% a 20% das ocorrências são herdadas de um dos genitores, os quais podem apresentar quadro clínico bem mais brando, a confirmação da deleção 22q11.2 em um indivíduo determina risco de 50% para sua prole (LOPES et al, 2014). Observa-se, novamente, a importância da proposta da presente pesquisa, no momento em que objetivou o adequado aconselhamento genético para o paciente e familiares.

Além disso, nos casos familiares, parece haver um predomínio de relatos de herança materna sobre a paterna, em decorrência de fatores socioculturais, já que mulheres com a SD22q11 se reproduzem mais do que homens com a mesma ocorrência. Esse fato revela o forte aspecto social da pesquisa, no momento em que objetivou a maior compreensão da manifestação genética no que se refere aos aspectos sócio-demográficos de cada paciente.

O tratamento pauta-se na investigação de malformações associadas a síndrome de microdeleção 22q11.2, bem como o monitoramento e a prevenção de

complicações secundárias, dado que não há tratamento para a alteração genética e seus consequentes mecanismos fisiopatológicos (LOPES et al, 2014). Existe a necessidade de um cuidado multidisciplinar, envolvendo terapias de suporte e acompanhamento psicopedagógico, dado que pacientes com a SD22q11 são considerados indivíduos em risco, podendo necessitar, ao longo de suas vidas, de um grande número de intervenções médicas e hospitalizações. Dessa forma, a pesquisa se constituiu como forte fator de integração entre as mais diversas áreas da Universidade, pois ao propor o seguimento médico direcionado para as manifestações clínicas da síndrome de microdeleção 22q11.2, quando necessário, associou os variados cuidados médicos em prol do melhor atendimento e acompanhamento do paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre pacientes com espectro psicótico.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência da deleção 22q11.2 no espectro psicótico manifesto nos pacientes;
- Avaliar a idade média dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2;
- Avaliar a distribuição dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2 de acordo com o sexo;
- Determinar a variação do grau de escolaridade dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2;
- Avaliar a manifestação dos aspectos dismórficos nos pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção 22q11.2;

- Determinar a prevalência e a idade de aparecimento das alterações clínicas dos pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção 22q11.2.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Consistiu em um estudo analítico, transversal, no qual foram investigados para a síndrome de microdeleção 22q11.2 os pacientes cuja avaliação clínica comprovou a presença de distúrbios psiquiátricos do espectro psicótico.

4.1.1 População alvo e local do estudo

Os participantes do estudo foram os pacientes do espectro psicótico, independente de sexo, que foram admitidos ou estiveram internados na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia.

4.1.2 Critérios de Inclusão

- Preenchimento dos critérios estabelecidos em um dos quatro grupos diagnósticos abaixo, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5): 297.1: Transtorno delirante; 298.8: Transtorno psicótico breve; 295.40: Transtorno Esquizofreniforme; 295.90: Esquizofrenia;
- Idade entre 18 e 40 anos;
- Até dez anos do início dos primeiros sintomas;
- Ter o termo de compromisso livre e esclarecido acordado e assinado por representante legal, tutor ou curador.

4.1.3 Critérios de Exclusão

- Apresentar outros transtornos mentais e comportamentais definidos segundo os critérios formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5);

- Uso de drogas ilícitas e/ou uso abusivo de álcool, sem que seja possível determinar com precisão que o uso de tais substâncias se deu após a manifestação do transtorno mental;
- Ausência de condições de informações fidedignas e/ou informantes.

4.2 Coleta e Análise dos Dados

Tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro (Anexo A), da Universidade Federal de Campina Grande, a pesquisa teve início de acordo com a metodologia descrita.

Os pacientes admitidos e acolhidos na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia foram abordados por colaboradora do projeto para realização de triagem inicial da população alvo, segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos. Foi estabelecida, assim, uma amostra inicial de indivíduos que, a princípio, estavam aptos a participar da pesquisa e que, portanto, foram direcionados à entrevista psiquiátrica com dois examinadores do projeto, em data pré-estabelecida, para refinar a avaliação dos pacientes e realizar o diagnóstico efetivo da desordem psiquiátrica segundo os critérios estabelecidos DSM-5.

Após a referida entrevista com os examinadores do projeto, tendo sido confirmada a viabilidade dos pacientes inicialmente selecionados, a colaboradora acionou os familiares e/ou responsáveis dos indivíduos inicialmente selecionados a fim de explicar os objetivos e metodologia do projeto, convidando-os a participar do mesmo. Aos que se dispuseram, foi solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e foi aplicado questionário sócio demográfico (Apêndice B).

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada coleta de sangue no ambiente hospitalar onde os pacientes encontravam-se internados, com auxílio da equipe de enfermagem da própria instituição. Uma quantidade referente a 4mL de sangue foi coletado de cada paciente, tendo sido colocada em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para envio via Serviço de Encomenda Expressa Nacional (SEDEX) para o setor de Genética Molecular do laboratório CODON – Biotecnologia, localizado Rua Aimorés, 462/609-

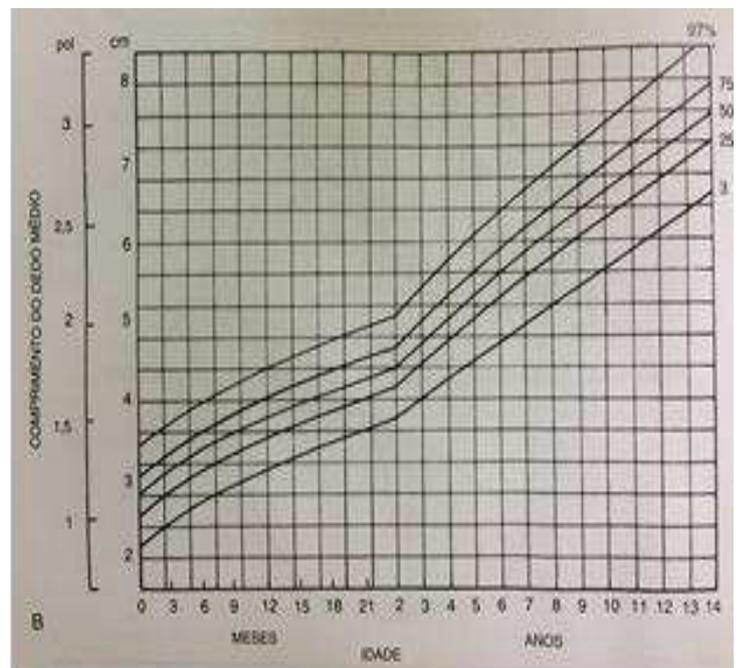
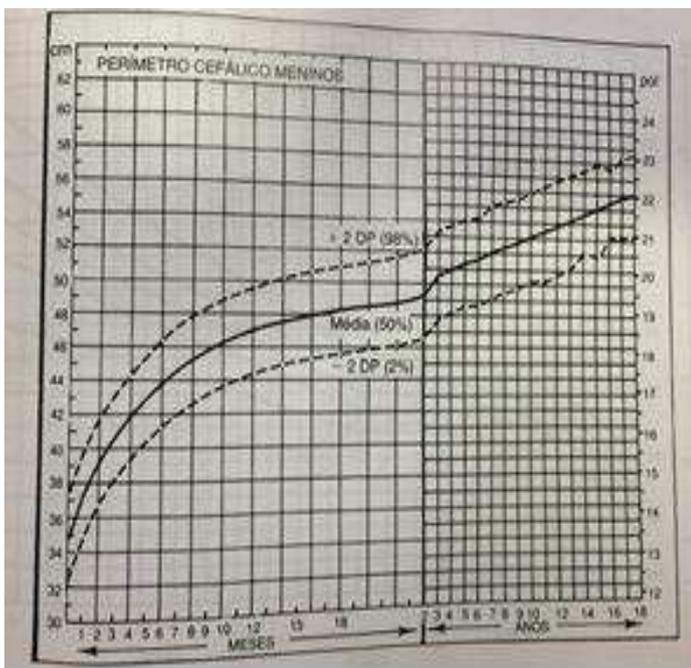
610, Funcionários, Belo Horizonte/MG, sob coordenação de Gabrielle Sousa Vianna. Em cada amostra foi realizado estudo molecular pelo método da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção de hemizigose na região crítica do cromossomo 22 (deleção 22q11.2). A coleta, o envio e a análise do material coletado foram desenvolvidos de forma gratuita para os pacientes e seus familiares e/ou responsáveis.

Posteriormente à liberação dos resultados do exame genético a colaboradora entrou em contato com os pacientes e seus respectivos familiares e/ou responsáveis para informar o resultado, positivo ou negativo, da avaliação realizada. Tendo sido identificada a microdeleção 22q11.2 em um paciente, foi marcada data específica para realização de avaliação clínica do mesmo, por meio da anamnese completa e exame físico específicos, efetivados pela orientadora do projeto no ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC/CAESE), tendo como principais focos de análise as características mais frequentes observadas no fenótipo da SD22q11, segundo dados da literatura, a saber:

- Alterações de Crescimento e desenvolvimento: Atraso no alcance de marcos motores; atraso na emergência da linguagem; baixa estatura.
- Dismorfismos Craniofaciais: Face alongada; área malar deprimida; orelhas com hélix sobredobrada; orelhas com hélix antevertidas; nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas; base nasal larga; hipoplasia da área alar; hipertelorismo ocular; pálpebras “hooded” (dobra da pálpebra fixa sobre a móvel); olhos fundos com fendas palpebrais estreitas; filtro longo; boca pequena; boca formato de carpa; micro/retrognatia; microcefalia (quantificada segundo curva de crescimento de perímetro cefálico extraído de Kenneth (2007) – Imagem 1).
- Alterações do palato: Fenda palatina; úvula bífida; úvula hipoplásica; voz hipernasalda; atraso de linguagem; dificuldades de fonação; regurgitação nasal; refluxo gastroesofágico; dificuldade de alimentação. Caso necessário, o paciente seria encaminhado para avaliação aprofundada de disfunção velofaríngea por otorrinolaringologista/fonoaudiólogo.

- Alterações endocrinológicas: sintomas sugestivos de hipotireoidismo (fadiga, letargia, mialgias e artralhas, intolerância ao frio, rouquidão, aumento de peso, palidez cutânea, pele seca e fria, unhas quebradiças, queda de cabelos, constipação, bradicardia, bulhas hipofonéticas, etc.).
- Alterações imunológicas e hematológicas: História de infecção crônica de vias aéreas superiores e inferiores; história de distúrbios da coagulação.
- Alterações músculoesqueléticas: dedos alongados e afilados (quantificados segundo curva de medidas de mão extraído de Kenneth (2007), conforme imagem 1); escoliose (esta última avaliação auxiliada por meio de radiografia da coluna).

Imagem 1. Curva de crescimento de perímetro cefálico em relação à idade – esquerda - e curva de medidas de mãos (comprimento do dedo médio em relação à idade) – direita.



Fonte: KENNETH (2007)

O referido paciente foi também submetido à avaliação oftalmológica (anamnese, exame funcional da visão, exame ocular com exame de fundo de olho); e cardiológica, com realização de eletrocardiograma e ecocardiograma. Tais

avaliações foram efetivadas por profissionais com ampla experiência nas respectivas áreas e que se disponibilizaram a contribuir com a presente pesquisa, sem cobrança monetária.

De forma a ampliar a avaliação clínica no paciente cujo resultado genético foi positivo, foram também realizados exames complementares, no HUAC e em clínicas e laboratórios privados, a saber:

- Exames laboratoriais: hemograma completo; fosfatase alcalina; cálcio sérico; fósforo sérico; proteínas totais e frações; triglicerídeos; colesterol total e frações; uréia; creatinina; aspartato aminotransferase (AST/TGO); alanina aminotransferase (ALT/TGP); gama GT; hormônio estimulante da tireóide (TSH); T4 livre; paratormônio (PTH); Vitamina D; quantificação da subpopulação linfocitária (CD3, CD4 e CD8); dosagem de imunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM).
- Exames de imagem: radiografia da coluna dorsal e cervical para avaliar anomalias vertebrais e possível escoliose; ultrassonografia de vias urinárias e próstata para avaliação de possíveis anomalias renais; ecocardiograma.

Todos os procedimentos de diagnóstico por imagem, análise laboratorial e consultas médicas acima descritos foram realizados de forma gratuita para o referido paciente e seus familiares. Os mesmos também receberam o aconselhamento genético pertinente à síndrome de microdeleção 22q11.2 em consulta privada com a orientadora do projeto, médica geneticista, no ambulatório de Genética Médica do HUAC/CAESE.

Foi também realizada coleta de sangue da genitora do paciente em questão, seguindo o mesmo protocolo de armazenagem e envio realizado para as amostras dos demais pacientes incluídos nesta pesquisa. O envio foi também realizado via SEDEX para o setor de Genética Molecular do laboratório CODON – Biotecnologia, sendo realizado estudo molecular pelo método PCR para detecção da deleção 22q11.2. A coleta, o envio e a análise do material foram desenvolvidos de forma gratuita para o paciente e sua genitora.

Se necessário, seria oferecido o seguimento conforme a marcação comum de consulta (via Unidade Básica de Saúde da Família ou Secretaria Municipal de

Saúde), por demanda, com o atendimento médico direcionado para as manifestações clínicas da síndrome da microdeleção 22q11.2 para o paciente com resultado genético positivo.

5 DESENVOLVIMENTO

O presente projeto consiste em uma extensão da pesquisa com o mesmo título, iniciada no ano de 2015, na vigência do programa PIBIC 2015/2016, e cujos resultados até então obtidos foram apresentados à Banca de Avaliação responsável, ao final das atividades concernentes àquele ano. No relatório parcial do atual programa PIBIC 2016/2017 foram revelado os resultados adicionais coletados a partir da continuação da aplicação da metodologia traçada, até o mês de fevereiro de 2017 (época da entrega do referido relatório parcial). Abaixo seguem-se o desenvolvimento e, em seguida, os resultados finais referentes aos dois anos de projeto executados a partir da aplicação da metodologia traçada.

Ao longo do desenvolvimento das atividades propostas na metodologia do projeto, durante o processo de aproximação inicial da amostra a orientanda da pesquisa avaliou um total de dois mil duzentos e sessenta e um internos e/ou admitidos na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia, de forma a estabelecer uma triagem segundo os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Formou-se assim um total de cento e setenta pacientes aptos para a entrevista com um dos dois examinadores (psiquiatras) do projeto. No entanto, trinta e um pacientes receberam alta da instituição antes da realização da referida entrevista, resultando em um total de cento e trinta e nove pacientes que foram efetivamente direcionados para entrevista com um dos dois psiquiatras colaboradores desta pesquisa, procedida na própria instituição previamente referida, em data pré-estabelecida.

