



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

**ESCOLA DE CIÊNCIAS SOCIAIS**

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA

# **DIAGNÓSTICO E DETEÇÃO DE SINAIS PRECOSES DE RISCO DE SÍNDROME DO X FRÁGIL**

Cátia Sílvia Sousa do Carmo

Orientação| Professor Doutor Vítor Daniel Ferreira Franco

Coorientação| Professor Doutor Rui Fernando Pilotto

**Mestrado em Psicologia**

Área de Especialização |Psicologia Clínica e da Saúde

Dissertação

Évora, 2018





UNIVERSIDADE DE ÉVORA

**ESCOLA DE CIÊNCIAS SOCIAIS**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA**

**Diagnóstico e deteção de sinais precoces de risco  
de Síndrome do X Frágil**

**Cátia Sílvia Sousa do Carmo**

**Orientação** | Prof. Doutor Vítor Daniel Ferreira Franco

**Coorientação** | Prof. Doutor Rui Fernando Pilotto

**Mestrado em Psicologia**

Área de Especialização | Mestrado *Psicologia Clínica e da Saúde*

Dissertação de Mestrado

Évora, 2018



*“O psicólogo é o farol que ilumina e deixa o paciente escolher o seu caminho...  
É o catalisador capaz de procurar o processo de mudança com a possibilidade de sucesso.”*

António Coimbra de Matos



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Professor Doutor Vítor Franco agradeço a oportunidade de crescimento que todo este desafio me proporcionou.

Ao meu coorientador Professor Doutor Rui Pilotto agradeço a sua colaboração que foi sem dúvida uma mais-valia para a realização deste trabalho.

Aos/Às professores/as com quem tive o privilégio de aprender, agradeço sobretudo a inspiração que me transmitiram e sinto-me extremamente grata por poder aprender com as suas experiências. Um agradecimento especial a quem contribuiu para uma melhor compreensão deste trabalho.

A todas as famílias com filhos/as com SXF que aceitaram colaborar voluntariamente nesta investigação deixo-vos o meu sincero agradecimento. O vosso contributo foi verdadeiramente enriquecedor.

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram ao máximo na conquista deste Sonho. Obrigada mãe por todo o amor, carinho e apoio.

Às minhas irmãs que me têm acompanhado nesta caminhada e que ao longo deste percurso académico, mesmo estando fisicamente longe, me deram sempre o vosso apoio incondicional. Obrigada pelo orgulho que sinto quando falo convosco sobre as minhas pequenas conquistas.

Às minhas Amigas Sandra, Joana, Lucélia, Vanessa, Inês, Cátia, Ana Lúcia, afilhadas e a todos/as os/as colegas, especialmente ao Nuno que me acompanhou nesta fase e a todos os que me proporcionaram momentos inesquecíveis na “ Mui Nobre e Sempre Leal Cidade de Évora”.

Ao meu namorado um agradecimento muito especial por todo o amor, carinho e incentivo ao longo destes anos. Agradeço todos os dias a força que me transmites e a persistência com que me fazes acreditar que é possível sonhar.



### Resumo

A Síndrome do X Frágil é uma perturbação do desenvolvimento de etiologia genética e é a causa mais frequente de défice intelectual. No entanto ainda existe um longo percurso entre a identificação dos primeiros sinais e a obtenção do diagnóstico.

Com o presente estudo pretendeu-se identificar quais os sinais de risco de SXF que foram detetados pelas/os mães/pais com crianças com Síndrome X Frágil. Participaram voluntariamente nesta investigação 37 mães e 4 pais com filhos/as que tinham um diagnóstico confirmado de SXF. Neste estudo descritivo recorreu-se à utilização de um questionário retrospectivo que tinha como principal objetivo identificar quais os principais sinais de risco de SXF e com que idade é que as/os mães/pais notaram o aparecimento dos mesmos. Os resultados encontrados apontam para uma maior frequência de dificuldades cognitivas, tais como a dificuldade em manter a atenção, atraso de desenvolvimento, défice intelectual, atraso da linguagem, *handflapping*, dificuldades em manter o contacto visual, ansiedade social e as orelhas grandes.

Palavras-chave: síndrome x frágil, sinais de risco, deteção precoce, rastreio, diagnóstico

## Diagnosis and detection of early signs of risk of Fragile X Syndrome

### **Abstract**

Fragile X Syndrome is a genetic disorder of development and is the most frequent cause of intellectual deficit. However there is still a long way between the identification of the first signs and the diagnosis. The purpose of this study was to identify the risk signs of FXS that parents were able to detect early in their children. Forty-one parents, who had children with the diagnosis of FXS, participated voluntarily in this study.

A retrospective questionnaire was used to find out which risk signs were identified at early ages. In addition, parents were asked about when they noticed the emergence of these signs. The most frequently reported signs were difficulties in maintaining attention, developmental delay, intellectual deficit, language delay, handflapping, difficulty in maintaining eye contact, social anxiety and prominent ears.

Keywords: Fragile X Syndrome, risk signs, early detection, screening, diagnosis

## Índice

Introdução.....	1
I- Enquadramento Teórico.....	3
Capítulo 1- Caracterização da Síndrome X Frágil.....	3
1.1- Aspetos históricos da SXF .....	3
1.2- Caracterização genética .....	4
1.2.1 - Pré-mutação.....	5
1.2.2 - Mutação Completa .....	6
1.2.3- Hereditariedade.....	7
1.3- Prevalência.....	8
1.4- Características Fenóticas da SXF .....	8
1.4.1 Características físicas .....	9
1.4.2- Características cognitivas.....	10
1.4.3- Características comportamentais/emocionais e sociais .....	10
1.5- Comorbilidades associadas à SXF .....	11
Capítulo 2- Diagnóstico .....	12
2.1- Diagnóstico molecular.....	12
2.2- Percurso até ao diagnóstico .....	13
Capítulo 3- Rastreio e deteção precoce da SXF .....	15
3.1- Rastreio .....	15
3.2- Importância da deteção precoce .....	19
II- Estudo Empírico.....	20
Capítulo 4- Metodologia .....	20
4.1 Participantes.....	20
4.2 Instrumentos.....	21

4.2.1 Questionário IRDI - Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil .....	22
4.2.2 Questionário Retrospectivo para pais com filhos/as com SXF .....	22
4.3 Procedimentos.....	23
4.4 Aspectos éticos e deontológicos.....	24
4.5 Tratamento de dados .....	24
Capítulo 5- Resultados .....	25
Capítulo 6- Discussão dos Resultados .....	32
Capítulo 7- Conclusões .....	36
Referências Bibliográficas .....	38
ANEXOS .....	48

## Índice de Figuras

Figura 1. Representação do cromossoma X normal e outro com a mutação do gene FMR1	3
Figura 2. Genograma: hereditariedade da SXF	7
Figura 3. Crianças com fenótipo típico da SXF	9



## Índice de Tabelas

Tabela 1.	Número de repetições CGG	4
Tabela 2.	Principais características fenotípicas da SXF	11
Tabela 3.	Vantagens e Limitações dos vários tipos de rastreio da SXF	18
Tabela 4.	Nacionalidade dos pais	21
Tabela 5.	Percentagem de Pais/ Mães que preencheram o questionário	21
Tabela 6.	Género do/a filho/a com SXF	21
Tabela 7.	Média das idades dos/as filhos/as com SXF	21
Tabela 8.	Hierarquização das características que aparecem com maior frequência	25
Tabela 9.	Apresentação das características com maior frequência entre pré e pós-puberdade	26
Tabela 10.	Médias e medianas do questionário IRDI	28
Tabela 11.	Diferenças entre os grupos com e sem sinais de risco	31

## Lista de Abreviaturas

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

CGG- Trinucleótidos Citosina-Guanina-Guanina

DI- Déficit Intelectual

FMR1- *Fragile Mental Retardation 1*

FMRP- *Fragile X Mental Retardation Protein*

FXPOI- Falência Ovária Primária associada ao X Frágil

IRDI- Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil

PCR- Reação de Polimerização em Cadeia

PDI- Perturbação do Desenvolvimento Infantil

PEA- Perturbações do Espectro do Autismo

PHDA- Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção

FXTAS- Síndrome de Tremor Ataxia associada ao X Frágil

SXF- Síndrome de X Frágil

## Introdução

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a forma hereditária mais comum de défice intelectual. É considerada uma doença rara, mas que em Portugal ainda se encontra subdiagnosticada (Franco, Apolónio, Ferreira & Albuquerque, 2014).

Esta patologia do neurodesenvolvimento infantil afeta o desenvolvimento do sistema nervoso e pode afetar diversas áreas, tais como: a motricidade, o comportamento, a comunicação e aquisição da linguagem, dificuldades de aprendizagem, problemas emocionais e défices cognitivos (Hagerman & Hagerman 2002).

As linhas de investigação mais recentes sobre a SXF centram-se sobretudo nas implicações de ser portador da SXF (Archibald et al., 2016) nas várias alternativas para o rastreio (Bailey et al., 2017) e na deteção precoce (Belardi et al., 2017).

Apesar de já terem passado duas décadas desde a descoberta do gene FMR1, sabe-se muito pouco sobre a fisiopatologia da doença. Esta falta de conhecimento apresenta-se como uma das maiores barreiras para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz (Dean, Muthuswamy & Agarwal, 2016). Apesar de as primeiras preocupações dos pais surgirem por volta dos doze meses, a idade média de diagnóstico para SXF pode surgir apenas por volta dos trinta e oito meses, ou seja, pelo menos dois anos após a primeira preocupação dos pais (Bailey, Raspa, Olmsted & Holiday, 2009). No entanto em Portugal o diagnóstico tende a surgir ainda mais tarde e parecem haver alguns casos que só são detetados em idade escolar (Franco et al., 2014).

Atualmente um dos maiores desafios associados à SXF é o diagnóstico tardio que muitas vezes só é feito quando as crianças apresentam um atraso de desenvolvimento significativo (Bagni, Tassone, Neri & Hagerman, 2012; Ciaccio et al., 2017). No caso desta perturbação do desenvolvimento os pais são geralmente os primeiros a notar sinais de atraso de desenvolvimento e ao que tudo indica parecem ser essas as suas primeiras preocupações, mas muitas vezes esses sinais podem não ser valorizados pelos profissionais de saúde (Bailey et al., 2009).

Com o intuito de acelerar o processo de diagnóstico surge a necessidade de utilizar instrumentos de deteção dos sinais ou medidas de rastreio que permitam uma deteção precoce da SXF. Os questionários retrospectivos para pais têm sido um instrumento muito utilizado quer na prática clínica quer na investigação, com o propósito de identificar quais as características que as crianças que mais tarde foram diagnosticadas com perturbações do desenvolvimento manifestavam em idades

precoces (Bailey, Raspa, Olmsted, & Holiday, 2008).

Os principais objetivos deste estudo são perceber quais os sinais de risco de SXF que foram identificados pelos/as pais/mães e quando é que notaram o aparecimento destes sinais de alerta. Para tal recorreu-se à aplicação de um questionário retrospectivo para pais. Este questionário era composto por duas partes, a primeira parte continha a informação sociodemográfica e as principais características da SXF para que os/as pais/mães pudessem assinalar com que idade notaram o aparecimento das mesmas. A segunda parte do questionário avaliava os indicadores clínicos de risco (IRDI) para o desenvolvimento infantil em idades precoces (entre os 0 e os 18 meses).

Em termos de organização este estudo está dividido em sete capítulos. No primeiro capítulo é feita a caracterização, quer genética, quer fenotípica da SXF que permite uma breve elucidação sobre o tema. No segundo capítulo explora-se o percurso até à obtenção do diagnóstico. No terceiro capítulo refere-se a importância da deteção precoce, bem como dos vários tipos de rastreio. No que diz respeito ao estudo empírico propriamente dito, temos o quarto capítulo onde é descrita toda a metodologia desde a elaboração do questionário, seleção da amostra, instrumentos utilizados e procedimentos para a recolha e análise de dados. No quinto capítulo apresentam-se os resultados sob a forma de tabelas de frequências com as principais características da SXF. No sexto capítulo discutem-se os principais resultados e por fim, no sétimo capítulo, referem-se as principais conclusões retiradas do estudo, bem como as principais limitações e considerações sobre a importância de investigações futuras.

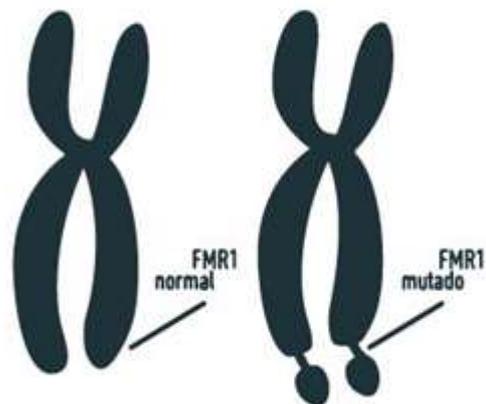
## I- Enquadramento Teórico

### Capítulo 1- Caracterização da Síndrome X Frágil

#### 1.1- Aspetos históricos da SXF

Os primeiros estudos a fazerem referência a esta doença de origem genética surgiram no ano de 1943, quando os médicos Martin e Bell analisaram uma família em que todos os rapazes tinham défice intelectual e manifestavam várias semelhanças em termos físicos, bem como alterações do comportamento (Cohen, Neri & Weksberg, 2002).

Lubs (1969) estudou uma família em que os homens de três gerações diferentes tinham défice intelectual. Através de estudos citogenéticos desses doentes foi possível identificar o “sítio frágil”, que é um segmento que não cora e que aparece como uma falha, localizada no braço longo do cromossoma X (*Figura 1*). Mas só em 1991 é que foi identificado e sequenciado o gene FMR1 responsável pelo fenótipo da SXF (Verkerk et al., 1991). O silenciamento do gene FMR1 causa a ausência ou diminuição da produção de FMRP, que é uma proteína muito importante para o desenvolvimento neuronal (Abrams et al., 2012).



**Figura 1.** Representação esquemática do cromossoma X normal e outro com mutação do gene FMR1

## 1.2- Caracterização genética

A SXF é uma perturbação do neurodesenvolvimento infantil que resulta de uma mutação genética localizada no braço longo do cromossoma X na área Xq27.3. Esta mutação genética ocorre num único gene, o gene FMR1 (*Fragile X Mental Retardation-1*), devido à amplificação instável e sucessiva metilação de uma repetição de trinucleótidos (CGG - Citosina, Guanina, Guanina) (Hagerman & Hagerman, 2002).

Quando o número de repetições CGG é superior a 200 isso provoca a inativação através da metilação do gene. A metilação faz com que o gene FMR1 não seja transcrito e por isso deixa de haver a produção da proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) que é essencial para o desenvolvimento normal do cérebro e que desempenha um papel muito importante na regulação de muitas funções neuronais. Assim, pode dizer-se que a redução ou ausência de FMRP é a causa da maior parte da sintomatologia associada à SXF (défice cognitivo, comportamento autista, hiperatividade, dificuldades ao nível da motricidade, comportamento, comunicação e aquisição da linguagem, competências cognitivas e emocionais) (Garber, Visootsak, & Warren, 2008; Omar, Kamal, Abd-Alkhalek, Nady & Salem, 2015).

Na sequência genética associada à SXF as mutações podem apresentar três estados dependendo do número de repetições dos trinucleótidos CGG (Tabela 1). Na população com um desenvolvimento normal ocorrem aproximadamente 30 repetições CGG. Nos indivíduos com a pré-mutação as repetições estão entre 55 e 200 e na mutação completa (SXF) ocorrem mais de 230 repetições CGG (Maddalena et al., 2001).

**Tabela 1. Número de repetições CGG (Maddalena et al., 2001)**

Estado dos Alelos	Repetições CGG	Consequências
Normal	30	Indivíduos com desenvolvimento típico
Pré-Mutação	55-200	São instáveis e têm uma forte tendência a expandir-se a mutação completa
Mutação Completa	>230	Indivíduos com SXF

### 1.2.1 - Pré-mutação

A SXF foi inicialmente identificada como a única doença resultante da mutação do gene FMR1, no entanto existem mais duas condições associadas a este gene, havendo por isso um espectro que pode ser denominado perturbações associadas ao X Frágil. Estas doenças partilham a mesma base genética e especificamente a alteração do gene FMR1 (Bailey, 2013). Quando há uma expansão de aproximadamente 55-200 repetições CGG esta é designada pré-mutação e pode estar associada a outros problemas, tais como a Falência Ovária Primária (FXPOI) ou Síndrome de Tremor Ataxia associada ao X Frágil (FXTAS) (Maddalena et al., 2001).

Em indivíduos com pré-mutação, o funcionamento do gene FMR1 não é tão afetado podendo ainda haver níveis reduzidos da proteína FMRP, mas a quantidade disponível pode ainda permitir que haja um desenvolvimento cerebral próximo do normal. O gene mutado pode ser passado sem qualquer sintoma e por isso será passado às gerações seguintes sem que sejam notados quaisquer sintomas. No entanto, em cada geração o gene pré-mutado tende a mudar de tamanho quando passa de uma geração para outra, transmitindo-se de forma instável, com consequências distintas dependendo do género (Mazzocco, 2000).

Os indivíduos com a pré-mutação podem apresentar dificuldades emocionais, ansiedade, timidez, instabilidade de humor, hiperatividade com défice de atenção (PHDA), défices ao nível das funções executivas. No género masculino tendem a surgir maiores dificuldades de aprendizagem, défices cognitivos e até autismo (Bailey et al., 2008). Podem também apresentar problemas neurológicos e a probabilidade de desenvolverem Síndrome Tremor Ataxia (FXTAS) estima-se que se encontre entre os 33% e os 45% (Carvajal, 2011).

A Síndrome Tremor Ataxia Associada ao X Frágil (FXTAS) é uma doença neurodegenerativa progressiva de início tardio que afeta principalmente homens com idades superiores a cinquenta anos, portadores da pré-mutação do gene FMR1. Afeta aproximadamente 46% dos pacientes do género masculino e 8% do género feminino (Abrams et al., 2012).

Estes indivíduos afetados pela FXTAS apresentam por norma tremor de intenção e ataxia de marcha que podem estar associados a sinais neuropatológicos específicos, para além disso podem apresentar características da doença de Parkinson, dificuldades de mobilidade, quedas frequentes, alteração do tónus muscular, rigidez

nas extremidades superiores, declínio cognitivo, dificuldades em articular a linguagem, défices das funções executivas e da memória, neuropatia periférica (Capelli et al., 2010). Outros sinais fenotípicos podem incluir problemas neuropsiquiátricos, tais como ansiedade, depressão, aumento da irritabilidade e comportamento impulsivo (O'Keefe et al., 2015).