Cada examinador efetuou sua avaliação segundo métodos e instrumentos de abordagem adquiridos ao longo de suas respectivas experiências profissionais, respeitosamente reconhecidas no contexto de sua especialidade e no âmbito do meio acadêmico. Ao final de cada entrevista, os examinadores objetivavam o resultado de suas análises a partir dos critérios estabelecidos em um dos quatro

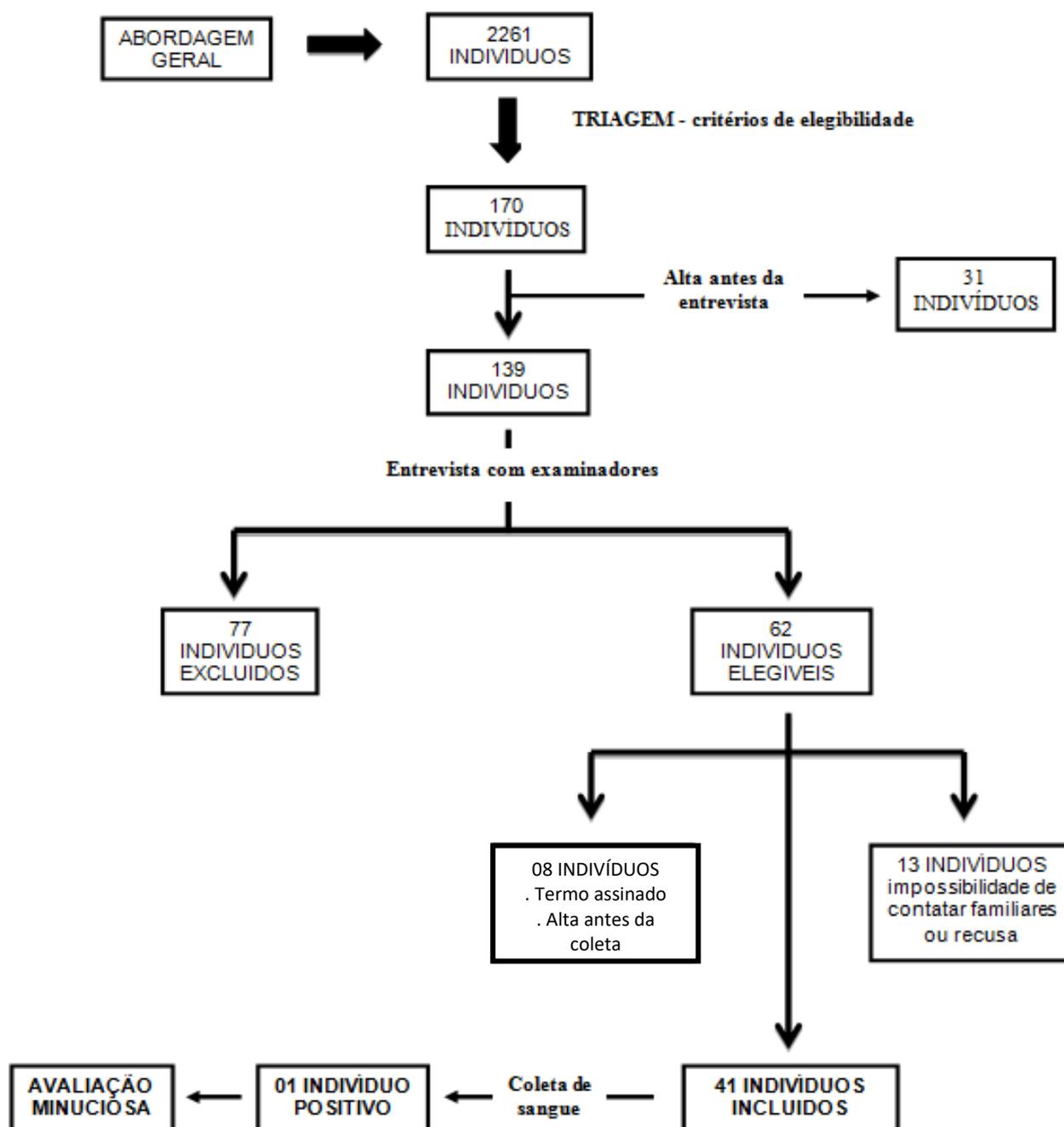
grupos diagnósticos propostos pela pesquisa, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5), a saber: 297.1 (Transtorno delirante); 298.8 (Transtorno psicótico breve); 295.40 (Transtorno Esquizofreniforme); 295.90 (Esquizofrenia). Caso o paciente em questão cumprisse os critérios para um dos quatro grupos acima referidos, o mesmo era efetivamente incluído no painel amostral do projeto, devendo a colaboradora acionar os respectivos familiares e/ou responsáveis a fim de explicar os objetivos e metodologia da pesquisa, convidando-os a participar do mesmo. Efetivava-se, nesse momento, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aplicação do questionário sócio demográfico. A coleta de sangue era realizada em ocasião oportuna, com o auxílio de equipe de enfermagem da própria instituição psiquiátrica.

Dentre os cento e trinta e nove pacientes entrevistados, um valor referente a setenta e sete indivíduos não preencheram os critérios para um dos quatro grupos diagnósticos previamente relatados, sendo, portanto, excluídos da pesquisa. Dos sessenta e dois pacientes incluídos, um número de oito pacientes teve o termo assinado por seus familiares e/ou responsáveis, mas receberam alta antes que a coleta de sangue pudesse ter sido realizada; e em relação a treze indivíduos, não foi possível o contato com os respectivos familiares e/ou responsáveis ou os mesmo se recusaram a participar da pesquisa. Dessa forma, quarenta e um pacientes efetivamente tiveram os critérios de elegibilidade respeitados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado, o questionário sócio demográfico aplicado e a coleta de sangue realizada.

A análise genética das quarenta e uma amostras de sangue coletadas evidenciou um caso positivo para a microdeleção 22q11.2, tendo sido então realizada avaliação clínica, laboratorial e de imagem para o paciente em questão, a partir de uma sequência de avaliação (descrita na metodologia acima) desenvolvida pelos autores. Tal sequência foi elaborada tendo como princípio o rastreio das características e alterações mais frequentes observadas no fenótipo da SD22q11, segundo dados da literatura.

O fluxograma referente à coleta de dados realizada durante todo o desenvolvimento da pesquisa, ao longo dos dois anos de execução encontra-se representado pela Imagem 2.

Imagem 2. Fluxograma referente à coleta de dados realizada durante o desenvolvimento da pesquisa.



Fonte: DADOS DA PESQUISA

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foi observada evidência molecular de hemizigose na região crítica do cromossomo 22 associada à síndrome de microdeleção 22q11.2 em um dos quarenta e um pacientes incluídos neste estudo. Todos os referidos indivíduos preencheram os critérios para um dos quatro grupos diagnósticos propostos pela pesquisa, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5), a saber: 297.1 (Transtorno delirante); 298.8 (Transtorno psicótico breve); 295.40 (Transtorno Esquizofreniforme); 295.90 (Esquizofrenia). Tais grupos diagnósticos compuseram o espectro psicótico considerado pelos autores deste projeto.

Verificou-se, assim, uma frequência de 2,4% da deleção 22q11.2 no espectro psicótico manifesto nos pacientes avaliados. Tendo em vista os apontamentos de Fénelon et al. (2013), que revelam que a síndrome justifica cerca de 1-2% dos casos esporádicos de esquizofrenia; e as informações provenientes de Gothelf et al. (2014) ao constatarem que 0,3% a 2% dos pacientes esquizofrênicos apresentam a deleção 22q11.2, o resultado encontrado por esta pesquisa corrobora a literatura.

O paciente que obteve resultado positivo na avaliação genética possuía uma idade de trinta e dois anos e sete meses. Como não foram encontrados outros pacientes com a síndrome de microdeleção 22q11.2, não foi possível estabelecer uma média de idade dos pacientes afetados. No entanto, a idade apresentada pelo referido indivíduo encontra-se na faixa etária de maior prevalência de alterações do espectro esquizofrênico verificada por Schneider *et al.* (2014) em estudo com 1402 participantes afetados pela microdeleção 22q11.2, com idades variando entre 6 e 68 anos. Em seu estudo, Schneider e colaboradores observaram que a prevalência de alterações do espectro esquizofrênico foi representada por 23,53% dos indivíduos entre 18-25 anos e 41% dos indivíduos entre 26-35 anos. O paciente deste presente estudo apresenta faixa etária condizente com o intervalo compreendido por este último grupo avaliado por Schneider *et al.*, no qual há maior prevalência de alterações do espectro esquizofrênico. Assim, o resultado encontrado por esta pesquisa novamente corrobora a literatura.

Observou-se que o sexo do único paciente afetado pela microdeleção 22q11.2 é masculino, e que, de uma forma geral, houve uma predominância do sexo masculino dentre todos os quarenta e um pacientes avaliados. Esse resultado comprova as observações de publicações como a de Ochoa et al. (2012) referente à prevalência de transtornos psicóticos em homens e mulheres. Destaca-se, no entanto, um possível viés em relação a este dado, uma vez que a referida instituição onde se procedeu as atividades da pesquisa possui um maior número de leitos para homens, o que limita uma avaliação mais precisa desse resultado.

Ainda sobre a distribuição segundo o sexo, é válido destacar que apesar dos transtornos psicóticos na população em geral possuem uma predominância do sexo masculino (OCHOA et al., 2012), Schneider *et al.* (2014) relataram em seu estudo com pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2 um fato interessante e de importante contraste: a predominância masculina nas desordens do espectro psicótico verificada na população em geral não foi observada em pacientes com a SD22q11. Os autores relacionaram tal fato à forte contribuição genética à patogênese das psicoses na SD22q11, revelando a necessidade de estudos adicionais que melhor elucidem tal questão. No entanto, é necessário realizar tal apontamento pois, nessa perspectiva, o resultado verificado no presente estudo contrasta, a princípio, a literatura.

O impacto cognitivo da esquizofrenia, como relatado por Keefe e Harvey (KEEFE; HARVEY, 2012) é refletido por meio da variação do grau de escolaridade apresentado pelos pacientes analisados, no qual observa-se uma alta proporção de indivíduos analfabetos e semi-analfabetos (19,5%) e com o ensino fundamental incompleto (53,6%). No entanto, o paciente com resultado genético positivo apresentou escolaridade fora deste padrão, tendo realizado ensino médio incompleto, contrastando com os dados revelados pela literatura concernentes ao impacto cognitivo da esquizofrenia tanto comparado com a população em geral (KEEFE; HARVEY, 2012), quanto dentro do próprio grupo de pacientes com SD22q11 (SCHNEIDER et al., 2014).

Em relação ao paciente com análise genética positiva, serão apresentados seus principais aspectos sócio demográficos; resultados das consultas clínicas; principais resultados de exames laboratoriais e de imagem; a seguir.

Imagem 5: Resultado da avaliação aplicada no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 (parte 2).

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA	
✓	Avaliação revelou anamnese oftalmológica sem dados de relevância; fundo de olho sem alterações, bem como exame ocular normal. Presença de 0,5 graus de miopia, sem repercussões funcionais.
AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR	
✓	Anamnese cardiovascular sem dados de relevância; eletrocardiograma dentro dos padrões de normalidade.
AVALIAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA	
✓	Não foram identificados sinais ou sintomas sugestivos de hipotireoidismo.
AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA E HEMATOLÓGICA	
✓	Não foi encontrada história de infecção crônica de vias aéreas superiores e inferiores ou história de distúrbios da coagulação.
AVALIAÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA	
✓	Observou-se escoliose;
✓	Presença de dedos alongados e afilados: <ul style="list-style-type: none"> • Comprimento do dedo médio: 9,0cm (>p97 segundo gráfico de medidas de mão extraído de Kenneth (2007)). • Comprimento da palma da mão: 12,0cm (>p97 segundo gráfico de medidas de mão extraído de Kenneth (2007)).

Fonte: DADOS DA PESQUISA

Imagem 6: Resultado dos exames de imagem realizados no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2.

EXAME	RESULTADO
Radiografia da coluna cervical	Sem alterações.
Radiografia da coluna dorsal	Desvio de eixo vertebral com convexidade para direita e osteófitos marginais anteriores incipientes em alguns corpos vertebrais.
Ultrassonografia de vias urinárias e próstata	Sem alterações.
Ecocardiograma	Câmaras cardíacas com dimensões normais; ventrículo esquerdo com função sistólica e diastólica preservada; não foram detectadas alterações morfológicas nos aparelhos valvares.

Fonte: DADOS DA PESQUISA

Imagem 7: Resultado dos principais exames laboratoriais realizados no paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2.

EXAME	RESULTADO	EXAME	RESULTADO
Hemograma		Quantificação da subpopulação linfocitária:	
Hemácias	5,38 milhões/mm ³	CD3	78,9%
Hemoglobina	14,2 g/dL	CD4	40,4%
Hematócrito	41,8%	CD8	35,6%
Leucócitos totais	5.660/mm ³	Dosagem de imunoglobulinas séricas:	
Segmentados	50%	IgA	273 mg/dL
Eosinófilos	2%	IgG	1.358 mg/dL
Basófilos	1%	IgM	92 mg/dL
Linfócitos	41%		
Linfócitos Atípicos	4%		
Monócitos	2%		
Plaquetas	236.000/mm ³		
Tempo de tromboplastina parcial ativado	27,3 segundos	AST/TGO	30 U/L
Fosfatase alcalina	59 U/L	ALT/TGP	53 U/L
Cálcio sérico	9,48 mg/dL	Gama GT	54 U/L
Fósforo sérico	3,51 mg/dL	TSH	1,16 mUI/mL
Proteínas totais e frações		T4 livre	0,91 ng/dL
▪ Proteínas totais	▪ 7,3 g/dL		
▪ Albumina	▪ 4,1 g/dL		
▪ Globulina	▪ 3,2g/dL		
Triglicerídeos	254 mg/dL	PTH	9 pg/mL
Colesterol total	215 mg/dL	Vitamina D	35 ng/mL
HDL	37 mg/dL	Creatinina	1,17 mg/dL
LDL	127.2 mg/dL	Uréia	15 mg/dL

Fonte: DADOS DA PESQUISA

A análise dos resultados acima descritos permite verificar que o paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 não apresentou alterações de crescimento e desenvolvimento, contrastando com dados de Cassidy e Allanson (2010), que relatam que indivíduos com SD22q11 apresentam atraso no alcance de marcos motores e atraso na emergência da linguagem. Além disso, não foi observado déficit estatural no paciente em questão, fato que não corrobora estudos que descrevem que 35% a 40% dos indivíduos com del 22q11.2 apresentam baixa estatura (CAMPOS, 2014). Dentre os dismorfismos craniofaciais mais comuns, segundo Lopes *et al.* (2014), na SD22q11.2, somente o nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas foi observado no paciente em questão. Ademais, observou-se um perímetro cefálico maior do que a população em geral, contrastando novamente com a literatura, que descreve a microcefalia como um achado de 40% dos indivíduos síndrômicos (LOPES *et al.*, 2014).

Neste estudo não foram observados aspectos relacionados à disfunção velofaríngea no paciente com resultado genético positivo, sendo relatado somente a presença de palato arqueado. Esse resultado não corrobora dados da literatura, nos quais observam-se as anomalias palatinas como característica importante na SD22q11, sendo a frequência de acometimento dos indivíduos de aproximadamente 60% Sandri (2011). A avaliação oftalmológica revelou erro de refração discreto, corroborando com relatos da literatura que informa que alterações oculares são usualmente encontradas nos pacientes com SD22q11, mas raramente determinam comprometimento visual relevante (LOPES *et al.*, 2014). Após anamnese cardiológica e análise de resultado de eletrocardiograma e ecocardiograma, verificou-se a ausência de anomalias cardiovasculares no paciente em questão, contrastando achados da literatura que relatam um número de 71% a 74% dos indivíduos síndrômicos com anomalias cardíacas e malformações dos vasos sanguíneos.

Dentre as anomalias endocrinológicas, o paciente com resultado genético positivo não apresentou sinais e sintomas sugestivos de alteração das glândulas tireoide e paratireoide, como seria esperado de acordo com dados da literatura. Lopes *et al.* (2014) descrevem que a hipocalcemia secundária à hipoplasia das glândulas paratireoides é observada em 17 a 60% dos pacientes, e que alterações

tireoidianas podem ser hipo ou hipertireoidismo e são, normalmente, secundárias ao desenvolvimento de autoimunidade. Nenhuma dessas condições foram observadas no paciente em questão. Importante destacar que as alterações endocrinológicas e de função hepática reveladas pelos exames laboratoriais do paciente, bem como a discreta linfocitose observada, podem ser justificadas pelas medicações psicotrópicas das quais ele faz uso (HALDOL, 2017; LONGACTIL, 2017), e não têm associação direta comprovada com a SD22q11. Destaca-se que a plaquetopenia esperada em esquizofrênicos com SD22q11 (LAZIER et al, 2001) não foi observada neste paciente.

No que se refere à função imune do paciente avaliado, não foi observada deficiência durante a quantificação da subpopulação de células T ou alterações na dosagem de imunoglobulinas séricas, o que contrasta a literatura. Sabe-se que a imunodeficiência afeta até 77% dos indivíduos síndrômicos, e embora a maioria apresente defeitos tímicos ou na produção/maturação/função de células T, defeitos humorais são também observados (SANDRI, 2011). Esse fato não foi observado neste estudo. Os dedos do indivíduo avaliado foram descritos como alongados e afilados, corroborando dados de outras pesquisas (CAMPOS, 2014). Além disso, a presença de escoliose no referido paciente também respalda a literatura, já que essa alteração é vista com uma frequência de 15% nos pacientes síndrômicos. Outras possíveis malformações costovertebrais (hemivértebras, vértebras em borboleta, costelas supranumerárias e fusões vertebrais), principalmente na região cervical, descritas por autores como Lopes et al (2014), não foram observadas no presente trabalho. Não foi observada nenhuma alteração do trato genitourinário no paciente avaliado, contrastando a literatura que revela que malformações ou alterações do trato genitourinário são encontradas em cerca de 31% a 37% dos afetados (LOPES et al, 2014).

É importante destacar que a própria literatura revela que manifestações clínicas de indivíduos com a microdeleção 22q11.2 variam significativamente segundo a idade do diagnóstico (BASSETT et al, 2011). Segundo Rosa (2009), a maioria dos pacientes com a SD22q11 é identificada pela presença de um defeito cardíaco congênito maior, hipocalcemia e imunodeficiência no período neonatal; ou na idade escolar, por terem dificuldades de linguagem e de aprendizado quando

alcançam a idade escolar. Nesse caso, segundo esses autores, de 50 a 75% dos pacientes apresentariam sinais precoces de uma malformação congênita maior que poderiam auxiliar na realização do seu diagnóstico ainda durante a infância. No entanto, quando se trata do diagnóstico em adultos jovens e indivíduos mais velhos, as manifestações clínicas e laboratoriais se tornam mais esparsas e diversas, limitando um fenótipo mais específico que pudesse facilitar a análise diagnóstica e a padronização desse grupo de indivíduos. Curiosamente, a manifestação mais prevalente nesse grupo de pacientes com idade adulta é exatamente a doença psiquiátrica, com destaque para a esquizofrenia (Bassett et al, 2005). Dessa forma, o painel de resultados clínicos e laboratoriais do paciente cujo resultado genético revelou a microdeleção 22q11.2 neste estudo corrobora o que apresenta os demais estudos presentes na literatura. O resultado do estudo molecular da genitora do paciente em questão revelou-se negativo, corroborando dados da literatura. Sabe-se que a maioria das deleções 22q11.2 surgem de mutações *de novo* (espontâneas), sendo ambos os pais não afetados (Bassett et al, 2011). Na impossibilidade de contatar o genitor do paciente, verificamos com sucesso a ausência da referida microdeleção na mãe do indivíduo.

7 CONCLUSÃO

O amplo painel multifacetário da síndrome de microdeleção 22q11.2, tanto no aspecto fisiopatológico quanto nas manifestações fenotípicas decorrentes dessa desordem genética, estabelece um rico celeiro para incursões metodológicas no intuito de compilar investigações científicas em prol da melhor caracterização desta síndrome e, conseqüentemente, melhor cuidado dos pacientes por ela acometidos. Nesse sentido, a presente pesquisa se constitui como importante mecanismo de contribuição ao escopo de diversos grupos de pesquisa mundiais que vêm buscando descortinar as relações existentes entre patologias psiquiátricas, em especial aquelas do espectro psicótico, e a síndrome de DiGeorge. Houve evidência de microdeleção no braço longo do cromossomo 22 em um dos quarenta e um pacientes avaliados por esta pesquisa, corroborando dados que vêm sendo

apresentados pela literatura e fortalecendo a relação da microdeleção 22q11.2 nos mecanismos fisiopatológicos intrinsicamente envolvidos no fenótipo psicótico (destacando-se a esquizofrenia) dos pacientes afetados. Torna-se importante ressaltar que o estudo não alcançou a amostra inicialmente almejada (cem pacientes), em decorrência de alguns aspectos inerentes ao método aplicado para a coleta de dados. Destaca-se a dificuldade de acionar familiares e/ou responsáveis dos respectivos pacientes que preencheram critérios de um dos grupos diagnósticos considerados pela pesquisa; a alta dos indivíduos selecionados antes que se procedesse a entrevista com os examinadores, ou antes mesmo da efetivação da coleta de sangue; e o fato de que a referida instituição na qual se procedeu a coleta de dados apresenta uma rotatividade relativamente homogênea de pacientes - assim, pacientes que já haviam sido excluídos ou incluídos inicialmente são novamente internados, o que limita a ampliação da amostra. No entanto, a análise e discussão dos resultados evidenciou a validade dos dados coletados e debatidos por esta pesquisa, alcançando-se o objetivo principal deste trabalho de investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre pacientes com espectro psicótico. Além disso, foi possível traçar o perfil social, demográfico, clínico e laboratorial do paciente em questão, permitindo a realização de um debate concreto, junto à literatura, de aspectos relevantes e curiosos do fenótipo apresentado por ele.

Como peça contributiva do mosaico científico que vêm sendo delineado para melhor investigação da microdeleção 22q11.2, que hoje é reconhecida como um modelo genético para a compreensão do desenvolvimento de desordens do espectro esquizofrênico e considerada um dos maiores fatores de risco até hoje conhecidos para desordens psicóticas, o presente estudo cumpriu seu papel ao se desenvolver sobre bases metodológicas sérias e ao objetivar contribuir positiva e efetivamente para a vida dos pacientes afetados pela síndrome de microdeleção 22q11.2. Novos estudos que dialoguem harmonicamente com as áreas da psiquiatria e da genética são necessários, ampliando-se amostras e refinando os métodos aplicados, de forma a expandir horizontes e consolidar conhecimentos referentes a patologias e síndromes que, a cada dia, se consolidam de uma forma inegavelmente multidisciplinar.

8 CRONOGRAMA

Atividade	AGO 2015 – FEV 2016	MAR 2016 – OUT 2017	NOV 2017	DEZ 2017	JAN- FEV 2018	MAR- JUN 2018
Revisão da literatura	X	X	X	X		
Elaboração do plano de abordagem	X					
Avaliação psiquiátrica		X				
Coleta de sangue e avaliação genética		X				
Avaliação dos dados		X	X			
Discussão e elaboração da conclusão			X	X		
Redação preliminar				X		
Revisão e correção					X	
Redação Final						X

9 FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi desenvolvido durante a vigência do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC 2015-2016 e 2016-2017, num período total de dois anos, com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

10 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

10.1 Histórico

Na década de 1960 o endocrinologista pediátrico doutor Angelo DiGeorge observou uma associação entre ausência das glândulas timo e hipoplasia das glândulas paratireoides em três crianças com deficiência imune letal de células T (DIGEORGE, 1968). Atribuindo esses achados a uma anormalidade do desenvolvimento do terceiro e quarto arcos branquiais, somente em análise de casos subsequentes o médico observou uma associação com anomalias do arco aórtico, descrevendo uma manifestação que mais tarde receberia seu nome. Porém a primeira descrição na literatura médica da síndrome de deleção 22q11.2 provavelmente foi realizada por uma foniatra de Praga, em 1955, que relatou diversos casos de pacientes que apresentavam voz anasalada e diminuição da mímica facial (ROSA, 2009).

Em 1968, o cardiologista pediátrico Robert Strong descreveu uma família na qual a mãe e seus três filhos apresentavam arco aórtico à direita, dismorfismo facial e déficit cognitivo (STRONG, 1968), enquanto no ano de 1969 Cayler descreveu uma série de pacientes com anomalias cardíacas conotrunciais e face assimétrica ao choro (CAYLER, 1969). Shprintzen e colaboradores, em 1978, descreveram 12 indivíduos com um quadro de cardiopatia congênita, voz anasalada com anomalias de palato, aparência facial característica e dificuldades de aprendizagem, usando o termo “síndrome velocardiofacial” (SVCF) que também ficou conhecido como síndrome de Shprintzen (SHPRINTZEN et al, 1978). O achado de um rearranjo cromossômico não balanceado envolvendo os cromossomos 20 e 22 em quatro pacientes de uma mesma família com a sequência de DiGeorge foi a base para identificar a microdeleção 22q11.2 (ROSA, 2009).

É importante ressaltar que atualmente reconhece-se que a deleção 22q11.2 engloba um amplo espectro clínico, incluindo a Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de DiGeorge, Síndrome cardiofacial de Cayler, Síndrome CTAFS (“Conotruncal anomaly face syndrome”), Síndrome Opitz G/BBB com herança autossômica dominante e alguns casos com quadro clínico sugestivo de Síndrome CHARGE. Ilustrando o quadro têm-se que a síndrome velocardiofacial, assim como

a DiGeorge, apresenta com frequência defeitos cardíacos e uma aparência facial típica. Porém, na SVCF o sistema imune não é intensamente afetado, como observado na síndrome DiGeorge (LOPES et al, 2014).

Nesse sentido, apesar de tais distinções observadas nas condições que a priori constituíam o quadro da SD22q11, no início da década de 90 reconheceu-se que estas compartilhavam a mesma etiologia, a deleção em 22q11.2, e, desde então, diversos autores defenderam agrupá-las sob a denominação de síndrome de deleção 22q11.2, a partir da sugestão de Bassett et al, em 1998 (ROSA, 2009; LOPES et al, 2014). Atualmente, o termo espectro de deleção 22q11.2 vem sendo defendido, a fim de ressaltar a possibilidade de existir uma microdeleção sem um quadro fenotípico característico.

10.2 Epidemiologia

A incidência da SD22q11 apresenta-se como desafiante estimativa inferida a partir dos estudos realizados, já que a condição possui múltiplos nomes e uma variabilidade fenotípica significativa, prejudicando a mensuração fixa desses valores. Efetivamente, dado o amplo espectro clínico que constitui a referida microdeleção, a frequência de confirmação da 22q11.2 é variável de acordo com o fenótipo apresentado pelo paciente, sendo encontrada em 88 a 94% dos casos descritos como Síndrome de DiGeorge, 70 a 83% dos indivíduos com Síndrome Velocardiofacial e 84% dos indivíduos com CTAFS. No entanto, compreendendo essas diversas condições clínicas como consequência de uma mesma etiologia que se constitui, inclusive, como uma das desordens cromossômicas mais comuns, Hacıhamdioglu et al (2011) propõe uma prevalência estimada de 1 em cada 4000-6000 nascidos vivos acometidos pela SD22q11.

Para Rosa et al (2009), talvez a melhor estimativa de frequência para a síndrome de microdeleção 22q11.2 tenha sido calculada a partir de um estudo prospectivo que demonstrou uma prevalência de 8,1% indivíduos com fenda palatina acometidos pela síndrome. Como a frequência de fenda palatina na população, em geral, foi estimada em cerca de 7,7 a cada mil indivíduos, os autores propuseram que a estimativa populacional de SD22q11 seria de um em 2 mil

indivíduos. Esses valores corroboram a proposta de Schneider et al (2014) e Armando et al (2017), quando relatam que essa condição neurogenética afeta 1 em cada 2000-4000 nascidos vivos.

Gothelf et al (2014) relatam um acometimento de 1 em cada 4000 nascidos vivos. Já Schneider et al (2014), em estudo desenvolvido para avaliar os sintomas negativos na esquizofrenia em pacientes afetados pela SD22q11, afirmam que 1/4300-7000 nascidos vivos são acometidos por essa síndrome.

Sabe-se que essa alteração é associada a altas taxas de desordens neuropsiquiátricas e déficits cognitivos, revelando um QI (quociente de inteligência) com valores intermediários (QI variando entre 70 e 84), e cerca de 25% a 33% de indivíduos com esquizofrenia (GOTHELF et al, 2014). Esses dados corroboram as informações reveladas por Jonas, Montojo e Bearden (2014), que ainda acrescentam que a SD22q11 se constitui como um dos maiores fatores de risco até hoje conhecidos para desordens psicóticas.

Fénelon et al (2013) ressaltam que crianças afetadas pela SD22q11 exibem um significativo espectro de déficits cognitivos, e uma taxa de 25% a 30% de adultos sindrômicos manifestam esquizofrenia. Os autores ainda complementam que a síndrome de microdeleção 22q11.2 justificam cerca de 1-2% dos casos esporádicos de esquizofrenia, apoiando os dados apresentados por Gothelf et al (2014) e Armando et al (2017), revelando que 0,3% a 2% dos pacientes esquizofrênicos apresentam a deleção 22q11.2.

10.3 Genética

O mecanismo intrincado na microdeleção 22q11.2 envolve a recombinação homóloga não-alélica de cópias de baixa repetição (LCR, do inglês *Low Copy Repeat*), que se constituem como segmentos de DNA que ocorrem em duas ou mais cópias por genoma haploide (LINS, 2014). A maioria (90%) das deleções 22q11.2 tem tamanho de 3Mb, abrangendo cerca de 60 genes, entre LCR A e LCR D, usualmente referida como região tipicamente deletada (TDR). Cerca de 8% dos rearranjos, no entanto, envolvem 1,5MB (cerca de 28 genes), entre LCR A e LCR B. Algumas deleções atípicas e raras foram já relatadas em localizações menores

e variáveis (Michaelovsky, 2012). Vale ressaltar que não foi encontrada relação entre o tamanho da deleção e a severidade das características sindrômicas apresentadas.