A Falência Ovária Primária (FXPOI) é outra das condições associadas à pré-mutação do gene FMR1 que afeta sobretudo mulheres. Cerca de 20% destas mulheres têm menopausa prematura, ou seja, antes dos quarenta anos. A FXPOI é caracterizada pela diminuição da reserva ovária, menstruações irregulares, reduzida fertilidade e se for mais severa leva à falência ovária prematura (Abrams et al., 2012). Para além disso, pode ainda provocar problemas neurológicos tais como a neuropatia periférica e disfunção autonómica, fibromialgia, hipertensão e hipotiroidismo (Sullivan et al., 2005).

### **1.2.2 - Mutação Completa**

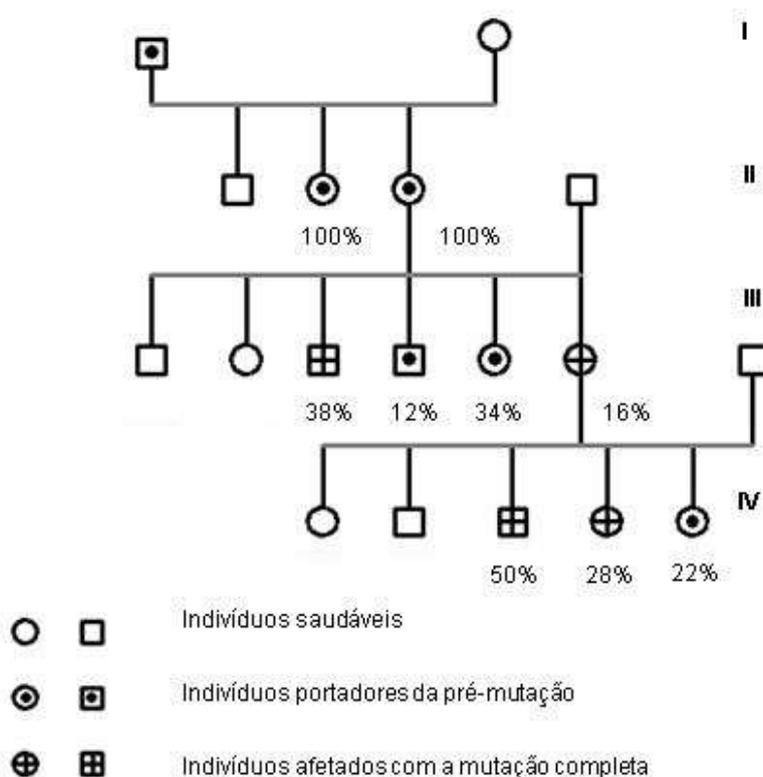
Quando se faz referência à mutação completa fala-se da SXF que afeta os dois géneros. No entanto, como esta é uma perturbação ligada ao cromossoma X, as manifestações são mais graves e evidentes no género masculino (Arvio, 2016). Os homens com a mutação completa podem ter um nível moderado de défice intelectual e comportamentos autistas, elevados níveis de ansiedade e problemas comportamentais (Bailey, Sideris, Roberts & Hatton, 2008).

No género feminino devido a uma compensação do cromossoma X, que não está afetado, apenas um terço são identificadas, até porque a maioria tem um Q.I normal, apesar de poderem apresentar algumas dificuldades de aprendizagem e problemas emocionais (Hagerman & Hagerman, 2011).

### 1.2.3- Hereditariedade

A SXF é uma perturbação ligada ao cromossoma X, assim sendo é transmitida pela mãe para ambos os géneros, enquanto o pai transmite o seu cromossoma X (com a pré-mutação) apenas às suas filhas. Assim todas as filhas que tenham o pai com a pré-mutação serão portadoras da síndrome e terão 50% de probabilidade de ter filhos/as com a doença. O tamanho desta pré-mutação não será exatamente igual ao do pai, podendo aumentar ou diminuir ligeiramente de tamanho (Nolin et al., 2011). Quando a pré-mutação é passada à geração seguinte de um pai para uma filha, esta permanece como pré-mutação, mas quando a pré-mutação é passada pela mãe expande-se para mutação completa (Hansen & Hagerman, 2005). Quanto maior for a pré-mutação mais esta se torna instável e por isso há uma maior probabilidade de se transformar numa mutação completa (Carvajal, 2011).

Na *Figura 2* apresenta-se um genograma que explica de forma breve o padrão da hereditariedade na SXF.



**Figura 2. Genograma sobre a hereditariedade na SXF**

### **1.3- Prevalência**

Têm sido feitos vários estudos na tentativa de conhecer a prevalência da SXF, no entanto os resultados não são unânimes. Segundo Hagerman (2002) a SXF afeta 1:2500 a 4000 homens e 1:4000 a 8000 mulheres. Por outro lado, quando falamos de pré-mutação esta parece afetar 1:850 homens e 1:257/300 mulheres (Cronister, Teicher, Rohlf, Donnenfeld & Hallam, 2008). Em Portugal esta perturbação ainda se encontra subdiagnosticada e torna-se difícil auferir com certeza qual a sua prevalência, ou seja, esta é estimada com base nas estatísticas internacionais (Franco, Apolónio, Ferreira & Albuquerque, 2014). Estima-se que a mutação completa afete em todo o mundo 1: 7000 homens e 1:11.000 mulheres (Hunter et al.,2014).

### **1.4- Características Fenotípicas da SXF**

O fenótipo típico em indivíduos com SXF engloba várias características, tais como orelhas grandes, face longa, pés chatos, macroorquidismo. No entanto, estas características não são muito evidentes em idades precoces, tornando-se mais evidentes com a maturação. Por outro lado os atrasos de desenvolvimento cognitivo e motor são mais evidentes em fases mais precoces do desenvolvimento e costumam ser o sinal de alerta para a possibilidade de haver uma perturbação do neurodesenvolvimento (Bailey, Skinner, Hatton & Roberts, 2000).

Na pré-puberdade as características mais frequentes estão relacionadas com o comportamento, destacando-se a hiperatividade e o evitamento do contacto visual. Em termos de comportamento manifesta-se sobretudo através das dificuldades em manter a atenção e pela hiperatividade. Podem também evitar o contacto visual, apresentar estereotipias motoras (*handflapping* e morder as mãos) que tendem a surgir no segundo ou terceiro ano de vida. Na pós-puberdade destaca-se sobretudo o macroorquidismo nos rapazes e a face longa e estreita e o palato alto arqueado (Carmona & Franco, 2012).

A SXF apresenta uma elevada variabilidade fenotípica visto que não há nenhuma característica que esteja presente em todos os indivíduos (Hagerman, 2011). Existem diferenças na expressividade das características nos dois géneros e não há traços físicos específicos que permitam um diagnóstico claro (Cornish, Levitas & Sudhalter, 2007).

### 1.4.1 Características físicas

As características físicas mais frequentes são a face longa e maxilar proeminente, macrocefalia, orelhas grandes, dificuldades ao nível da motricidade fina, hipotonia (baixo tônus muscular), pés chatos, pele fina nas mãos, hiperextensibilidade articular e macroorquidismo (Hagerman, 2011).

Algumas destas características físicas são observáveis na maior parte das crianças com SXF, no entanto, aproximadamente 30% podem não apresentar essas características e estas deixam de ser essenciais ou úteis ao diagnóstico. Um exemplo disso são as orelhas grandes, pois são a característica física mais frequente, no entanto alguns dos afetados pela SXF podem não apresentar esta característica. As características físicas são muito variáveis em termos de expressão e por si só não permitem fazer um diagnóstico. É precisamente por causa da sua aparência relativamente normal que muitas crianças afetadas não são diagnosticadas precocemente (*Figura 3*) (Cornish, Levitas & Sudhalter, 2007).

A face pode tornar-se mais longa e o queixo proeminente após a puberdade. A hiperextensibilidade também tende a aumentar com a idade, bem como o macroorquidismo que é frequente na adolescência e na idade adulta, mas na pré-puberdade não costuma estar presente (Hagerman, 2002).

As manifestações da SXF podem variar, dependendo da idade, género e estado do gene. Quanto maior for o défice da proteína FMRP, mais evidentes serão as características físicas da SXF. Assim como quanto menor for o défice cognitivo menos características físicas estarão presentes (Abrams et al., 2012).



**Figura 3.** Crianças com o fenótipo típico da SXF

#### **1.4.2- Características cognitivas**

Esta perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI) é caracterizada pela presença de défices ao nível cognitivo e no que diz respeito ao género masculino estes tendem a manifestar atraso de desenvolvimento desde muito cedo. Quase todos apresentam um Q.I inferior, sendo que os défices podem variar desde moderados a severos e por norma já estão presentes por volta dos três anos de idade (Skinner et al., 2005). Devido a uma compensação do cromossoma X que não está afetado, apenas um terço dos portadores do género feminino com uma mutação completa têm défice intelectual. A maioria tem um QI normal, no entanto pode apresentar algumas dificuldades de aprendizagem, défices específicos ao nível da capacidade visuoespacial, memória, atenção e funções executivas (Bagni, Tassone, Neri & Hagerman, 2012).

Por volta dos dois ou três anos começa-se a notar um atraso ao nível da linguagem e este costuma ser o primeiro sinal de alerta. A maioria das crianças com SXF não consegue produzir frases curtas aos dois anos e meio de idade (Hagerman, 2002). A linguagem e a comunicação são afetadas por problemas da estrutura oral e pela perda de audição que muitas vezes é causada por otites repetidas (Abbeduto & Hagerman, 1997).