Estudos apontam que as manifestações clínicas seriam secundárias à presença de apenas uma cópia de um ou mais genes deletados e, dentre estes, o *TBX1* tem sido considerado o principal responsável pelas manifestações cardíacas e craniofaciais, enquanto os genes *COMT* e *PRODH* estariam relacionados ao fenótipo neuro-comportamental. Segundo Lopes et al (2014), genes como *UFD1L*, *ARVCF*, *NLVCF*, *HIRA*, *CRKOL*, *CDC45L*, *DGCR8*, entre outros, têm recebido atenção como possivelmente implicados na gênese do fenótipo da SD22q11. Entretanto ainda faltam evidências sólidas provenientes de estudos abrangentes que demonstrem uma correlação genótipo-fenótipo consistente.

Cerca de 90% dos casos de SD22q11 surgem de mutações *de novo*, enquanto apenas 10% das ocorrências apresenta um padrão de herança autossômico dominante. Vale ressaltar que nos casos familiares, parece haver um predomínio de relatos de herança materna sobre a paterna, em decorrência de fatores socioculturais, já que mulheres com a SD22q11 se reproduzem mais do que homens com a mesma ocorrência (ROSA, 2009).

Os mecanismos genéticos precisos que cursam com a ampla heterogeneidade clínica da SD22q11 permanecem ainda obscuros, mas algumas hipóteses foram levantadas. Questiona-se, por exemplo, que existam pontos de quebra heterogêneos, o que pode impactar a expressão gênica a partir da inclusão ou exclusão de genes específicos nas regiões LCR. Pode haver também variações alélicas dentro da região cromossômica 22q11.2 intacta, o que pode afetar substancialmente a tradução de aminoácidos (já que não existe um alelo normal compensador), resultando em efeitos negativos no comportamento. Há também o possível efeito epistático dentro do cromossomo intacto, no qual há interações gênicas nas quais a contribuição de um gene para um dado fenótipo depende do genótipo de outro locus. Outro mecanismo genético que pode ter um importante papel no espectro clínico da SD22q11 é a hemizigosidade de genes microRNA, que se constituem como moléculas de RNA pequenas e não codificadoras que exercem

função essencial na maquinaria celular para regulação da expressão gênica e transcrição (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014).

Além das hipóteses supracitadas, outra potencial fonte da variabilidade fenotípica presente na SD22q11 é a possível ocorrência de mutações recessivas no cromossomo intacto, que podem ser desmascaradas pela deleção hemizigótica 22q11.2. Jonas, Montojo e Bearden (2014) ressaltam também os efeitos epigenéticos, que ainda não são bem compreendidos na patogênese da SD22q11, mas que podem ter um importante papel na mesma. Esses efeitos representam alterações fenotípicas herdadas ou expressões gênicas modificadas por mecanismos que não envolvem alterações nas sequências de DNA, como metilações.

Sabe-se ainda que a SD22q11 é uma das variações do número de cópias do segmento genômico (CNV) mais comuns, e várias CNV apresentam com frequência fenótipos neuropsiquiátricos distintos e diversos. Esse cenário se torna extremamente relevante para a investigação da etiologia das manifestações psiquiátricas entre pacientes síndrômicos, principalmente quando observa-se que essas ocorrências clínicas provavelmente representam um pleiotropismo, no qual uma mesma alteração genética pode resultar em múltiplos efeitos fisiológicos e expressões fenotípicas (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014).

O mecanismo exato por meio do qual os riscos de esquizofrenia são elevados em pacientes síndrômicos ainda é desconhecido, mas a hipótese mais amplamente sustentada diz respeito à haploinsuficiência de um ou mais genes de dentro da região 1.5Mb deletada. Essa suposição é fortalecida à medida em se observa um grande número de genes nessa área que são fortemente relacionados à esquizofrenia (WILLIAMS et al, 2013).

Dentre esses genes, o mais estudado, referente às apresentações neuropsiquiátricas é o catechol-O-methyltransferase (*COMT*), que codifica uma enzima que catalisa a degradação de neurotransmissores catecolamínicos como dopamina e norepinefrina no cérebro, com maior expressão no córtex pré-frontal (área associada a funções cognitivas). Segundo Gothelf et al (2014), o gene *COMT* tem sido extensamente estudado no que se refere à sua associação com doenças

psiquiátricas e funções cognitivas, com importante foco também em seu polimorfismo Val158Met, que afeta a atividade enzimática (alterando a termoestabilidade da proteína) e a fisiologia do córtex pré-frontal, bem como a memória de trabalho e regulação emocional.

Apesar de o gene *COMT* ser o mais propenso candidato a justificar as patologias psiquiátricas, grande parte dos estudos envolvendo esse gene falharam em demonstrar resultados persuasivos (WILLIAMS et al, 2013). Uma das explicações para esse fato envolve os possíveis mecanismos genéticos supracitados, incluindo a epigenética, que pode influenciar a regulação da expressão do *COMT*, e a própria epistasia entre os genes *COMT* e *PRODH*, que se apresentam em haploinsuficiência na maioria dos pacientes com a microdeleção 22q11.2.

10.4 Fisiopatogenia

Ainda há um desafio em estabelecer a exata associação entre genótipo e fenótipo na síndrome de microdeleção 22q11.2, havendo, portanto, lacunas no que se refere ao desenvolvimento fisiopatológico de suas manifestações clínicas. No entanto, em algumas das apresentações fenotípicas, alguns preâmbulos patogênicos já foram delineados, sendo esse o caso do acometimento neuropsiquiátrico.

Estudos revelaram que níveis elevados de dopaminas (principalmente no córtex pré-frontal) estão implicados em uma série de transtornos comportamentais, como o espectro obsessivo-compulsivo, a psicose e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em pacientes com a SD22q11 (ROSA et al, 2009). Esse fato ganha extrema importância quando percebe-se que o depuramento de dopamina é modulado por uma enzima pós-sináptica codificada pelo gene *COMT*, presente na região crítica da síndrome 22q11.2 (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014).

Segundo Eisenberg e Berman (2014), a enzima *COMT*, amplamente encontrada no tecido cerebral, possui a capacidade de metilar catecolaminas neuroativas, além de contribuir para a regulação de dopamina intra-sináptica em

tecidos com baixas concentrações de transportadores competitivos de dopamina, como o córtex pré-frontal. Por essa razão, a atividade da enzima COMT se constitui como principal via de remoção dopaminérgica da fenda sináptica.

Dentro do gene *COMT* existe um polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês Single Nucleotide Polymorphism – SNP) que resulta em uma substituição de aminoácidos (Metionina por Valina) no códon 158, e a associação entre o genótipo Val158Met no cromossomo intacto e o fenótipo cognitivo/psiquiátrico tem sido amplamente investigado na síndrome de microdeleção 22q11.2. Gothelf et al ressaltam que o alelo Met traduz uma proteína cuja estabilidade térmica é menos e, nesse sentido, indivíduos que apresentam a SD22q11, tendo apenas uma cópia do alelo MET, possuem níveis significativamente mais baixos de atividade da enzima COMT, e níveis mais elevados de dopamina no tecido cerebral, o que influencia a função cortical. Os pesquisadores ainda ressaltam resultados de pesquisas corroborando essa proposta, nos quais adultos sindrômicos portadores do alelo Met tendem a apresentar riscos maiores para desordens psicóticas e outras síndromes neuropsiquiátricas, além de déficits cognitivos severos, quando comparados com indivíduos portadores do alelo Val.

Vale ressaltar ainda que foi observado que a atividade da enzima COMT no córtex pré-frontal dorsolateral é cerca de 40% maior em indivíduos com o alelo valina em relação àqueles que apresentam a metionina (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014). Esse cenário apresentou-se extremamente promissor, sendo essa variante amplamente estudada na esquizofrenia. No entanto, ainda são necessários estudos que sustentem essa proposta (WILLIAMS et al, 2013).

10.5 Sinais e sintomas

Em decorrência de efeitos pleiotrópicos inerentes aos mecanismos genéticos associados, a microdeleção 22q11.2 resulta no acometimento de praticamente todos os órgãos e sistemas, apresentando um espectro fenotípico amplo, com mais de 180 características clínicas descritas, e uma significativa variação dependendo da idade do paciente. As principais manifestações, no entanto, envolvem tecidos derivados da crista neural, sugerindo que a SD22q11

está patologicamente relacionada ao desenvolvimento anormal das células da crista neural durante a embriogênese (SANDRI, 2011).

Os indivíduos acometidos comumente apresentam dois ou mais dos seguintes achados: distúrbios do desenvolvimento, dificuldades de linguagem, anomalias cardíacas (75% dos casos), defeitos do palato (fissura do palato ou disfunção velofaríngea) em 60% dos indivíduos, regurgitação nasal e/ou fala hiperanasalada, problemas comportamentais e/ou doença psiquiátrica, imunodeficiência (77%), hipocalcemia (50%) e características faciais (SANDRI, 2011). Crianças do sexo masculino e feminino são igualmente afetadas, e os adultos e adolescentes requerem índice maior de suspeição, dada à variabilidade clínica da síndrome (CAMPOS 2014).

Vale ressaltar que a variabilidade clínica intra e interfamiliar é significativa, prejudicando, inclusive, as correlações genótipo-fenótipo. Relatos de membros da mesma família mostraram diferenças fenotípicas entre gêmeos monozigóticos com deleções idênticas, sendo que alguns indivíduos não apresentaram sequer anomalias fenotípicas (ROSA et al, 2009).

10.5.1 Manifestações sistêmicas

a) Crescimento e Desenvolvimento: Segundo Cassidy e Allanson (2010), crianças com SD22q11 apresentam atraso no alcance de marcos motores (a idade de deambulação é 18 meses) e atraso na emergência da linguagem (muitas não pronunciam palavras até os 2-3 anos de idade). Indivíduos acometidos aparentam exibir um destaque no que se refere a áreas de aprendizado verbal e memória, leitura decodificadora e soletragem, enquanto deficiências são encontradas em áreas de processamento não verbal, habilidades visuo-espaciais, memória complexa verbal, atenção, memória de trabalho e matemática. É importante desatacar ainda que deficiência de linguagem e fala são uma das características mais consistentes em pacientes jovens (CASSIDY e ALLANSON, 2010).

Segundo Campos (2014), as anormalidades cerebrais descritas na síndrome incluem redução do cerebelo, agenesia do corpo caloso, cisto periventricular,

atrofia cerebral e alteração volumétrica de substância branca e cinzenta. Jonas, Montojo e Bearden (2014) também relataram uma redução dos lobos parietais em pacientes com SD22q11, além de estreitamento da linha média cerebral. É interessante ressaltar ainda que a baixa estatura é descrita em 35% a 40% dos indivíduos com del 22q11.2 (CAMPOS, 2014).

b) Dismorfismos craniofaciais: face alongada, com área malar deprimida, orelhas com hélix sobredobrada e/ou antevertidas, nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas, base nasal larga, com hipoplasia da área alar, hipertelorismo ocular, pálpebras “hooded” (dobra da pálpebra fixa sobre a móvel), olhos fundos com fendas palpebrais estreitas, filtro longo, boca pequena e em formato de carpa e micro/retrognatia são considerados anomalias craniofaciais típicos (LOPES, 2014). Tais características são menos pronunciadas no início da infância, e vão se tornando mais aparentes ao longo do desenvolvimento do indivíduo.

Outros achados também envolvem assimetria facial ao choro e craniosinostose, sendo a microcefalia um achado de 40% dos indivíduos síndrômicos. Ressalta-se a importância do reconhecimento de tais características, já que uma das principais formas de reconhecimento da SD22q11 é a análise atenta da aparência facial típica. Além disso, estudos demonstram que as taxas de prevalência da deleção 22q11 em fetos com deformidades faciais é relativamente alta; e quando as características faciais são consideradas como achados no diagnóstico clínico da síndrome, há um aumento da especificidade e precisão desse diagnóstico (SANDRI, 2011).

c) Anomalias do palato: Segundo Sandri (2011), na SD22q11 observam-se as anomalias palatinas como característica importante, sendo a frequência de acometimento dos indivíduos de aproximadamente 60%, dos quais 32% disfunção velofaríngea, 9% fissura do palato e 5% fissura do palato submucosa - essa última caracterizada pela falta de fusão das estruturas ósseas e/ou musculares na linha média do palato, estando intacta a mucosa oral (é neste último aspecto que se diferencia das fissuras de palato, as quais envolvem também o plano mucoso) – (MIGUEL; GENARO; TRINDADE, 2007). A voz hiperanasalada ocorre em cerca de 75% dos indivíduos

acometidos, e a insuficiência velofaríngea pode se manifestar como atraso de linguagem, dificuldades na fonação, regurgitação nasal, refluxo gastroesofágico e dificuldade de alimentação (CAMPOS, 2014).

d) Anomalias cardiovasculares: observa-se 71% a 74% dos indivíduos síndrômicos com anomalias cardíacas e malformações dos vasos sanguíneos (FERRO, 201). São relatados tetralogia de Fallot e aorta direita sinuosa, anomalias da veia jugular, veias pequenas, artérias vertebrais tortuosas, dentre outras apresentações.

Segundo Sandri (2011), a deleção do cromossomo 22q11 parece ser a segunda causa mais comum de doença cardíaca congênita, depois da Síndrome de Down, e a cardiopatia conotruncal tem uma prevalência próxima de 0,8:1000 nascido vivos. A alteração cardíaca mais específica parece ser a interrupção do arco aórtico tipo B, encontrada em cerca de 9% a 13% dos pacientes (LOPES et al, 2014).

Outras malformações cardíacas frequentes nesta população são os defeitos de septo interventricular, encontrados em torno de 13% a 18% dos afetados e usualmente associados a anomalias do arco aórtico e da arborização arterial pulmonar; truncus arteriosus em 5% a 10% dos pacientes; estenose de artéria pulmonar, defeitos de septo interatrial, displasia de valvas aórtica e pulmonar. Vale ressaltar, segundo Lopes et al (2014), que ainda que a transposição de grandes vasos e a dupla saída de ventrículo direito sejam defeitos conotruncais, a deleção 22q11.2 é encontrada associada apenas esporadicamente.

e) Anomalias endocrinológicas e imunológicas: Segundo Sandri et al (2011), alterações endócrinas e imunológicas são relatadas em 40% a 93% dos indivíduos com a SD22q11.

De acordo com Lopes et al (2014), a hipocalcemia secundária à hipoplasia das glândulas paratireoides é observada em 17 a 60% dos pacientes, sendo detectada em 40% dos que convulsionam. Dessa forma, essa característica é considerada uma manifestação altamente preditiva da SD22q11. As

alterações tireoidianas podem ser hipo ou hipertireoidismo e são, normalmente, secundárias ao desenvolvimento de autoimunidade.

A imunodeficiência afeta até 77% das crianças sindrômicas, e embora a maioria apresente defeitos tímicos ou na produção/maturação/função de células T defeitos humorais são também observados. A gravidade da imunodeficiência varia entre os indivíduos afetados, sendo infecções recorrentes comuns na infância (SANDRI, 2011).

f) Anomalias musculoesqueléticas: Os dedos de indivíduos sindrômicos são normalmente descritos como alongados e afilados, e apesar de anomalias de membros serem raras, platibasia e escoliose ocorrem com uma frequência de 75% e 15%, respectivamente (CAMPOS, 2014). Vale ressaltar que malformações costovertebrais (hemivértebras, vértebras em borboleta, costelas supranumerárias e fusões vertebrais), principalmente na região cervical, também são usualmente descritas (LOPES et al, 2014).

g) Anomalias urogenitais: Malformações ou alterações do trato genitourinário são encontradas em cerca de 31% a 37% dos afetados, podem manifestar-se isoladamente ou associadas a outras manifestações típicas (LOPES et al, 2014). Segundo Campos (2014), pode-se observar hipospádia, criptorquidismo, imperfuração anal, agenesia real, rins displásicos ou císticos, anormalidades obstrutivas, refluxo vesicoureteral, nefrocalcinose e hidronefrose em pacientes sindrômicos.

h) Anomalias oftalmológicas: alterações oculares são usualmente encontradas no pacientes com SD22q11, mas raramente determinam comprometimento visual relevante. Erros refrativos, estrabismo, ambliopia, fendas palpebrais estreitas são frequentemente observadas em indivíduo com a deleção 22q11.2.

10.5.2 Manifestações psiquiátricas

Relatos de desordem cognitiva e distúrbios de aprendizagem estão presentes em cerca de 70-90% dos casos, afetando o raciocínio matemático e a

habilidade linguística. São observados déficit de atenção e hiperatividade, problemas de pensamento e contato social (FERRO, 2011).

Campo (2014) revela que o atraso no desenvolvimento neuromotor é frequente, e retardo mental leve a moderado é visto em aproximadamente 4% a 50% dos pacientes. Interessante ressaltar que as crianças apresentam melhor desempenho em habilidades verbais, e deficiências na área de percepção visual, habilidade espacial e pensamento abstrato.

Na infância é descrito a presença de distúrbios comportamentais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e instabilidade emocional. Na adolescência são relatados depressão e ansiedade, e no adulto a psicose é uma manifestação característica, sendo a SD22q11 um potente fator de risco para desordens do espectro psicótico, segundo Borders, Suzuki e Safani (2017). A esquizofrenia se manifesta em adultos acometidos pela síndrome de microdeleção 22q11 em uma taxa de 25%-30%, sendo essa psicopatologia a manifestações fenotípica mais específica associada à SD22q11 (JONAS; MONTOJO; BEARDEN, 2014).

Schneider et al (2014) desenvolveram um estudo com 1402 participantes afetados pela microdeleção 22q11.2, com idades variando entre 6 e 68 anos, com o objetivo de delinear a distribuição de desordens psiquiátricas ao longo da vida desses pacientes. Foram observados, como resultados da pesquisa, que uma grande porcentagem de crianças e adolescentes apresentavam o diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), com uma prevalência maior em crianças (37,10%) do que em adolescentes, e de ambos em relação aos adultos. Vale ressaltar que o TDAH foi o diagnóstico mais comum encontrado entre as crianças, e sua manifestação persistiu na fase adulta em muito indivíduos com SD22q11, já que sua taxa de ocorrência nos mesmos se apresentou maior que aquela da população em geral.

O transtorno desafiador opositivo apresentou uma prevalência levemente mais alta que a encontrada na população em geral, mas similar com aquela descrita em crianças com deficiência intelectual. Essa taxa, entre os indivíduos da pesquisa, permaneceu constante ao longo dos anos.

Os resultados do estudo de Schneider et al (2014) ainda mostraram que alterações do espectro autista se revelaram frequentes em todos os grupo etários, elevando sua ocorrência durante a adolescência. Além disso, as alterações de humor e ansiedade se mostraram como comorbidades comuns, havendo uma maior prevalência de distúrbios de ansiedade em relação àqueles de humor. Fobia social e ansiedade generalizada parecem ser muito frequentes no SD22q11, e dificuldades no domínio social podem representar características chaves da síndrome.

Os pesquisadores observaram que a prevalência de alterações do espectro esquizofrênico permaneceu elevada ao longo de toda a faixa etária analisada, sendo representada por 23,53% dos jovens adultos. Esse resultado corrobora a compreensão da SD22q11 como o fator de risco molecular mais forte para esquizofrenia (SCHNEIDER et al, 2014).

Interessante ressaltar que crianças e adolescentes com achados dismórficos sutis da síndrome podem ser inicialmente admitidos em departamentos psiquiátricos, antes mesmo de serem diagnóstico com a SD22q11. Esse foi um caso observado por Hacıhamdioglu et al (2011), referente a dois pacientes que apresentavam déficit de atenção e problemas de sociabilização, além de leves dismorfismos faciais. Após avaliação laboratorial e clínica, observou-se hipoplasia tímica, hipoparatiroidismo e defeitos cardíacos e renais (isoladamente, em cada caso), levando à investigação e posterior diagnóstico da SD22q11.

10.6 Diagnóstico

O procedimento diagnóstico clássico utilizado para detecção de deleções e duplicações no cromossomo 22q11.2 é a técnica de Hibridização in situ com fluorescência (FISH) com sonda fluorescente específica (N25 ou TUPLE1, além da sonda de controle, a *ARSA*, que se hibridiza no loco 22q13.3) localizada na porção proximal da região usualmente deletada (MICHAELOVSKY et al, 2012). O índice de detecção da microdeleção 22q11.2 parece ser semelhante para ambas. Segundo Lopes et al (2014), esta técnica, dependendo da sonda utilizada e da microdeleção presente, pode não detectar algumas microdeleções chamadas

atípicas, e por isso alternativas ao FISH vem sendo desenvolvidas ao longo dos anos.

Como exemplos de técnicas de análise molecular desenvolvidas para detectar microdeleções 22q11.2 observam-se o ensaio pela Hibridização Genômica Comparativa (Comparative Genomic Hybridization, CGH), a Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) e a própria avaliação molecular de polimorfismos de microssatélite, que também se constitui como possível método para o diagnóstico dessa síndrome (ROSA et al, 2009). Cada método tem suas vantagens e limitações em circunstâncias diferentes, mas tecnologias baseadas em microarray e MLPA representam os métodos mais confiáveis e eficazes para a descoberta e validação de alterações no número de cópias (SANDRI, 2011).

A MLPA se constitui como técnica semi-quantitativa de genética molecular, cujo mecanismo baseia-se na simultânea hibridização de várias sondas de sequência específicas de DNA que permite a detecção de alterações, no número de cópias de DNA, relacionadas a várias síndromes que apresentam duplicações ou deleções, como a SD22q11 (SANDRI, 2011). Segundo Lopes et al (2014), uma vantagem evidente dessa técnica envolve o fato de a mesma testar diferentes regiões cromossômicas nas quais alterações foram associadas a pacientes com características clínicas da síndrome de microdeleção 22q11.2, em um único experimento. Além disso, o método MLPA utiliza múltiplas sondas para alcançar uma boa resolução, além de apresentar praticabilidade e disponibilidade de um kit comercial, podendo ser rápido e facilmente realizado em qualquer laboratório de experiência (MICHAELOVSKY et al, 2012).

No que se refere aos custos, vale ressaltar que, quando comparado com outras técnicas de diagnóstico molecular, como o WGAS (whole-genome array screening) e o FISH, o MLPA se constitui como método de baixo custo, tornando-o uma alternativa viável para identificação de alterações cromossômicas (JEHEE et al, 2011). Um estudo que avaliou a capacidade de kits combinados de MLPA para detectar anomalias cromossômicas como microdeleções e desequilíbrios subteloméricos em um grupo de pacientes com anomalias congênitas múltiplas e retardo mental demonstrou que essa técnica detectou 31,8% das anomalias,

aumentando o número de detecção de desequilíbrio patogênicos mais de três vezes, quando comparado com o cariótipo convencional (JEHEE et al, 2011).

No que se refere ao diagnóstico pré-natal, a ultrassonografia fetal de alta resolução é capaz de detectar um grande número de anomalias fetais, como malformações cardíacas e fenda palatina, que podem auxiliar na triagem dos pacientes que devem realizar o teste de genético para confirmação diagnóstica (ROSA et al, 2009). Estudos demonstram que, durante o pré-natal, os exames sorológicos de triagem de segundo trimestre podem sugerir possíveis alterações, e segundo Rosa et al (2009), gestantes com fetos afetados pela SD22q11 apresentam diminuição nas dosagens séricas de alfafetoproteína (AFP), estriol não conjugado (uE_3) e gonadotrofina coriônica humana (βhCG).

10.7 Tratamento

O tratamento pauta-se na investigação de malformações associadas à síndrome de microdeleção 22q11.2, bem como o monitoramento e a prevenção de complicações secundárias, dado que não há tratamento para a alteração genética e seus consequentes mecanismos fisiopatológicos (LOPES et al, 2014). Existe a necessidade de um cuidado multidisciplinar, envolvendo terapias de suporte e acompanhamento psicopedagógico, dado que pacientes com a SD22q11 são considerados indivíduos em risco, podendo necessitar, ao longo de suas vidas, de um grande número de intervenções médicas e hospitalizações.

Nesse sentido, o reconhecimento da síndrome de microdeleção 22q11.2 não apenas permite identificar e tratar anormalidades associadas, mas também influencia no aconselhamento genético por profissional capacitado ao paciente e familiares (ROSA et al, 2009). Nesse cenário como 15% a 20% das ocorrências são herdadas de um dos genitores, os quais podem apresentar quadro clínico bem mais brando, a confirmação da deleção 22q11.2 em um indivíduo determina risco de 50% para sua a prole (LOPES et al, 2014).

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Tradução por NASCIMENTO, M. I. C. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARMANDO, M. et al. No age effect in the prevalence and clinical significance of ultra-high risk symptoms and criteria for psychosis in 22q11 deletion syndrome: Confirmation of the genetically driven risk for psychosis? **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1-13, 2017.

BASSETT, A. et. al. Clinical Features of 78 Adults With 22q11 Deletion Syndrome. **Am J Med Genet A.**, v. 138, n. 4, p. 307-313, 2005.

BASSETT, A. et. al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. **J Pediatr.**, v. 159, n. 2, p. 332-339, 2011.

BORDERS, C. B.; SUZUKI, A.; SAFANI, D. Treatment of 22q11.2 deletion syndrome-associated schizophrenia with comorbid anxiety and panic disorder. **Mental Illness**, v. 9, n. 7225, 2017.

CAMPOS, Carla Marques Rondon. **Investigação da variação do número de cópias gênicas em crianças com defeito cardíaco conotruncal**. 2014. 133f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo.

CASSIDY, Suzanne B.; ALLANSON, Judith E. **Management of genetic syndromes**. 3. ed. United States of America: Wiley-Blackwell, 2010. 985p.

CAYLER, G.G. Cardiofacial syndrome. *Arch Dis Child*. 1969;44:69–75.

DIGEORGE, A.M. **Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism.** Birth Def Orig Art Ser, v. IV, p. 116-121, 1968.

EISENBERG, D. P; BERMAN, K. F. **Catechol-O-Methyltransferase and Genetic Variation Under Hemizyosity.** Biol Psychiatry, v. 75, p. 346-347, 2014.

FÉNELON, K. et al. **The Pattern of Cortical Dysfunction in a Mouse Model of a Schizophrenia-Related Microdeletion.** The Journal of Neuroscience, September, v 33, n. 37, p.14825–14839, 2013.

FERRO, Márcia Regina. **Síndrome Del 22q11:** estudo comportamental. 2011. 122f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade de São Paulo, Bauru.

GAMBINI, Orsola. Psychiatric disorders associated with 22q11.2 deletion syndrome. **Mental Illness**, v. 8, n. 6590, 2016.

GOTHELF, D. et al. **Biological Effects of COMT haplotypes and Psychosis Risk in 22q11.2 Deletion Syndrome.** Biol Psychiatry, v. 75, p. 406-413, 2014.

HACIHAMDIOGLU, B. et al. **Case Report: Two Patients with Partial DiGeorge Syndrome Presenting with Attention Disorder and Learning Difficulties.** J Clin Res Ped Endo, v. 3, n. 2, p. 95-97, 2011.

HALDOL. Responsável Técnico Marcos R. Pereira. São Paulo: JENSSEN-CILAG Farmacêutica LTDA, 2017. Bula de Remédio

JEHEE, F. et al. **Using a combination of MLPA kits to detect chromosomal imbalances in patients with multiple congenital anomalies and mental retardation is a valuable choice for developing countries.** European Journal of Medical Genetics, v. 54, p. e425-e432, 2011.

JONAS, R.; MONTOJO, C.; BEARDEN, C. **The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan.** Biol Psychiatry, v. 75, p. 351–360, 2014.

KEEFE, R. S. E.; HARVEY, P. D. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: BARRETT, J. E. (Org.) **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 213, 2012. p. 11-37.

KENNETH, J. L. Smith: **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas.** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

KHOUZANI, H. et al. **Investigation of Microdeletions in Syndromic Intellectual Disability by MLPA in Iranian Population.** Archives of Iranian Medicine, v. 17, n. 7, p. 471-474, 2014.

LAZIER, K. et al. Low platelet count in a 22q11 deletion syndrome subtype of schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 50, p. 177-180, 2001.

LINS, Túlio Cesar de Lima. **Varição estrutural no numero de copias e sua implicação na expressão de microRNA em humanos.** 2014. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Patologia Molecular, Brasília.

LONGACTIL. Responsável Técnico José Carlos Módolo. Itapira: Cristália, 2017. Bula de Remédio.

LOPES, V. et al. **Guia de manejo clínico para pacientes com síndrome de deleção 22q11.2.** Projeto crânio-face brasil, 2014.

MICHAELOVSKY, E. et al. **Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome.** BMC Medical Genetics, v. 13, n. 122, p. 1-11, 2012.

MIGUEL, H. C.; GENARO, K. F.; TRINDADE, I. E. K. **Avaliação perceptiva e instrumental da função velofaríngea na fissura de palato submucosa**

assintomática. Pró-Fono Revista de Atualização Científica, v. 19, n. 1, jan.-abr. 2007

OCHOA, S. et al. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. **Schizophrenia Research and Treatment**, v. 2012, p. 1-10, 2012.

ROSA, R. et al. **Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22.** Rev Paul Pediatr, v. 27, n. 2, p. 211-220, 2009.

SANDRI, Rosana Maria Cândido de Souza. **Investigação de alterações na região 22q11 em indivíduos com fissura de palato.** 2011. 197f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade de São Paulo, Bauru.

SCHNEIDER, M. et al. **Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach.** Eur Child Adolesc Psychiatry, v. 23, p.425-436, 2014.