#### **1.4.3- Características comportamentais/emocionais e sociais**

As características comportamentais mais frequentes incluem evitamento do contacto visual, comportamentos de perseveração, *handflapping*, morder as mãos, agressividade, irritabilidade, defensividade tátil, hiperativação perante estímulos sensoriais, hiperatividade e défice de atenção, ansiedade e evitamento social (Garber, Visootsak & Warren, 2008; Hagerman et al., 2009; Wheeler, Raspa, Bann, Bishop, Hessel, Sacco & Bailey, 2014).

Muitas crianças com SXF também apresentam hipotonia e atrasos do desenvolvimento motor e estes costumam ser perceptíveis por volta dos 9 a 12 meses (Abrams et al., 2012). A hiperatividade por norma melhora com a idade e não costuma ser um problema na idade adulta. No entanto, a hiperativação perante alguns estímulos sensoriais continua na vida adulta e manifesta -se através de variações de humor e comportamentos agressivos (Hagerman, 2002). Outros sintomas típicos da SXF, tais como evitamento do contacto visual, defensividade tátil e o discurso

repetitivo não desaparecem com a idade (Arvio, 2016).

**Tabela 2. Principais características fenotípicas da SXF (Fonte: autora do trabalho)**

<b>Características Físicas</b>	Face alongada; maxilar proeminente; orelhas grandes; macrocefalia; hiperextensibilidade articular; pele fina e suave nas mãos; prega simiesca; macroorquidismo; hipotonia muscular; palato alto e má oclusão dentária; pés chatos; estrabismo (Cornish et al., 2007)
<b>Características Cognitivas</b>	Défice intelectual; dificuldades de aprendizagem; atraso da linguagem; discurso repetitivo; défices ao nível da capacidade visuoespacial, das funções executivas e da memória, défice de atenção (Hagerman, 2011)
<b>Características Emocionais e Sociais</b>	<b>Comportamentais</b> Dificuldades em manter o contacto visual; comportamentos de perseveração; <i>handflapping</i> ; estereotipias das mãos, autoagressão; defensividade tátil; hiper- sensibilidade a estímulos; agressividade; ansiedade; ataques de pânico; timidez excessiva; humor instável; hiperatividade; comportamento autista, ecolalia; défice ao nível das competências sociais (Ballinger, Cordeiro, Chavez, Hagerman & Hessler, 2014)

### **1.5- Comorbilidades associadas à SXF**

Em comorbilidade com a SXF costumam surgir problemas a nível neurológico (convulsões e epilepsia), oftalmológico (estrabismo), otites, problemas gastrointestinais, cardiovasculares, obesidade, prolapso da válvula mitral e perturbações do espectro do autismo. Para além disso costumam surgir outras condições psiquiátricas, tais como a depressão, ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva (Hagerman, 2002).

## Capítulo 2- Diagnóstico

### 2.1- Diagnóstico molecular

O diagnóstico começou a ser feito em 1969 através de métodos citogenéticos (contabilização ao microscópio). Este método revelava a fragilidade da porção terminal do braço longo do cromossoma X dos pacientes afetados numa cultura de células. Todavia este tipo de diagnóstico não permitia identificar os portadores da pré-mutação, nem da mutação completa no género feminino e era considerada uma técnica muito difícil, dispendiosa e que muitas vezes dava falsos positivos (Maddalena, 2001).

Atualmente o diagnóstico da SXF tem de ser sempre genético pois esta é uma forma mais precisa, fiável e definitiva (Omar, Kamal, Abd-Alkhalek, Nady & Salem, 2016). O diagnóstico molecular é feito através da verificação do número de repetições do triplete CGG e para fazer essa análise utilizam-se duas técnicas complementares o *Southern Blot* e o PCR (Polymerase Chain Reaction) (Bagni et al., 2012). O *Southern Blot* estuda a região onde se encontram os tripletos CGG, deteta possíveis expansões e o grau de metilação do gene FMR1. Esta é uma técnica que apresenta uma maior sensibilidade e especificidade visto que consegue detetar de forma precisa quer as mutações completas quer as pré-mutações do gene (Omar et al., 2016). Ainda assim, apresenta algumas desvantagens tais como necessidade de recolher uma grande quantidade de ADN, elevados custos e alguns protocolos utilizam material radioativo (Tassone, 2015).

Já a técnica da reação de polimerização em cadeia (PCR) é considerada uma metodologia válida por ser mais rápida, económica, eficaz no rastreio do gene FMR1 e que utiliza menos quantidades de ADN. Este método de diagnóstico permite obter o número exato de repetições de tripletos CGG e diferenciar alelos normais, com pré-mutação ou mutação completa (Dean et al., 2016). No entanto também apresenta algumas limitações, pois não é capaz de detetar repetições CGG elevadas e nessas situações passa a ser necessário utilizar o *Southern Blot* para conseguir uma confirmação de mutação completa (Tassone, 2015).

## **2.2- Percurso até ao diagnóstico**

Os primeiros sinais de SXF podem já estar presentes desde a primeira infância, no entanto as características físicas desta síndrome só se tornam mais evidentes com o passar dos anos. Por outro lado as dificuldades em termos cognitivos e os problemas comportamentais são mais evidentes na infância e os pais parecem manifestar preocupações com o desenvolvimento dos filhos por volta dos doze meses de idade (Abrams et al., 2012; Bailey et al., 2009). Nesse período as preocupações dos pais em relação aos/as filhos/as são sobretudo o desinteresse pelos objetos, aparecimento de estereotípias e posturas atípicas (Baranek et al., 2005). Aos dezoito meses as preocupações relacionam-se particularmente com os comportamentos motores atípicos, bem como o evitar estabelecer contacto visual, episódios de choro prolongados e a falta de interesse pelas pessoas ou situações à sua volta. Depois dos dezoito meses as preocupações são sobretudo os atrasos ao nível da linguagem e a excessiva timidez (Hinton et al., 2013).

No entanto, apesar do aparecimento dos primeiros sinais de SXF poder surgir durante o primeiro ano de vida e o início das preocupações dos pais coincidir com este período, o diagnóstico ocorre mais tarde, em alguns casos por volta dos vinte e quatro meses e quando se trata de um diagnóstico específico de SXF este não costuma acontecer antes dos três anos (Bailey et al., 2000; Bailey, Skinner & Sparkman, 2003). Em Portugal o diagnóstico costuma ser feito entre os trinta meses e os onze anos, mas a maioria dos diagnósticos só são confirmados depois dos seis anos (Franco et al., 2014).

Há por isso um desfasamento entre o período em que aparecem os primeiros sinais e o diagnóstico genético, a que é atribuída a designação de “odisseia diagnóstica” (Bailey, Raspa, Olmsted & Holiday, 2008).

O processo que conduz ao diagnóstico envolve habitualmente três momentos. Num primeiro momento surgem as primeiras preocupações ou suspeitas relativamente ao desenvolvimento da criança, posteriormente é feita a identificação de um atraso de desenvolvimento específico (ex: linguagem) e por último é confirmado o diagnóstico (Bailey et al., 2000; Franco et al., 2014).

Pode também falar-se de diferentes fases importantes no processo de diagnóstico: uma primeira fase marcada por algum tipo de problema neonatal ou até mesmo durante o parto. Essas complicações durante o parto podem surgir porque as crianças já apresentam uma circunferência craniana maior, baixo tónus muscular e dificuldades de coordenação (Hagerman, 2002). Uma outra fase em que podem surgir pistas

importantes para o diagnóstico surge quando as mães sentem que algo não está bem quando comparam o desenvolvimento do/a seu/sua filho/a com o que seria esperado para uma criança da sua idade. Por último há situações em que as crianças até fizeram as aquisições dentro do período considerado normal, mas entre os vinte e quatro e os trinta e seis meses começam a surgir os primeiros sinais de atraso de desenvolvimento, especialmente ao nível da linguagem (Bailey et al., 2009).

O diagnóstico e deteção precoce da SXF não é fácil pois os recém-nascidos não apresentam esses traços fenotípicos acentuados nos primeiros meses de vida. Nem nenhuma dessas características fenotípicas está presente em todos os indivíduos com SXF e a presença ou ausência de cada uma delas não é conclusiva quanto ao diagnóstico, pelo que este tem de ser sempre genético (Maddalena et al., 2001).

O espectro da SXF é muito vasto e inclui perturbações afetivas, dificuldades de aprendizagem, défice intelectual e autismo. Muitas crianças têm um aspeto físico normal e as únicas características que podem ajudar no diagnóstico são o défice cognitivo e o fenótipo comportamental. É importante referir que quanto menor for o défice cognitivo menos evidentes são as características físicas (Loesh, Huggins & Hagerman, 2004). Para além disso, as características típicas da SXF podem estar presentes noutras patologias e isso dificulta o diagnóstico. Um exemplo disso é o facto de entre 15% e 30% dos indivíduos com SXF cumprirem os critérios para um diagnóstico de autismo (Hagerman, 2002).

Os/As médicos/as normalmente não suspeitam de SXF a não ser que haja alguém na família com défice intelectual ou se houver algumas características específicas como o facto de terem orelhas grandes, face longa e macroorquidismo (Hagerman, 2002). Para que seja possível fazer-se um diagnóstico diferencial o/a médico/a ou pediatra deve estar atento aos sinais. Muitas vezes antes de ser feito um diagnóstico genético a criança pode ser categorizada como tendo défice intelectual ou autismo e é fundamental que se consiga sinalizar mais facilmente os sintomas que levem ao rastreio e diagnóstico correto destas crianças (Carmona & Franco, 2012).