SCHNEIDER, M. et al. **Predominant negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome and their associations with cognitive functioning and functional outcome.** Journal of Psychiatric Research, v. 48, p. 86-93, 2014.

SCHNEIDER, M. et al. **Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome.** Am J Psychiatry, v. 171, n. 6, p. 627-639, 2014.

SCHNEIDER, M. et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. **World Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 259-265, 2016.

SHPRINTZEN R.J. et al. **A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome.** Cleft Palate J, v. 15, p. 56-62, 1978.

STRONG, W.B. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *J Pediatr*, v. 73, p. 882–888, 1968.

WILLIAMS, H. et al. **Schizophrenia Two-Hit Hypothesis in Velo-Cardio Facial Syndrome**. *American Journal Of Medical Genetics*, v. 162B, n. 2, p. 177-82, 2013.

YUEN, T. et al. **Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome**. *Schizophrenia Research*, v. 151, p. 221–225, 2013.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente maior de 18 anos, porém, sem condições de manifestar o seu consentimento

ESTUDO: Rastreamento da deleção 22q11 em indivíduos com espectro psicótico

*O(a) seu(sua) representado(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo(a) que leio para você). **Se concordar, o documento será assinado, em duas vias, das quais uma será entregue a você, e só então daremos início a pesquisa.** A colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se houver desistência a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a vocês.*

.....
..., anos, nascido(a) em ____/____/____,
(nacionalidade), (estado civil),
(profissão), residente e domiciliado(a) no endereço
.....
....., RG, **neste ato representado(a) por mim**
....., anos, nascido(a) em
____/____/____, (nacionalidade),
..... (estado civil), (profissão), residente e
domiciliado(a) no endereço
....., RG
..... (grau de parentesco com
o(a) participante da pesquisa ou qualificação como tutor(a) ou curador(a)), está
sendo convidado(a) a participar de um estudo denominado “**Rastreamento da
deleção 22q11 em indivíduos com espectro psicótico**”.

Estou ciente que:

I) O objetivo deste estudo é investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre pacientes psicóticos para seguimento com o atendimento médico direcionado para as manifestações clínicas do espectro da microdeleção 22q11.2 para aqueles pacientes positivos; bem como aconselhamento genético para o paciente e familiares;

II) A participação do(a) meu(minha) representado(a) no referido estudo será no sentido de quantificar a ocorrência da deleção 22q11.2 no espectro psicótico, bem como a avaliação da idade média, distribuição por sexo, grau de escolaridade e aspectos clínicos e dismórficos presentes nos indivíduos afetados pela referida microdeleção;

III) Serão realizadas avaliações psiquiátricas sobre o estado do(a) meu(minha) representado(a) por profissionais capacitados;

IV) Será coletada uma amostra de sangue do(a) meu(minha) representado(a) para avaliação genética da microdeleção 22q11.2.;

V) Essa coleta será feita apenas para este estudo e em nada influenciará no tratamento do(a) meu(minha) representado(a) e lhe causará nenhum prejuízo;

VI) Sobre os **RISCOS**, ele(ela) estará sujeito(a) a riscos mínimos durante este estudo, visto que não serão realizados exames invasivos ao longo do projeto. Igualmente durante a coleta de sangue, que será realizada por profissional especializado e capacitado, seguindo os procedimentos de segurança sanitária. A coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da punção, apenas por alguns minutos.

VII) Sobre os **BENEFÍCIOS**, a participação dele(dela) neste estudo não tem objetivo de submetê-lo(a) a um tratamento, bem como não lhe acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo. O benefício acarretado por este estudo será a possibilidade de uma avaliação epidemiológica e social referente à manifestação genética da microdeleção 22q11.2 e os sintomas psiquiátricos do espectro psicótico. Caso seja positiva a avaliação genética, haverá seguimento conforme a marcação comum de consulta, por demanda, com o atendimento médico direcionado para as manifestações clínicas do espectro da microdeleção 22q11.2, bem como aconselhamento genético para o(a) meu(minha) representado(a) e familiares.

VIII) Tenho a liberdade, em nome do(a) meu(minha) representado(a), de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;

IX) A desistência não causará nenhum prejuízo a meu(minha) representado(a) e não irá interferir no atendimento ou tratamento médico;

X) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que o nome do(a) meu(minha) representado(a) não seja mencionado;

XI) Caso desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

() Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

() Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

XII) Caso sinta que houve prejuízo a meu(minha) representado(a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC, do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro, ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

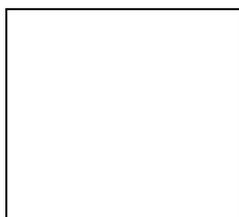
Enfim, tendo sido orientado(a) quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do estudo, autorizo, de livre e espontânea vontade, a participação de

na referida pesquisa, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação. Esclareço que obtive todas as informações necessárias e fui esclarecido(a) de todas as dúvidas apresentadas.

Campina Grande, de de 201.....

.....
Assinatura do(a) representante

.....
RG do(a) representante



Impressão datiloscópica do(a) participante (se necessário)

Testemunha 1:

RG: Telefone:

Testemunha 2:

RG: Telefone:

.....

Pesquisadora

Rua Dr. Carlos Chagas, s/n, São José – Campina Grande, PB. Cep: 58107-670

Genética Médica – CAESE – Hospital Universitário Alcides Carneiro – (83) 2101-5538

OBS.: O uso do presente termo é justificado pelo item IV da Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012, a saber:

IV.6 - Nos casos de restrição da liberdade ou do esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se, também, observar:

a) em pesquisas cujos convidados sejam crianças, adolescentes, pessoas com transtorno ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão, deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela CONEP, quando pertinente. Nestes casos deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação destes, no limite de sua capacidade.

Este estudo foi apreciado no CEP/ HUAC - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n, São José. Campina Grande- PB. Telefone: (83) 2101-5545.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIO DEMOGRÁFICO

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

NOME:			
FILIAÇÃO:			
DATA DE NASCIMENTO:	IDADE (na avaliação):	SEXO:	ETNIA:
ESTADO CIVIL:	Nº FILHOS:	RELIGIÃO:	ESCOLARIDADE:
PROFISSÃO:	RENDA FAMILIAR (salários mínimos):		
NATURALIDADE:	PROCEDÊNCIA:		
SITUAÇÃO ATUAL DE MORADIA: () SOZINHO - () CÔNJUGE - () PAI/MÃE - () FAMILIARES - () MORADIA MANTIDA PELA FAMÍLIA - () CASA DE AMIGOS - () MORADIA MANTIDA PELO MUNICÍPIO DE ORIGEM - () ALUGADO, valor _____ - () OUTROS, especifique:			
ENDEREÇO:			TELEFONE:

DADOS DO REPRESENTANTE

NOME:	
GRAU DE PARENTESCO:	ESCOLARIDADE:
ENDEREÇO:	TELEFONE:

TRIAGEM PSIQUIÁTRICA

NÚMERO DE INTERNAÇÕES PSIQUIÁTRICAS (INCLUINDO A ATUAL) OU TEMPO DE ATENDIMENTO AMBULATORIAL:	TEMPO DE INÍCIO DOS PRIMEIROS SINTOMAS:
USO ABUSIVO DE ÁLCOOL OU DROGAS ILÍCITAS:	TABAGISMO:
HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA MENTAL (GENITORES/IRMÃOS)? () SIM - () NÃO Especificar:	MEDICAÇÕES EM USO:

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Rastreamento da deleção 22q11 em indivíduos do espectro psicótico

Pesquisador: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Área Temática: Genética Humana:

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

Versão: 3

CAAE: 45355015.3.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.612.262

Apresentação do Projeto:

solicitação de emenda ao projeto Rastreamento da deleção 22q11 em indivíduos do espectro psicótico referente a período de coleta e número de participantes

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre indivíduos com espectro psicótico.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a frequência da deleção 22q11.2 no espectro psicótico manifesto nos pacientes;
- Avaliar a idade média dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2;
- Avaliar a distribuição dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2 de acordo com o sexo;
- Determinar a variação do grau de escolaridade dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2;
- Avaliar a manifestação dos aspectos dismórficos nos pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção 22q11.2;
- Determinar a prevalência e a idade de aparecimento das alterações clínicas já evidentes em pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção

22q11.2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Sobre os RISCOS, a amostra estará sujeita a riscos mínimos durante este estudo, visto que não serão realizados exames invasivos ao longo do projeto. Igualmente durante a coleta de sangue, que será realizada por profissional especializado e capacitado, seguindo os procedimentos de segurança sanitária. A coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da punção, apenas por alguns minutos.

Benefícios:

Sobre os BENEFÍCIOS, a participação neste estudo não tem objetivo de submeter a amostra a algum tipo de tratamento, bem como não acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo. O benefício acarretado por este estudo será a possibilidade de uma avaliação epidemiológica e social referente à manifestação genética da microdeleção 22q11.2 e os sintomas psiquiátricos do espectro psicótico. Caso seja positiva a avaliação genética, haverá seguimento conforme a marcação comum de consulta, por demanda, com o atendimento médico direcionado para as manifestações clínicas da síndrome da microdeleção 22q11.2, bem como aconselhamento genético para o meu representado e familiares

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Necessidade de ampliação do tempo de coleta de dados para que seja alcançada a amostra almejada; refinamento da metodologia de forma a otimizar a coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

nesta versão foi apresentado o projeto modificado e a emenda

Recomendações:

não há

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.612.262

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Emenda atende aos princípios éticos

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_720325 E1.pdf	16/05/2016 23:11:39		Aceito
Outros	Projeto_Modificado_Segundo_Emendas.docx	16/05/2016 23:09:55	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Outros	Emendas_Realizadas.docx	16/05/2016 23:08:06	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Outros	Termo_Clinica_Dr_Maia.JPG	16/02/2016 21:52:28	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Atualizado.docx	16/02/2016 21:50:48	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/05/2015 14:17:47		Aceito
Outros	INTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.docx	21/05/2015 14:07:54		Aceito
Outros	TERMO COMPROMISSO PESQUISADOR.jpg	20/05/2015 20:36:19		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO SETOR.jpg	20/05/2015 20:35:46		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO HUAC.jpg	20/05/2015 20:35:32		Aceito
Outros	DECLARAÇÃO DIVULGAÇÃO DE RESULTADOS.jpg	20/05/2015 20:35:18		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.jpg	20/05/2015 20:32:34		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.612.262

CAMPINA GRANDE, 28 de Junho de 2016

Assinado por:
Januse Nogueira de Carvalho
(Coordenador)

**ANEXO B – MODELO DE ARTIGO PARA SUBMISSÃO NA REVISTA
BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA**

TÍTULO: RASTREAMENTO DA DELEÇÃO 22Q11 EM INDIVÍDUOS COM ESPECTRO PSICÓTICO

AUTORES:

Ana Cecilia Novaes de Oliveira

Graduanda em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: amione_no@hotmail.com.

Gleyce da Paz Ferreira da Costa Neta

Graduanda em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: gleycepaz@gmail.com.

Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Graduação em Medicina – Universidade Federal da Paraíba (UFPB); mestrado em Medicina (Endocrinologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); doutorado em Genética Médica - Université Louis Pasteur. Docente na Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: paulafvmedeiros@gmail.com.

Thiago Oliveira Silva

Graduação em Medicina - Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: thiagoosilva@hcpa.edu.br.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Ana Cecilia Novaes de Oliveira

Graduanda em Medicina, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil.

Telefone: (83) 9 9981-0653

Email: amione_no@hotmail.com

Endereço: Rua Manoel Barros de Oliveira, 131, Bairro Universitário, Campina Grande, Paraíba, Brasil. CEP: 58.429-080.

RESUMO

OBJETIVO: Com o objetivo de investigar a frequência de deleção 22q11 entre pacientes com espectro psicótico atendidos na cidade de Campina Grande, foram selecionados por médico psiquiatra quarenta e um pacientes cuja avaliação clínica comprovou a presença de distúrbios psiquiátricos do espectro psicótico.

MÉTODOS: Foi realizada a investigação da presença de hemizigose da deleção 22q11.2 nesses pacientes selecionados em amostra de sangue através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

RESULTADOS: Foi observada evidência molecular da microdeleção 22q11.2 em 1/41 (2,4%) indivíduos avaliados.

CONCLUSÃO: Conclui-se assim que a frequência da microdeleção 22q11.2 entre os pacientes com espectro psicótico estudados corroborou com dados da literatura e fortaleceu a relação desta microdeleção nos mecanismos fisiopatológicos intrinsecamente envolvidos no fenótipo psicótico, com destaque para a esquizofrenia. Além disto, por se tratar de uma síndrome de herança autossômica dominante, com possibilidade de 50% de ser transmitida aos descendentes, o diagnóstico possibilita o aconselhamento genético e os cuidados médicos inerentes à síndrome.

Palavras-chave: síndrome de DiGeorge, psicoses, deleção cromossômica.

INTRODUÇÃO

Rearranjos cromossômicos se constituem como base etiológica de um amplo espectro de anormalidades congênitas relacionadas a déficits intelectuais, dimorfismos estruturais e malformações congênitas, dado que originam deleções e duplicações gênicas abrangentes, resultando em síndromes específicas que se caracterizam por condições clínicas diversas.¹ Sabe-se que cerca de 5% dos casos de deficiência intelectual são causadas por microdeleções ou microduplicações¹, e apesar de um grupo de características específicas serem observadas em diversas síndromes cromossômicas, alguns casos de microdeleções/duplicações ainda são sub-diagnosticados devido à grande variedade dos sintomas. É o caso, por exemplo, da síndrome de microdeleção 22q11.2 (SD22q11).

Também conhecida como síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial (Online Mendelian Inheritance in Man #188400 / #192430), a SD22q11 se constitui como desordem genética proveniente de uma microdeleção de aproximadamente 1,5 a 3 megabases (Mb) no braço longo do cromossomo 22². Apresenta-se como uma das desordens cromossômicas mais comuns, com uma prevalência estimada de 1 em cada 4.000-6.000 nascidos vivos³, e um espectro clínico consideravelmente abrangente, o que torna desafiador o seu correto e precoce diagnóstico.

Existe uma ampla variação fenotípica relacionada à SD22q11, já sendo descritas mais de 180 manifestações clínicas a ela associadas nos mais diversos órgãos, fortalecendo a sua caracterização como anomalia congênita multissistêmica. Não existem achados patognomônicos, uma vez que não há frequência de 100% de nenhuma das apresentações associadas à síndrome⁴.

Pacientes afetados pela SD22q11 apresentam riscos elevados para manifestação de desordens neuropsiquiátricas, especialmente as psicoses, com uma prevalência estimada de desordens do espectro psicótico em cerca de 20-25% entre adultos⁵. Estudos revelam ainda que 25% a 30% dos indivíduos sindrômicos desenvolvem esquizofrenia ou psicose afetiva, mostrando que a síndrome da microdeleção é uma condição que predispõe patologias psicóticas².

Em uma análise reversa, pesquisas envolvendo pacientes esquizofrênicos demonstraram que 0,3% a 2% dos mesmos apresentaram a deleção 22q11.2, e que a SD22q11 justifica cerca de 1-2% dos casos esporádicos de esquizofrenia⁶.