## Capítulo 3- Rastreamento e detecção precoce da SXF

### 3.1- Rastreamento

Existem duas hipóteses para o rastreamento da SXF: fazer o rastreamento universal ou o rastreamento em cascata (Hill, Archibald, Cohen & Metcalfe, 2010).

Os programas de rastreamento universal para a SXF podem ser feitos através do teste preconcepção ou à mulher grávida (pré-natal) e também neonatal (recém-nascidos). Assim o rastreamento para portadores poderá alertar as famílias para a possibilidade de haver uma criança com SXF dando-lhes depois a hipótese de analisar outras opções de planejamento familiar. Para além disso permitirá que os portadores estejam informados sobre o risco de virem a ter Falência Ovárica Primária (FXPOI) e Síndrome de Tremor Ataxia (FXTAS) (Abrams et al., 2012; Bailey et al., 2009).

Os pais tendem a apoiar todas as formas de rastreamento, mas a maioria escolheria o teste preconcepção ao portador. Porém esta seria uma forma de rastreamento difícil de implementar para toda a população, mas que poderia ser feito caso os pais o solicitassem. Ao contrário da maioria dos testes para portadores pré-natais no caso de ser portador da SXF isto acarreta várias implicações para a saúde (Bailey, Bishop, Raspa & Skinner, 2012).

No rastreamento pré-natal são feitas provas para determinar se o feto apresenta alguma alteração que provoque SXF. Este tipo de rastreamento permite o aconselhamento genético e reprodutivo das famílias e com isto poderá haver uma redução dos custos a longo prazo. É considerada uma forma de rastreamento eficaz e abrangente, embora levante um conjunto de questões éticas e económicas (Raspa, Edwards, Wheeler, Bishop & Bailey, 2016). O rastreamento e o diagnóstico pré-natal dos portadores da SXF através da utilização de métodos moleculares baseados em ADN são cruciais para a detecção precoce, para a intervenção e planejamento familiar (Gutiérrez, Bajaj & Klugman, 2014).

No que diz respeito ao rastreamento neonatal este evita que os pais tenham de passar pela “odisseia diagnóstica” e permite-lhes um acesso mais rápido à informação sobre a SXF, um aumento do número de diagnósticos e facilita-lhes o acesso à intervenção precoce. A partir do momento em que há um diagnóstico confirmado as famílias começam a ter acompanhamento e as crianças poderão usufruir de tratamentos experimentais. Ainda assim apresenta algumas limitações pois identifica uma condição para a qual não há cura e isso pode gerar ansiedade e afetar as relações familiares. Tal como o rastreamento pré-natal esta é uma medida de rastreamento considerada muito dispendiosa (Riley & Wheeler, 2017).

É importante referir que para que se façam rastreios a recém-nascidos é necessário que a sua condição represente um problema significativo de saúde pública, para o qual existam testes disponíveis e de baixo-custo, bem como tratamentos com eficácia comprovada e um acompanhamento adequado. Também é importante que se tenha em consideração que este tipo de rastreio acarreta vários custos e implica que tenham de haver meios para dar suporte e aconselhamento às famílias (Bailey & Gehtland, 2015). O rastreio ao recém-nascido é apontado como uma possibilidade para acelerar o diagnóstico das crianças com SXF, contudo a SXF não tem um tratamento comprovado e têm sido levantadas várias questões éticas (Bailey et al., 2017). Para além do mais o rastreio de recém-nascidos para mutações FMR1 não está incluído no programa de rastreios para recém-nascidos, porque o indivíduo pode não desenvolver uma mutação grave e no imediato parece não haver risco de vida (Bagni et al., 2012). Assim pode dizer-se que a SXF não cumpre os critérios para que seja feito um rastreio neonatal, pois ainda não está devidamente comprovada a eficácia dos tratamentos iniciados precocemente nesta síndrome. Por causa de questões éticas na identificação de portadores assintomáticos, algumas estratégias de rastreio têm sido propostas para identificar apenas as pessoas afetadas (Crawford, Acuña & Sherman, 2001).

O rastreio universal é por norma projetado para a identificação pré-sintomática de doenças graves, que representem um problema de saúde pública, para o qual já exista um rastreio preciso e de baixo custo, um acompanhamento adequado e tratamentos eficazes (Bailey & Gehtland, 2015). Não cumprindo estas condições torna-se necessário recorrer a outro tipo de rastreio, feito mediante a deteção de sinais precoces. Neste sentido pode recorrer-se ao rastreio em cascata pois este permite identificar os membros da família que estão em risco e expande o círculo de diagnóstico (Sorensen, Gane, Yarborough, Hagerman & Tassone, 2013). Esta é uma forma mais barata, contudo menos eficaz do que o rastreio pré-natal, visto que não atua no sentido preventivo (Hagerman & Tassone, 2013).

Defende-se cada vez mais que se façam rastreios que englobem outras condições adicionais que não estejam previstas nos planos de saúde (Bailey & Gehtland, 2015). Isto porque os programas de rastreio genético dão oportunidade às famílias de obterem mais informação sobre o risco de virem a ter filhos/as portadores/as de doenças genéticas e podem também fornecer outras informações sobre a saúde do indivíduo (Ames et al., 2015).

As diretrizes dos programas de rastreio devem respeitar e promover uma decisão voluntária e informada que permita ao indivíduo e à sua família aceitar ou recusar participar no rastreio. O consentimento informado é considerado um princípio central dos programas de rastreio genético. Assim sendo, considera-se fundamental que todos os indivíduos que sejam submetidos aos programas de rastreio compreendam o seu propósito e aceitem as possíveis implicações que os testes genéticos podem acarretar tanto para si como para as suas famílias. Ao ponderar os prós e contras do rastreio genético podem reduzir-se os problemas psicossociais que advêm de resultados inesperados (Bailey & Gehtland, 2015).

Um dos maiores obstáculos à implementação do rastreio é a inexistência de uma ferramenta de rastreio rápida e de baixo custo que permitisse detetar toda a expansão dos alelos quer em homens quer em mulheres (Omar et al., 2016).

Torna-se fundamental um olhar crítico sobre a necessidade e viabilidade de uma expansão do rastreio voluntário oferecido logo após o nascimento, proporcionando uma escolha às famílias que querem saber sobre outras condições. Ao que tudo indica os pais das crianças com SXF parecem ser a favor do rastreio ao recém-nascido, mas quando se fala da população em geral a maioria preferia não submeter a criança a esse tipo de rastreio (Bailey et al., 2017).

Recomenda-se que todas as crianças que são diagnosticadas com atraso de desenvolvimento ou défice intelectual devem fazer o rastreio/despiste para SXF. Assim torna-se necessário um rastreio e a deteção cada vez mais precoces para que a intervenção possa ser mais eficaz, quer ao nível do aconselhamento genético quer da intervenção com as crianças e famílias (Moeschler et al., 2014).

<b>Tipo de rastreio</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Limitações</b>	
<b>Rastreio Universal</b>	<b>Pré-Natal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Permite o aconselhamento genético e reprodutivo das famílias;</li> <li>-Redução de custos a longo prazo;</li> <li>-Forma de rastreio mais eficaz e mais abrangente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Questões Éticas (o que fazer com essa informação);</li> <li>-Forma de rastreio mais dispendiosa;</li> </ul>
	<b>Neonatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumentar o nº de diagnósticos precoces;</li> <li>-Evitamento da “odisseia diagnóstica”</li> <li>-Acesso à informação sobre SXF;</li> <li>-Programas de Intervenção Precoce;</li> <li>-Aconselhamento genético para a família;</li> <li>-Acesso a tratamentos experimentais;</li> <li>-Acompanhamento e educação parental;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Questões éticas, legais e sociais ligadas aos portadores da SXF;</li> <li>-Identifica uma condição para a qual não há cura;</li> <li>-Pode afetar a vinculação parental;</li> <li>-Gera ansiedade;</li> <li>-Barreiras socioeconómicas (teste dispendioso)</li> </ul>
<b>Rastreio em Cascata</b>	<b>Deteção de sinais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Permite identificar os membros da família que podem ter a pré- mutação ou SXF;</li> <li>-Expande o círculo de diagnóstico;</li> <li>-Mais barato mas menos eficaz do que o rastreio pré-natal;</li> <li>- Permite identificar mais indivíduos que estejam afetados;</li> <li>- Melhora a qualidade de vida daqueles que são diagnosticados;</li> <li>-Acesso a tratamentos experimentais;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Depende da sinalização de familiares com défice intelectual;</li> <li>-Pode aumentar a ansiedade dos membros da família que tenham a pré-mutação;</li> <li>-Não há hipótese de prevenção;</li> </ul>

**Tabela 3. Vantagens e Limitações dos vários tipos de rastreio da SXF**

Fonte: Própria (Dados recolhidos pela autora deste trabalho)

### **3.2- Importância da detecção precoce**

A importância das questões de diagnóstico e tratamento precoce, em conjunto com a identificação dos membros da família em risco ou afetados por mutações FMR1, levou à discussão sobre o momento apropriado para a identificação precoce (Abrams et al., 2012).

A identificação precoce de sinais de risco de SXF é fundamental para a redução da chamada “odisseia diagnóstica”. Acelerar este diagnóstico otimiza a intervenção precoce, contribuindo para um melhor prognóstico, uma vez que a criança e a família recebem ajuda para ultrapassar as dificuldades, potenciando o seu desenvolvimento, inclusão e qualidade de vida (Raspa & Bailey, 2010).