Esse fato sugere que a região 22q11.2 abriga um ou mais genes que influenciam o processo psicopatológico que culmina na esquizofrenia⁷. Assim, devido à ampla prevalência de desordens do espectro esquizofrênico, a microdeleção 22q11.2 é hoje reconhecida como um modelo genético para a compreensão do desenvolvimento dessa patologia psiquiátrica⁸, e como um dos maiores fatores de risco até hoje conhecidos para desordens psicóticas².

Sabe-se também que cerca de 90% dos casos de SD22q11 surgem de mutações *de novo*, enquanto apenas 10% das ocorrências apresenta um padrão de herança autossômico dominante. Assim, a confirmação da deleção 22q11.2 em um indivíduo determina risco de 50% para sua a prole⁹. Observa-se a importância da proposta do adequado aconselhamento genético para o paciente e familiares. Já o tratamento pauta-se na investigação de malformações associadas a síndrome de microdeleção 22q11.2, bem como o monitoramento e a prevenção de complicações secundárias, dado que não há tratamento para a alteração genética e seus consequentes mecanismos fisiopatológicos⁹.

Nesse contexto, o objetivo geral do presente trabalho foi investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre pacientes com espectro psicótico. Os objetivos específicos envolveram a avaliação da frequência da deleção 22q11.2 no espectro psicótico manifesto nos pacientes; avaliação da idade média dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2; avaliação da distribuição dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2 de acordo com o sexo; determinação da variação do grau de escolaridade dos pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2; avaliação da manifestação dos aspectos dismórficos nos pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção 22q11.2; e determinação da prevalência e a idade de aparecimento das alterações clínicas dos pacientes psiquiátricos afetados pela microdeleção 22q11.2.

MÉTODOS

- Desenho do Estudo: Consistiu em um estudo analítico, transversal, no qual foram investigados para a síndrome de microdeleção 22q11.2 os pacientes cuja avaliação clínica comprovou a presença de distúrbios psiquiátricos do espectro psicótico.

- População alvo e local do estudo: Os participantes do estudo foram os pacientes do espectro psicótico, independente de sexo, que foram admitidos ou estiveram internados na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia.
- Critérios de Inclusão:
 - Preenchimento dos critérios estabelecidos em um dos quatro grupos diagnósticos abaixo, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5)¹⁰: **297.1**: Transtorno delirante; **298.8**: Transtorno psicótico breve; **295.40**: Transtorno Esquizofreniforme; **295.90**: Esquizofrenia;
 - Idade entre 18 e 40 anos;
 - Até dez anos do início dos primeiros sintomas;
 - Ter o termo de compromisso livre e esclarecido acordado e assinado por representante legal, tutor ou curador.
- Critérios de Exclusão:
 - Apresentar outros transtornos mentais e comportamentais definidos segundo os critérios formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5)¹⁰;
 - Uso de drogas ilícitas e/ou uso abusivo de álcool, sem que seja possível determinar com precisão que o uso de tais substâncias se deu após a manifestação do transtorno mental;
 - Ausência de condições de informações fidedignas e/ou informantes.
- Coleta e Análise dos Dados:

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa, o estudo teve início. Os pacientes admitidos e acolhidos na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia foram abordados por colaboradora do projeto para realização de triagem inicial da população alvo, segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos. Foi estabelecida, assim, uma amostra inicial de indivíduos que, a princípio, estavam aptos a participar da pesquisa e que, portanto, foram direcionados à entrevista psiquiátrica com dois examinadores do projeto, em data pré-estabelecida, para refinar a avaliação dos pacientes e realizar o diagnóstico efetivo da desordem psiquiátrica segundo os critérios estabelecidos DSM-5¹⁰.

Após a referida entrevista com os examinadores do projeto, tendo sido confirmada a viabilidade dos pacientes inicialmente selecionados, a colaboradora

acionou os familiares e/ou responsáveis dos indivíduos inicialmente selecionados a fim de explicar os objetivos e metodologia do projeto, convidando-os a participar do mesmo. Aos que se dispuseram, foi solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foi aplicado questionário sócio demográfico.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada coleta de sangue no ambiente hospitalar onde os pacientes encontravam-se internados, com auxílio da equipe de enfermagem da própria instituição. Uma quantidade referente a 4mL de sangue foi coletado de cada paciente, tendo sido colocada em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para envio via Serviço de Encomenda Expressa Nacional (SEDEX) para o setor de Genética Molecular do laboratório CODON – Biotecnologia, localizado Rua Aimorés, 462/609-610, Funcionários, Belo Horizonte/MG, sob coordenação de Gabrielle Sousa Vianna. Em cada amostra foi realizado estudo molecular pelo método da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção de hemizigose na região crítica do cromossomo 22 (deleção 22q11.2). A coleta, o envio e a análise do material coletado foram desenvolvidos de forma gratuita para os pacientes e seus familiares e/ou responsáveis.

Posteriormente à liberação dos resultados do exame genético a colaboradora entrou em contato com os pacientes e seus respectivos familiares e/ou responsáveis para informar o resultado, positivo ou negativo, da avaliação realizada. Tendo sido identificada a microdeleção 22q11.2 em um paciente, foi marcada data específica para realização de avaliação clínica do mesmo, por meio da anamnese completa e exame físico específicos, efetivados pela orientadora do projeto no ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC/CAESE), tendo como principais focos de análise as características mais frequentes observadas no fenótipo da SD22q11, segundo dados da literatura, a saber:

- ✓ Alterações de Crescimento e desenvolvimento: Atraso no alcance de marcos motores; atraso na emergência da linguagem; baixa estatura.
- ✓ Dismorfismos Craniofaciais: Face alongada; área malar deprimida; orelhas com hélix sobredobrada; orelhas com hélix antevértidas; nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas; base nasal larga; hipoplasia da área alar; hipertelorismo ocular; pálpebras “hooded” (dobra da pálpebra fixa sobre a

móvel); olhos fundos com fendas palpebrais estreitas; filtro longo; boca pequena; boca formato de carpa; micro/retrognatia; microcefalia (quantificada segundo curva de crescimento de perímetro cefálico¹¹).

- ✓ Alterações do palato: Fenda palatina; úvula bífida; úvula hipoplásica; voz hipernasalda; atraso de linguagem; dificuldades de fonação; regurgitação nasal; refluxo gastroesofágico; dificuldade de alimentação. Caso necessário, o paciente seria encaminhado para avaliação aprofundada de disfunção velofaríngea por otorrinolaringologista/fonoaudiólogo.
- ✓ Alterações endocrinológicas: sintomas sugestivos de hipotireoidismo (fadiga, letargia, mialgias e artralguas, intolerância ao frio, rouquidão, aumento de peso, palidez cutânea, pele seca e fria, unhas quebradiças, queda de cabelos, constipação, bradicardia, bulhas hipofonéticas, etc.).
- ✓ Alterações imunológicas e hematológicas: História de infecção crônica de vias aéreas superiores e inferiores; história de distúrbios da coagulação
- ✓ Alterações músculoesqueléticas: dedos alongados e afilados (quantificados segundo curva de medidas de mão¹¹; escoliose (esta última avaliação auxiliada por meio de radiografia da coluna).

O referido paciente foi também submetido à avaliação oftalmológica (anamnese, exame funcional da visão, exame ocular com exame de fundo de olho); e cardiológica, com realização de eletrocardiograma e ecocardiograma. Tais avaliações foram efetivadas por profissionais com ampla experiência nas respectivas áreas e que se disponibilizaram a contribuir com a presente pesquisa, sem cobrança monetária.

De forma a ampliar a avaliação clínica no paciente cujo resultado genético foi positivo, foram também realizados exames complementares, no HUAC e em clínicas e laboratórios privados, a saber:

- ✓ Exames laboratoriais: hemograma completo; fosfatase alcalina; cálcio sérico; fósforo sérico; proteínas totais e frações; triglicerídeos; colesterol total e frações; uréia; creatinina; aspartato aminotransferase (AST/TGO); alanina aminotransferase (ALT/TGP); gama GT; hormônio estimulante da tireóide (TSH); T4 livre; paratormônio (PTH); Vitamina D; quantificação da subpopulação linfocitária (CD3, CD4 e CD8); dosagem de imunoglobulinas séricas (IgA, IgG, IgM).

- ✓ Exames de imagem: radiografia da coluna dorsal e cervical para avaliar anomalias vertebrais e possível escoliose; ultrassonografia de vias urinárias e próstata para avaliação de possíveis anomalias renais; ecocardiograma.

Todos os procedimentos de diagnóstico por imagem, análise laboratorial e consultas médicas acima descritos foram realizados de forma gratuita para o referido paciente e seus familiares. Os mesmos também receberam o aconselhamento genético pertinente à síndrome de microdeleção 22q11.2 em consulta privada com a orientadora do projeto, médica geneticista, no ambulatório de Genética Médica do HUAC/CAESE.

Foi também realizada coleta de sangue da genitora do paciente em questão, seguindo o mesmo protocolo de armazenagem e envio realizado para as amostras dos demais pacientes incluídos nesta pesquisa. O envio foi também realizado via SEDEX para o setor de Genética Molecular do laboratório CODON – Biotecnologia, sendo realizado estudo molecular pelo método PCR para detecção da deleção 22q11.2. A coleta, o envio e a análise do material foram desenvolvidos de forma gratuita para o paciente e sua genitora.

Se necessário, seria oferecido o seguimento conforme a marcação comum de consulta (via Unidade Básica de Saúde da Família ou Secretaria Municipal de Saúde), por demanda, com o atendimento médico direcionado para as manifestações clínicas da síndrome da microdeleção 22q11.2 para o paciente com resultado genético positivo.

Ao longo do desenvolvimento das atividades propostas na metodologia do projeto, durante o processo de aproximação inicial da amostra a orientanda da pesquisa avaliou um total de dois mil duzentos e sessenta e um internos e/ou admitidos na Clínica Psiquiátrica Doutor Maia, de forma a estabelecer uma triagem segundo os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Formou-se assim um total de cento e setenta pacientes aptos para a entrevista com um dos dois examinadores (psiquiatras) do projeto. No entanto, trinta e um pacientes receberam alta da instituição antes da realização da referida entrevista, resultando em um total de cento e trinta e nove pacientes que foram efetivamente direcionados para entrevista com um dos dois psiquiatras colaboradores desta pesquisa, procedida na própria instituição previamente referida, em data pré-estabelecida.

Cada examinador efetuou sua avaliação segundo métodos e instrumentos de abordagem adquiridos ao longo de suas respectivas experiências profissionais, respeitadamente reconhecidas no contexto de sua especialidade e no âmbito do meio acadêmico. Ao final de cada entrevista, os examinadores objetivavam o resultado de suas análises a partir dos critérios estabelecidos em um dos quatro grupos diagnósticos propostos pela pesquisa, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5)¹⁰, a saber: 297.1 (Transtorno delirante); 298.8 (Transtorno psicótico breve); 295.40 (Transtorno Esquizofreniforme); 295.90 (Esquizofrenia). Caso o paciente em questão cumprisse os critérios para um dos quatro grupos acima referidos, o mesmo era efetivamente incluído no painel amostral do projeto, devendo a colaboradora acionar os respectivos familiares e/ou responsáveis a fim de explicar os objetivos e metodologia da pesquisa, convidando-os a participar do mesmo. Efetivava-se, nesse momento, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a aplicação do questionário sócio demográfico. A coleta de sangue era realizada em ocasião oportuna, com o auxílio de equipe de enfermagem da própria instituição psiquiátrica.

Dentre os cento e trinta e nove pacientes entrevistados, um valor referente a setenta e sete indivíduos não preencheram os critérios para um dos quatro grupos diagnósticos previamente relatados, sendo, portanto, excluídos da pesquisa. Dos sessenta e dois pacientes incluídos, um número de oito pacientes teve o termo assinado por seus familiares e/ou responsáveis, mas receberam alta antes que a coleta de sangue pudesse ter sido realizada; e em relação a treze indivíduos, não foi possível o contato com os respectivos familiares e/ou responsáveis ou os mesmos se recusaram a participar da pesquisa. Dessa forma, quarenta e um pacientes efetivamente tiveram os critérios de elegibilidade respeitados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado, o questionário sócio demográfico aplicado e a coleta de sangue realizada.

A análise genética das quarenta e uma amostras de sangue coletadas evidenciou um caso positivo para a microdeleção 22q11.2, tendo sido então realizada avaliação clínica, laboratorial e de imagem para o paciente em questão, a partir de uma sequência de avaliação (descrita na metodologia acima) desenvolvida pelos autores. Tal sequência foi elaborada tendo como princípio o

rastreio das características e alterações mais frequentes observadas no fenótipo da SD22q11, segundo dados da literatura.

RESULTADOS

Foi observada evidência molecular de hemizigose na região crítica do cromossomo 22 associada à síndrome de microdeleção 22q11.2 em um dos quarenta e um pacientes incluídos neste estudo. Todos os referidos indivíduos preencheram os critérios para um dos quatro grupos diagnósticos propostos pela pesquisa, formulados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (DSM-5)¹⁰, a saber: 297.1 (Transtorno delirante); 298.8 (Transtorno psicótico breve); 295.40 (Transtorno Esquizofreniforme); 295.90 (Esquizofrenia). Tais grupos diagnósticos compuseram o espectro psicótico considerado pelos autores deste projeto.

O paciente que obteve resultado positivo na avaliação genética possuía uma idade de trinta e dois anos e sete meses. Como não foram encontrados outros pacientes com a síndrome de microdeleção 22q11.2, não foi possível estabelecer uma média de idade dos pacientes afetados.

Observou-se que o paciente com resultado genético positivo realizou ensino médio incompleto e pertencia ao sexo masculino. Verificou-se também que, de uma forma geral, houve uma predominância do sexo masculino dentre todos os quarenta e um pacientes avaliados.

A análise das conclusões das consultas clínicas; principais resultados de exames laboratoriais e de imagem permite verificar que o paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 não apresentou alterações de crescimento e desenvolvimento, e não foi observado déficit estatural no mesmo. Dentre os distúrbios craniofaciais mais comuns na SD22q11.2, somente o nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas foi observado no paciente em questão. Ademais, observou-se um perímetro cefálico maior do que a população em geral.

Neste estudo não foram observados aspectos relacionados à disfunção velofaríngea no paciente com resultado genético positivo, sendo relatado somente a presença de palato arqueado. A avaliação oftalmológica revelou erro de refração

discreto, e após anamnese cardiológica e análise de resultado de eletrocardiograma e ecocardiograma, verificou-se a ausência de anomalias cardiovasculares no paciente em questão.

Dentre as anomalias endocrinológicas, o paciente com resultado genético positivo não apresentou sinais e sintomas sugestivos de alteração das glândulas tireoide e paratireoide, revelando, no entanto, alterações endocrinológicas e de função hepática, bem como discreta linfocitose. Não houve alteração da função imune. Os dedos do indivíduo avaliado foram descritos como alongados e afilados, e foi verificada escoliose.