Sabe-se que se houver uma detecção precoce é possível reduzir o tempo até ao diagnóstico e desta forma permite-se o acesso a serviços de apoio, informação sobre o risco reprodutivo familiar e há possibilidade integrar tratamentos experimentais (Bailey et al., 2002). Assim, torna-se imprescindível que os profissionais de saúde sejam os primeiros responsáveis pela identificação dos sinais que levam ao diagnóstico, tornando o seu papel decisivo na identificação precoce da síndrome e no processo de acompanhamento da criança e da família (Franco, Pires & Apolónio, 2013).

A intervenção precoce da SXF apresenta vantagens visto que a descendência afetada pode beneficiar de intervenção atempada, bem como de terapias específicas, ou então participar em ensaios clínicos que permitam no futuro que o tratamento farmacológico possa ser bem-sucedido (Arenas et al., 2017; Berry-Kravis, 2014). Para além disso, permite uma redução do mal-estar na família, pois a intervenção deixa de estar apenas centrada na criança com SXF e passa a incidir também na família e nos múltiplos contextos em que estão inseridos (Franco, 2015).

## **II- Estudo Empírico**

### **Objetivo e Questões de Investigação**

O diagnóstico tardio parece ser uma das maiores problemáticas associadas à SXF, visto que na ausência de uma história familiar de SXF o diagnóstico tende a surgir vários anos após o aparecimento dos primeiros sinais.

Na tentativa de contribuir no sentido de responder a esta necessidade de agilizar o processo de diagnóstico surge este estudo, de carácter exploratório, que tem como principal objetivo identificar quais os sinais de risco de SXF que os pais detetaram nos/as seus/suas filhos/as em idades precoces. Para além disso, pretende-se responder às seguintes questões de investigação: Quais foram os sinais de risco de SXF que os pais conseguiram identificar primeiro? Quando notaram o aparecimento desses sinais?

## **Capítulo 4- Metodologia**

### **4.1 Participantes**

Neste estudo descritivo exploratório participaram voluntariamente 41 mães/pais (n=41) com filhos/as com o diagnóstico de Síndrome X Frágil (SXF). Desta amostra de conveniência 22 mães/pais (53,7%) tinham nacionalidade Brasileira e 19 (46,3%) nacionalidade Portuguesa (Tabela 4).

O questionário foi preenchido por 37 (90,2%) mães (Tabela 5) e 39 (95,1%) dos filhos eram do género masculino (Tabela 6). No momento em que os pais preencheram os questionários as idades dos/as filhos/as com SXF estavam compreendidas entre os 3 e os 35 anos (Média=13,83) (Tabela 7).

Para que as/os mães/pais pudessem preencher o questionário tinham de obrigatoriamente ter um/a ou mais filhos/as com diagnóstico de mutação completa de SXF.

**Tabela 4. Nacionalidade das/os mães/pais**

Nacionalidade	Percentagem	Frequência
Brasileira	53,7%	22
Portuguesa	46,3%	19

**Tabela 5. Percentagem de Mães/Pais que preencheram o questionário**

Progenitor	Percentagem	Frequência
Mãe	90,2%	37
Pai	9,8%	4

**Tabela 6. Género do/a filho/a com SXF**

Género	Percentagem	Frequência
Masculino	95,1%	39
Feminino	4,9%	2

**Tabela 7. Média da idade atual dos/as filhos/as com SXF**

Média	Mediana	Desvio Padrão
13,83	13,00	7,17

## **4.2 Instrumentos**

Os questionários retrospectivos para pais são muitas vezes utilizados para identificar as características das crianças que foram mais tarde diagnosticadas com uma perturbação do desenvolvimento (Zhang et al., 2016).

Dewrang e Sandberg (2010) referem que para se conseguir avaliar o desenvolvimento de uma criança devem utilizar-se métodos de avaliação retrospectivos. Os questionários para mães/pais são considerados ferramentas essenciais em estudos retrospectivos, embora, o risco de imprecisão seja elevado, pois pode haver alguns enviesamentos e o facto de se tratar de lembranças e interpretações de situações, implica que essas memórias estejam bem preservadas. Assim na tentativa de identificar melhor o aparecimento dos sinais precoces da SXF elaborou-se um questionário retrospectivo para pais. Para além deste utilizou-se também o (IRDI) que é um instrumento que avalia os Indicadores Clínicos de Risco

para o Desenvolvimento Infantil. Este instrumento foi desenvolvido por investigadores brasileiros e foi validado para que pudesse ser utilizado por profissionais de saúde. O IRDI visa sobretudo detetar o risco para o desenvolvimento infantil (Kupfer et. al., 2009).

#### **4.2.1 Questionário IRDI - Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil**

O IRDI foi inicialmente desenvolvido e validado por um grupo de especialistas brasileiros, que tinham como objetivo observar os comportamentos da díade mãe-bebé para detetar quais eram os sinais de risco para o desenvolvimento infantil (Kupfer et al., 2009).

O IRDI é composto por 31 indicadores clínicos de desenvolvimento que estão distribuídos por quatro faixas etárias (0 aos 4 meses) (4 aos 8 meses) (8 aos 12 meses) (12 aos 18 meses) (Kupfer et al., 2009).

Nesta versão do IRDI a ausência de dois ou mais indicadores sugere o risco de desenvolvimento da criança. Assim, quando os IRDI estão presentes, são indicadores de desenvolvimento e quando estão ausentes são indicadores de risco para o desenvolvimento (Kupfer et al., 2009).

No presente estudo utilizou-se um IRDI adaptado, neste caso um questionário retrospectivo para pais. Nesta versão do IRDI os 31 indicadores iniciais que apareciam como afirmações foram transformados em perguntas de carácter retrospectivo que eram dirigidas aos pais num formato autoaplicável e onde as respostas eram dadas através de uma escala *Likert*. A escala *Likert* quantifica os comportamentos em cinco categorias: "nunca", "raramente", "às vezes", "muitas vezes" e "sempre". Para além destas cinco categorias também se incluiu uma última "não me lembro", por se tratar de um questionário retrospectivo, ou seja, baseado na memória dos pais sobre o desenvolvimento dos/as filhos/as (Machado, 2013).

A aplicação do IRDI-questionário tinha mais vantagens por ser um instrumento mais fácil de aplicar, mais rápido de preencher (15 minutos) e com baixo custo associado (Machado, 2013).

#### **4.2.2 Questionário Retrospectivo para pais com filhos/as com SXF**

Os questionários para pais são uma ferramenta indispensável à realização de estudos retrospectivos, pois permitem que os pais identifiquem quais foram os sinais que

consideraram de risco ao longo do desenvolvimento dos/as filhos/as e que consequentemente possam ter conduzido a eventuais diagnósticos (Dewrang & Sandberg, 2010).

No entanto, é importante referir quer as vantagens, quer as desvantagens inerentes à utilização deste tipo de instrumentos. As vantagens dos questionários retrospectivos para pais são sobretudo o facto de os pais serem detentores de um vasto conhecimento sobre os comportamentos e emoções dos/as filhos/as. Para além disso, outro aspeto muito vantajoso é o facto de haver a possibilidade de aplicação a vários contextos, através da internet (*email*) que o tornam um método muito mais rápido, prático quer para os investigadores, quer para os pais e com baixo custo associado (Reznick, Baranek, Reavis, Watson & Crais, 2007).

As desvantagens inerentes à utilização de questionários retrospectivos para pais passam por um grande risco de imprecisão, visto que são utilizadas lembranças e interpretações de situações passadas. Outra desvantagem apontada seria o facto de grande parte dos pais ter poucos parâmetros que lhes permitissem fazer uma comparação em relação ao comportamento de crianças normais e avaliar os/as seus/suas filhos/as consoante esse referencial. Assim sendo, torna-se difícil para os pais fazerem um julgamento do comportamento dos/as filhos/as, porque muitas vezes tendem a ser imprecisos e isso torna necessário que os itens do questionário sejam muito claros e com alternativas de resposta objetivas (Reznick et al., 2007).

Para além dos aspetos referidos anteriormente também importa sublinhar que a quantidade de informações que os pais têm disponíveis sobre o diagnóstico da criança no momento em que preenchem o questionário influencia a especificidade das suas respostas (Clifford & Dissanayake, 2008).

### **4.3 Procedimentos**

Com este estudo quantitativo pretendia-se descrever quais os sinais precoces que os mães/pais conseguiam identificar nos/as seus/as filhos/as, que mais tarde foram diagnosticados com SXF. Este estudo descritivo pretendia sobretudo descrever quais os sinais de risco que eram identificados precocemente.

Tendo em conta os objetivos que se pretendiam atingir com a realização deste estudo descritivo, houve a necessidade de construir um questionário retrospectivo para pais que tinham filhos/as com diagnóstico SXF (Hagerman & Hagerman, 2002; Gómez et al., 2014).

Numa primeira parte do questionário era pedida a informação sociodemográfica e

era apresentado um vasto conjunto de características fenotípicas da SXF que os pais deveriam identificar como presentes ou não nos/as seus/suas filhos/as e com que idade (meses) notaram o aparecimento das mesmas. Na segunda parte do questionário, utilizou-se o IRDI, que é considerado um questionário autoaplicável, que fornece informação sobre os Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil. O IRDI é constituído por 31 indicadores clínicos distribuídos em quatro faixas (0 aos 4 meses; 4 aos 8 meses; 8 aos 12 meses; 12 aos 18 meses) e na ausência de dois ou mais indicadores sugere-se que há risco de desenvolvimento da criança.