O resultado do estudo molecular da genitora do paciente em questão revelou-se negativo.

DISCUSSÃO

Verificou-se uma frequência de 2,4% da deleção 22q11.2 no espectro psicótico manifesto nos pacientes avaliados. Tendo em vista o resultado de estudos que revelam que a síndrome justifica cerca de 1-2% dos casos esporádicos de esquizofrenia⁶; e que 0,3% a 2% dos pacientes esquizofrênicos apresentam a deleção 22q11.2⁷, o resultado encontrado por esta pesquisa corrobora a literatura.

A idade apresentada pelo referido indivíduo encontra-se na faixa etária de maior prevalência de alterações do espectro esquizofrênico verificada em estudo⁸ com 1402 participantes afetados pela microdeleção 22q11.2, com idades variando entre 6 e 68 anos. Em seu estudo⁸, os pesquisadores observaram que a prevalência de alterações do espectro esquizofrênico foi representada por 23,53% dos indivíduos entre 18-25 anos e 41% dos indivíduos entre 26-35 anos. O paciente deste presente estudo apresenta faixa etária condizente com o intervalo compreendido por este último grupo avaliado pelo estudo citado⁸, no qual há maior prevalência de alterações do espectro esquizofrênico. Assim, o resultado encontrado por esta pesquisa novamente corrobora a literatura.

A predominância do sexo masculino dentre todos os quarenta e um pacientes avaliados comprova as observações de publicações¹² referentes à prevalência de transtornos psicóticos em homens e mulheres. Destaca-se, no entanto, um possível viés em relação a este dado, uma vez que a referida instituição

onde se procedeu as atividades da pesquisa possui um maior número de leitos para homens, o que limita uma avaliação mais precisa desse resultado.

Ainda sobre a distribuição segundo o sexo, é válido destacar que apesar dos transtornos psicóticos na população em geral possuem uma predominância do sexo masculino¹², uma pesquisa⁸ com pacientes afetados pela microdeleção 22q11.2 relatou um fato interessante e de importante contraste: a predominância masculina nas desordens do espectro psicótico verificada na população em geral não foi observada em pacientes com a SD22q11. Os autores relacionaram tal fato à forte contribuição genética à patogênese das psicoses na SD22q11, revelando a necessidade de estudos adicionais que melhor elucidem tal questão. No entanto, é necessário realizar tal apontamento pois, nessa perspectiva, o resultado verificado no presente estudo contrasta, a princípio, a literatura.

O impacto cognitivo da esquizofrenia é refletido por meio da variação do grau de escolaridade apresentado pelos pacientes analisados, no qual observa-se uma alta proporção de indivíduos analfabetos e semi-analfabetos (19,5%) e com o ensino fundamental incompleto (53,6%)¹³. No entanto, o paciente com resultado genético positivo apresentou escolaridade fora deste padrão, tendo realizado ensino médio incompleto, contrastando com os dados revelados pela literatura concernentes ao impacto cognitivo da esquizofrenia tanto comparado com a população em geral¹³, quanto dentro do próprio grupo de pacientes com SD22q11⁸.

O paciente cuja amostra de sangue revelou microdeleção 22q11.2 não apresentou alterações de crescimento e desenvolvimento, contrastando com dados da literatura que relatam que indivíduos com SD22q11 apresentam atraso no alcance de marcos motores e atraso na emergência da linguagem¹⁴. Além disso, não foi observado déficit estatural no paciente em questão, fato que não corrobora estudos que descrevem que 35% a 40% dos indivíduos com microdeleção 22q11.2 apresentam baixa estatura¹⁵. O perímetro cefálico observado no referido paciente contrasta novamente com a literatura, que descreve a microcefalia como um achado de 40% dos indivíduos síndrômicos⁹.

A ausência de aspectos relacionados à disfunção velofaríngea no paciente com resultado genético positivo não corrobora dados da literatura, nos quais observam-se as anomalias palatinas como característica importante na SD22q11, sendo a frequência de acometimento dos indivíduos de aproximadamente 60%¹⁶.

O erro de refração discreto observado corrobora relatos da literatura, que informa que alterações oculares são usualmente encontradas nos pacientes com SD22q11, mas raramente determinam comprometimento visual relevante⁹. A ausência de anomalias cardiovasculares no paciente em questão contrasta achados da literatura que relatam um número de 71% a 74% dos indivíduos síndrômicos com anomalias cardíacas e malformações dos vasos sanguíneos.

A hipocalcemia secundária à hipoplasia das glândulas paratireoides é observada em 17 a 60% dos pacientes, e alterações tireoidianas podem ser hipo ou hipertireoidismo e são, normalmente, secundárias ao desenvolvimento de autoimunidade⁹. Nenhuma dessas condições foram observadas no paciente em questão. Importante destacar que as alterações endocrinológicas e de função hepática reveladas pelos exames laboratoriais do paciente, bem como a discreta linfocitose observada, podem ser justificadas pelas medicações psicotrópicas das quais ele faz uso^{17,18}, e não têm associação direta comprovada com a SD22q11. Destaca-se que a plaquetopenia esperada em esquizofrênicos com SD22q11¹⁹ não foi observada neste paciente.

A ausência de deficiência durante a quantificação da subpopulação de células T ou alterações na dosagem de imunoglobulinas séricas, contrasta a literatura. Sabe-se que a imunodeficiência afeta até 77% dos indivíduos síndrômicos, e embora a maioria apresente defeitos tímicos ou na produção/maturação/função de células T, defeitos humorais são também observados¹⁶. Esse fato não foi observado neste estudo. As características dos dedos do indivíduo avaliado corroboram dados de outras pesquisas.¹⁵ Além disso, a presença de escoliose no referido paciente também respalda a literatura, já que essa alteração é vista com uma frequência de 15% nos pacientes síndrômicos. Outras possíveis malformações costovertebrais (hemivértebras, vértebras em borboleta, costelas supranumerárias e fusões vertebrais), principalmente na região cervical⁹, não foram observadas no presente trabalho. Não foi observada nenhuma alteração do trato genitourinário no paciente avaliado, contrastando a literatura que revela que malformações ou alterações do trato genitourinário são encontradas em cerca de 31% a 37% dos afetados⁹.

É importante destacar que a própria literatura revela que manifestações clínicas de indivíduos com a microdeleção 22q11.2 variam significativamente

segundo a idade do diagnóstico²⁰. A maioria dos pacientes com a SD22q11 é identificada pela presença de um defeito cardíaco congênito maior, hipocalcemia e imunodeficiência no período neonatal; ou na idade escolar, por terem dificuldades de linguagem e de aprendizado quando alcançam a idade escolar⁴. Nesse caso, segundo esses autores, de 50 a 75% dos pacientes apresentariam sinais precoces de uma malformação congênita maior que poderiam auxiliar na realização do seu diagnóstico ainda durante a infância. No entanto, quando se trata do diagnóstico em adultos jovens e indivíduos mais velhos, as manifestações clínicas e laboratoriais se tornam mais esparsas e diversas, limitando um fenótipo mais específico que pudesse facilitar a análise diagnóstica e a padronização desse grupo de indivíduos. Curiosamente, a manifestação mais prevalente nesse grupo de pacientes com idade adulta é exatamente a doença psiquiátrica, com destaque para a esquizofrenia²¹. Dessa forma, o painel de resultados clínicos e laboratoriais do paciente cujo resultado genético revelou a microdeleção 22q11.2 neste estudo corrobora o que apresenta os demais estudos presentes na literatura.

O resultado negativo do estudo molecular da genitora do paciente em questão corroborou dados da literatura. Sabe-se que a maioria das deleções 22q11.2 surgem de mutações *de novo* (espontâneas), sendo ambos os pais não afetados²⁰. Na impossibilidade de contatar o genitor do paciente, verificamos com sucesso a ausência da referida microdeleção na mãe do indivíduo.

No contexto do presente estudo, o amplo painel multifacetário da síndrome de microdeleção 22q11.2, tanto no aspecto fisiopatológico quanto nas manifestações fenotípicas decorrentes dessa desordem genética, estabelece um rico celeiro para incursões metodológicas no intuito de compilar investigações científicas em prol da melhor caracterização desta síndrome e, conseqüentemente, melhor cuidado dos pacientes por ela acometidos. Nesse sentido, a presente pesquisa se constitui como importante mecanismo de contribuição ao escopo de diversos grupos de pesquisa mundiais que vêm buscando descortinar as relações existentes entre patologias psiquiátricas, em especial aquelas do espectro psicótico, e a síndrome de DiGeorge. Houve evidência de microdeleção no braço longo do cromossomo 22 em um dos quarenta e um pacientes avaliados por esta pesquisa, corroborando dados que vêm sendo apresentados pela literatura e fortalecendo a relação da microdeleção 22q11.2 nos mecanismos fisiopatológicos

intrinsecamente envolvidos no fenótipo psicótico (destacando-se a esquizofrenia) dos pacientes afetados. Torna-se importante ressaltar que o estudo não alcançou a amostra inicialmente almejada (cem pacientes), em decorrência de alguns aspectos inerentes ao método aplicado para a coleta de dados. Destaca-se a dificuldade de acionar familiares e/ou responsáveis dos respectivos pacientes que preencheram critérios de um dos grupos diagnósticos considerados pela pesquisa; a alta dos indivíduos selecionados antes que se procedesse a entrevista com os examinadores, ou antes mesmo da efetivação da coleta de sangue; e o fato de que a referida instituição na qual se procedeu a coleta de dados apresenta uma rotatividade relativamente homogênea de pacientes - assim, pacientes que já haviam sido excluídos ou incluídos inicialmente são novamente internados, o que limita a ampliação da amostra. No entanto, a análise e discussão dos resultados evidenciou a validade dos dados coletados e debatidos por esta pesquisa, alcançando-se o objetivo principal deste trabalho de investigar a presença da microdeleção 22q11.2 entre pacientes com espectro psicótico. Além disso, foi possível traçar o perfil social, demográfico, clínico e laboratorial do paciente em questão, permitindo a realização de um debate concreto, junto à literatura, de aspectos relevantes e curiosos do fenótipo apresentado por ele.

Como peça contributiva do mosaico científico que vêm sendo delineado para melhor investigação da microdeleção 22q11.2, que hoje é reconhecida como um modelo genético para a compreensão do desenvolvimento de desordens do espectro esquizofrênico e considerada um dos maiores fatores de risco até hoje conhecidos para desordens psicóticas, o presente estudo cumpriu seu papel ao se desenvolver sobre bases metodológicas sérias e ao objetivar contribuir positiva e efetivamente para a vida dos pacientes afetados pela síndrome de microdeleção 22q11.2. Novos estudos que dialoguem harmonicamente com as áreas da psiquiatria e da genética são necessários, ampliando-se amostras e refinando os métodos aplicados, de forma a expandir horizontes e consolidar conhecimentos referentes a patologias e síndromes que, a cada dia, se consolidam de uma forma inegavelmente multidisciplinar.

AGRADECIMENTOS

As autoras do estudo agradecem a oportunidade científica e acadêmica ao programa PIBIC/CNPq-UFMG, destacando que o presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil. Agradecemos também a colaboração ímpar dos doutores Vilma Lúcia Fonseca Mendoza e Edmundo de Oliveira Gaudêncio, cuja dedicação ao ensino e pesquisa foram essenciais para a efetivação deste projeto. À Clínica Psiquiátrica Doutor Maia, no tocante à direção e a todos os funcionários e colaboradores de suas atividades; e ao laboratório CODON – biotecnologia, aqui representado por Gabrielle Sousa Vianna, o nosso agradecimento. Direcionamos também o nosso agradecimento a todos aqueles que, em sua contribuição silenciosa, mas essencial, foram decisivos à conclusão das atividades desta pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- [1] Khouzani LH, Kariminejad A, Zamani G, Ghalandad M, Bozorgmehr B, AMIRSALARI S, et al. Investigation of Microdeletions in Syndromic Intellectual Disability by MLPA in Iranian Population. Arch Iran Med. 2014; 17 (7): 471-474.

- [2] Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. Biol Psychiatry. 2014; 75: 351–360.

- [3] Hacıhamdioglu B, Berberoglu M, Siklar Z, Dogu F, Bilir P, Erdeve SS, et al. Case Report: Two Patients with Partial DiGeorge Syndrome Presenting with Attention Disorder and Learning Difficulties. J Clin Res Ped Endo. 2011; 3 (2): 95-97.

- [4] Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr*. 2009; 27 (2): 211-220.
- [5] Yuen T, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizop Resear*. 2013; 151: 221–225, 2013.
- [6] Fénelon K, Xu B, Lai CS, Mukai J, Markx S, Stark KL, et al. The Pattern of Cortical Dysfunction in a Mouse Model of a Schizophrenia-Related Microdeletion. *Journ of Neuros*. 2013; 33 (37): 14825–14839.
- [7] Gothelf D, Law AJ, Frisch A, Chen J, Zarchi O, Michaelovsky E, et al. Biological Effects of COMT haplotypes and Psychosis Risk in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Biol Psychiatry*. 2014; 75: 406-413.
- [8] Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, Bree MBM, et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (6): 627-639.
- [9] Lopes VLGDS, Mendes EL, Monteiro FP. Guia de manejo clínico para pacientes com síndrome de deleção 22q11.2. Projeto crânio-face brasil, 2014.
- [10] American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [11] Kenneth JL. Smith: Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- [12] Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizop Resear and Treat*. 2012; 2012:1-10.

- [13] Keefe SER, Harvey PD. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: BARRETT, J. E. (Org.) Handbook of Experimental Pharmacology, v. 213, 2012. p. 11-37.;
- [14] Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 3. ed. United States of America: Wiley-Blackwell; 2010.
- [15] Campos CMR. Investigação da variação do número de cópias gênicas em crianças com defeito cardíaco conotruncal. São Paulo. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, 2014.
- [16] Sandri RMCDS. Investigação de alterações na região 22q11 em indivíduos com fissura de palato. Bauru. Tese (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Universidade de São Paulo, 2011.
- [17] Haldol (bula). São Paulo: JENSSEN-CILAG Farmacêutica LTDA; 2017.
- [18] Longactil (bula). Itapira: Cristália; 2017.
- [19] Lazier K, Chow EWC, AbdelMalik P, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS, et al. Low platelet count in a 22q11 deletion syndrome subtype of schizophrenia. Schizof Resea. 2001; 50: 177-180, 2001.
- [20] Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et. al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. J Pediatr. 2011; 159 (2): 332-339.
- [21] Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical Features of 78 Adults With 22q11 Deletion Syndrome. Am J Med Genet A. 2005; 138 (4): 307-313.

 Revista Brasileira de Psiquiatria

[# Home](#)

[/ Author](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Revista Brasileira de Psiquiatria

Manuscript ID

RBP-2018-0229

Title

Rastreamento da deleção 22q11 em indivíduos com espectro psicótico

Authors

de Oliveira, Ana Cecília
da Costa, Gleyce da Paz
de Medeiros, Paula Frassinetti
Silva, Thiago

Date Submitted

25-Jul-2018