Após a elaboração do questionário, que foi feito *online*, enviou-se um primeiro *email* apenas a alguns pais para que estes pudessem testar o questionário e identificar aspetos que deveriam ser melhorados. Após a revisão dos questionários enviou-se um *email* geral onde se explicavam os objetivos do estudo e onde os participantes conseguiam ter acesso ao *link* que lhes permitiria aceder e responder de forma rápida e prática ao questionário.

Foram contactados por *email* aproximadamente 100 pais com filhos/as que tinham diagnóstico SXF. Estes contactos (*email*) eram provenientes de uma extensa base de dados de famílias portuguesas e brasileiras com diagnóstico SXF.

#### **4.4 Aspetos éticos e deontológicos**

Todos os procedimentos relacionados com o presente estudo foram aprovados pela Comissão de Ética da Universidade de Évora. Os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo, e foi-lhes assegurado o direito à confidencialidade dos registos que seriam impreterivelmente mantidos, garantindo-se desta forma o absoluto anonimato dos participantes.

Para além disso, todos os participantes que manifestassem alguma dúvida ou que no futuro quisessem ser informados sobre os resultados da investigação podiam solicitá-lo através de um *email* que foi criado com essa finalidade (sxf1uevora@gmail.com).

#### **4.5 Tratamento de dados**

Os dados foram alvo de uma análise estatística descritiva e inferencial. Na estatística descritiva foram utilizadas análise de médias e frequências.

Para a realização da análise estatística foi utilizado o *software IBM SPSS Statistics Data Editor*, versão 20.0.

## Capítulo 5- Resultados

Inicia-se a apresentação dos resultados com uma hierarquização das características que aparecem com maior frequência na amostra selecionada (Tabela 8). Tal como foi referido na revisão de literatura (Hagerman, 2002), as dificuldades em manter a atenção, o atraso em termos de desenvolvimento, o défice intelectual e o atraso da linguagem são as características que os pais referiram como sendo as mais frequentes nos/as seus/suas filhos/as com SXF. As características referidas com menos frequência foram as características físicas.

**Tabela 8. Hierarquização das características que aparecem com maior frequência**

Características	Percentagem (%)	Características	Percentagem (%)
Dificuldades em manter a atenção	100%	Mordia-se a si mesmo	53,7%
Atraso de desenvolvimento	95,1%	Má oclusão dentária	51,2%
Défice intelectual	92,7%	Pele fina nas mãos	51,2%
Atraso linguagem	92,7%	Dificuldades perçetivas	48,8%
<i>Handflapping</i>	85,4%	Macroorquidismo	46,3%
Dificuldade contacto visual	82,9%	Face Longa	43,9%
Ansiedade Social	82,9%	Palato alto	39,0%
Orelhas grandes	80,5%	Problemas visuais	39,0%
Hipersensibilidade a estímulos	75,6%	Hiperextensibilidade articular	36,6%
Comportamentos de perseveração	73,2%	Macrocefalia	31,7%
Dificuldades de interação	73,2%	Dificuldades de memorização	29,3%
Pés chatos	73,2%	Agressividade	29,3%
PHDA	70,7%	Batia-se a si mesmo	26,8%
Excessiva timidez	70,7%	Convulsões	26,8%
Comportamento autista	61,0%	Prega simiesca	22,0%
Hipotonia	58,5%	Maxilar proeminente	17,1%
Defensividade tátil	53,7%		

**Tabela 9. Apresentação das características com maior frequência entre pré e pós-puberdade**

Características	Pré-Puberdade	Pós-Puberdade
1. Dificuldades em manter a atenção	100%	100%
2. Défice intelectual	89%	96%
3. Atraso linguagem	89%	96%
4. <i>Handflapping</i>	94%	78%
5. Dificuldade contacto visual	78%	87%
6. Ansiedade Social	83%	83%
7. Orelhas grandes	89%	74%
8. Hipersensibilidade a estímulos	83%	69%
9. Comportamentos de perseveração	72%	74%
10. Dificuldades de interação	72%	74%
11. Pés chatos	44%	52%
12. PHDA	72%	69%
13. Excessiva timidez	67%	74%
14. Comportamento autista	56%	61%
15. Hipotonia	50%	65%
16. Defensividade tátil	56%	52%
17. Mordia-se a si mesmo	61%	48%
18. Má oclusão dentária	56%	48%
19. Pele fina nas mãos	33%	65%
20. Dificuldades perceptivas	44%	52%
21. Macroorquidismo	44%	48%
22. Face Longa	28%	57%
23. Palato alto	39%	39%
24. Problemas visuais	39%	39%
25. Hiperextensibilidade articular	83%	69%
26. Macrocefalia	22%	39%
27. Dificuldades de memorização	17%	39%
28. Agressividade	33%	26%
29. Batia-se a si mesmo	39%	17%
30. Convulsões	22%	30%
31. Prega simiesca	6%	35%
32. Maxilar proeminente	11%	22%

Na Tabela 9 dividiu-se a amostra em dois grupos consoante a idade atual dos/as filhos/as no momento em que os pais preencheram o questionário. Criou-se um grupo para a pré-puberdade que englobava todos os elementos até aos 12 anos e 11 meses e os restantes no grupo pós-puberdade. Considerou-se esta a idade com base nos trabalhos de Hagerman, 2002.

Em relação às dificuldades em manter a atenção não houve diferenças entre o grupo pré-puberdade e pós-puberdade, ou seja, esta é uma característica que se mantém constante apesar da idade.

Quando falamos no défice intelectual e atraso da linguagem estes foram mais frequentes no grupo pós-puberdade (96% dos casos), enquanto na pré-puberdade estava presente em (89%) dos indivíduos.

No caso do *handflapping* verificou-se com uma maior frequência nos indivíduos na pré-puberdade (94%) em comparação com os indivíduos no período pós-puberdade (78%).

No que diz respeito ao evitamento do contacto visual houve uma maior percentagem de indivíduos com esta característica no grupo pós-puberdade (87%).

Relativamente à ansiedade social esta característica manteve-se igual em ambos os grupos (83%).

Quando se fala das orelhas grandes, que é uma das características fenotípicas mais associadas à SXF, esta foi mais frequente no grupo pré-puberdade (89%).

A hipersensibilidade a estímulos foi uma característica referida mais vezes pelo grupo pré-puberdade (83%) enquanto na pós-puberdade foi identificada em (69%) dos indivíduos.

Não houve grandes diferenças entre grupos nas características comportamentos de perseveração (72%) e dificuldades de interação (74%).

Para a característica pele fina nas mãos houve um aumento da frequência na pós-puberdade (65%) comparativamente ao grupo pré-puberdade (33%), bem como em relação à face longa (57%) pós-puberdade e (28%) pré-puberdade e ao maxilar proeminente (22%) pós-puberdade e (11%) pré-puberdade.

Variável	Categoria	Freq.	%	Mediana	Média
1. Quando a criança chorava ou gritava a mãe sabia o que ela queria?	1.Nunca	0	0	4,00	3,95
	2.Raramente	3	7,3		
	3.Às vezes	7	17,1		
	4.Muitas vezes	19	46,3		
	5.Sempre	11	26,8		
2. A mãe falava com a criança num estilo particularmente dirigido (manhês)?	1.Nunca	3	7,3	3,00	3,51
	2.Raramente	1	2,4		
	3.Às vezes	16	39,0		
	4.Muitas vezes	11	26,8		
	5.Sempre	8	19,5		
3. A criança reagia ao manhês?	1.Nunca	4	9,8	3,00	3,26
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	9	22,0		
	4.Muitas vezes	13	31,7		
	5.Sempre	6	14,6		
4. A mãe propunha algo à criança e aguardava a sua reação?	1.Nunca	0	0	4,00	4,18
	2.Raramente	1	2,4		
	3.Às vezes	7	17,1		
	4.Muitas vezes	14	34,1		
	5.Sempre	16	39,0		
5. Havia trocas de olhares entre a criança e a mãe?	1.Nunca	0	0	4,00	4,07
	2.Raramente	2	4,9		
	3.Às vezes	11	26,8		
	4.Muitas vezes	10	24,4		
	5.Sempre	18	43,9		
6. A criança começou a diferenciar o dia da noite?	1.Nunca	2	4,9	4,00	3,48
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	6	14,6		
	4.Muitas vezes	9	22,0		
	5.Sempre	9	22,0		
7. A criança utilizava sinais diferentes para expressar as suas diferentes necessidades?	1.Nunca	3	7,3	3,00	3,24
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	13	31,7		
	4.Muitas vezes	8	19,5		
	5.Sempre	7	17,1		
8. A criança solicitava a mãe e fazia um intervalo para aguardar a sua resposta?	1.Nunca	5	12,2	3,00	2,89
	2.Raramente	6	14,6		
	3.Às vezes	13	31,7		
	4.Muitas vezes	10	24,4		
	5.Sempre	1	2,4		
9. A mãe falava com a criança dirigindo-lhe pequenas frases?	1.Nunca	0	0	5,00	4,29
	2.Raramente	2	4,9		
	3.Às vezes	5	12,2		
	4.Muitas vezes	11	26,8		
	5.Sempre	20	48,8		
10. A criança reagia (sorria, vocalizava) quando a mãe ou outra pessoa se estava dirigindo a ela?	1.Nunca	0	0	4,00	3,83
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	8	19,5		
	4.Muitas vezes	10	24,4		
	5.Sempre	15	36,6		
11. A criança procurava ativamente o olhar da mãe?	1.Nunca	2	4,9	4,00	3,62
	2.Raramente	6	14,6		
	3.Às vezes	5	12,2		
	4.Muitas vezes	18	43,9		
	5.Sempre	8	19,5		

12. A mãe dava suporte às iniciativas da criança sem poupar-lhe o esforço?	1.Nunca	1	2,4	4,00	3,97
	2.Raramente	2	4,9		
	3.Às vezes	8	19,5		
	4.Muitas vezes	14	34,1		
	5.Sempre	14	34,1		
13. A criança pedia ajuda de outra pessoa sem ficar passiva?	1.Nunca	7	17,1	2,00	2,60
	2.Raramente	9	22,0		
	3.Às vezes	6	14,6		
	4.Muitas vezes	5	12,2		
	5.Sempre	3	7,3		
14. A mãe percebia que alguns pedidos da criança podiam ser uma forma de chamar a sua atenção?	1.Nunca	3	7,3	4,00	3,38
	2.Raramente	6	14,6		
	3.Às vezes	10	24,4		
	4.Muitas vezes	15	36,6		
	5.Sempre	6	14,6		
15. Durante os cuidados corporais, a criança procurava ativamente jogos e brincadeiras amorosas com a mãe?	1.Nunca	7	17,1	3,00	2,92
	2.Raramente	8	19,5		
	3.Às vezes	10	24,4		
	4.Muitas vezes	9	22,0		
	5.Sempre	5	12,2		
16. A criança demonstrava gostar ou não de alguma coisa?	1.Nunca	2	4,9	4,00	3,73
	2.Raramente	4	9,8		
	3.Às vezes	10	24,4		
	4.Muitas vezes	11	26,8		
	5.Sempre	13	31,7		
17. Mãe e criança compartilhavam uma linguagem particular?	1.Nunca	3	7,3	3,00	3,08
	2.Raramente	9	22,0		
	3.Às vezes	14	34,1		
	4.Muitas vezes	4	9,8		
	5.Sempre	7	17,1		
18. A criança estranhava pessoas desconhecidas para ela?	1.Nunca	7	17,1	3,00	3,22
	2.Raramente	4	9,8		
	3.Às vezes	13	31,7		
	4.Muitas vezes	7	17,1		
	5.Sempre	10	24,4		
19. A criança possuía objetos prediletos?	1.Nunca	1	2,4	4,00	3,68
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	9	22,0		
	4.Muitas vezes	10	24,4		
	5.Sempre	13	31,7		
20. A criança fazia gracinhas?	1.Nunca	3	7,3	3,00	3,32
	2.Raramente	9	22,0		
	3.Às vezes	9	22,0		
	4.Muitas vezes	12	29,3		
	5.Sempre	8	19,5		
21. A criança buscava com o olhar a aprovação do adulto?	1.Nunca	3	7,3	3,00	3,10
	2.Raramente	9	22,0		
	3.Às vezes	14	34,1		
	4.Muitas vezes	7	17,1		
	5.Sempre	6	14,6		
22. A criança aceitava alimentação semi-sólida, sólida e variada?	1.Nunca	2	4,9	5,00	4,24
	2.Raramente	3	7,3		
	3.Às vezes	5	12,2		

	4.Muitas vezes	4	9,8		
	5.Sempre	27	65,9		
23. A mãe alternava momentos de dedicação à criança com outros interesses?	1.Nunca	0	0		
	2.Raramente	2	4,9		
	3.Às vezes	5	12,2	4,00	4,13
	4.Muitas vezes	19	46,3		
	5.Sempre	14	34,1		
24. A criança suportava bem as breves ausências da mãe e reagia às prolongadas	1.Nunca	2	4,9		
	2.Raramente	3	7,3		
	3.Às vezes	6	14,6	4,00	3,87
	4.Muitas vezes	15	36,6		
	5.Sempre	13	31,7		
25. A mãe oferecia brinquedos como alternativas para o interesse da criança pelo corpo materno?	1.Nunca	4	9,8		
	2.Raramente	6	14,6		
	3.Às vezes	8	19,5	4,00	3,30
	4.Muitas vezes	13	31,7		
	5.Sempre	6	14,6		
26. A mãe já não se sentia mais obrigada a satisfazer tudo o que a criança pedia?	1.Nunca	6	14,6		
	2.Raramente	12	29,3		
	3.Às vezes	8	19,5	2,50	2,67
	4.Muitas vezes	8	19,5		
	5.Sempre	2	4,9		
27. A criança olhava com curiosidade para o que interessava à mãe?	1.Nunca	3	7,3		
	2.Raramente	8	19,5		
	3.Às vezes	10	24,4	3,00	3,00
	4.Muitas vezes	10	24,4		
	5.Sempre	2	4,9		
28. A criança gostava de brincar com objetos usados pela mãe e pelo pai?	1.Nunca	5	12,2		
	2.Raramente	10	24,4		
	3.Às vezes	8	19,5	3,00	2,97
	4.Muitas vezes	9	22,0		
	5.Sempre	5	12,2		
29. A mãe começava a pedir à criança que nomeasse o que desejava, não se contentando apenas com gestos?	1.Nunca	2	4,9		
	2.Raramente	3	7,3		
	3.Às vezes	10	24,4	4,00	3,85
	4.Muitas vezes	9	22,0		
	5.Sempre	16	39,0		
30. Os pais colocavam pequenas regras de comportamento para a criança?	1.Nunca	1	2,4		
	2.Raramente	3	7,3		
	3.Às vezes	7	17,1	4,00	4,07
	4.Muitas vezes	11	26,8		
	5.Sempre	19	46,3		
31. A criança diferenciava objetos maternos, paternos e próprios?	1.Nunca	4	9,8		
	2.Raramente	7	17,1		
	3.Às vezes	4	9,8	3,50	3,27
	4.Muitas vezes	7	17,1		
	5.Sempre	8	19,5		

**Tabela 11. Diferenças entre os grupos com e sem sinais de risco**

Características	Grupo C/ Sinais de Risco	Grupo S/ Sinais Risco
1. Dificuldades em manter a atenção	100%	100%
2. Défice intelectual	100%	89,3%
3. Atraso linguagem	100%	89,3%
4. <i>Handflapping</i>	100%	78,6%
5. Hipersensibilidade a estímulos	92,3%	67,9%
6. Comportamentos de perseveração	92,3%	64,3%
7. Atraso de desenvolvimento	92,3%	96,4%
8. Dificuldade contacto visual	84,6%	82,1%
9. Ansiedade Social	84,6%	82,1%
10. Orelhas grandes	84,6%	78,6%
11. Dificuldades de interação	84,6%	67,9%
12. Pés chatos	76,9%	71,4%
13. Excessiva timidez	76,9%	67,9%
14. Defensividade tátil	76,9%	42,9%
15. Macroorquidismo	76,9%	32,1%
16. PHDA	61,5%	75,0%
17. Comportamento autista	61,5%	60,7%
18. Pele fina nas mãos	61,5%	46,4%
19. Hipotonia	53,8%	60,7%
20. Mordia-se a si mesmo	53,8%	53,6%
21. Má oclusão dentária	53,8%	50,0%
22. Problemas visuais	53,8%	32,1%
23. Hiperextensibilidade articular	53,8%	28,6%
24. Convulsões	53,8%	14,3%
25. Dificuldades perceptivas	46,2%	50,0%
26. Face Longa	46,2%	42,9%
27. Palato alto	46,2%	35,7%
28. Macrocefalia	38,5%	28,6%
29. Agressividade	38,5%	25,0%
30. Batia-se a si mesmo	38,5%	21,4%
31. Dificuldades de memorização	30,8%	28,6%
32. Prega simiesca	30,8%	17,9%
33. Maxilar proeminente	23,1%	14,3%

## Capítulo 6- Discussão dos Resultados

As características mais frequentes estão sobretudo relacionadas com o comportamento e com a cognição (fenótipo cognitivo e comportamental). Enquanto as características físicas são referidas com menor frequência. As características mais evidentes prendem-se com as dificuldades em manter a atenção (100%) atraso de desenvolvimento (95,1%) défice intelectual (92,7%) atraso da linguagem (92,7%) *handflapping* (85,4%) dificuldades em manter o contacto visual (82,9%) ansiedade social (82,9%) e as orelhas grandes (80,5%).

As características que foram referidas com menos frequência foram sobretudo as características físicas, tais como o maxilar proeminente (17,1%), prega simiesca ou prega palmar única (22,0%), macrocefalia (31,7%) e a hiperextensibilidade articular (36,6%).

Outro aspeto que muitas vezes é referido na literatura é o facto de algumas características terem tendência a acentuar-se com a idade, ou seja, existem diferenças nas manifestações das características no período pré e pós puberdade. Na pré-puberdade as características mais frequentes são as comportamentais, sobretudo a hiperatividade e o evitamento do contacto visual. Na pós-puberdade as características mais notórias são mais a nível físico, tais como a face alongada, palato alto e macroorquidismo no género masculino (Carmona & Franco, 2012).

São exemplo disso o défice intelectual (89% na pré-puberdade e 96% dos casos na pós-puberdade) dificuldades em manter o contacto visual (78% pré-puberdade e 87% pós-puberdade), excessiva timidez (67% pré-puberdade e 74% pós-puberdade) face longa (28% dos casos na pré-puberdade e 57% dos casos na pós-puberdade) macrocefalia (22% dos casos na pré-puberdade e 39% dos casos pós-puberdade) dificuldades de memorização (17% pré-puberdade e 39% pós-puberdade) prega simiesca (6% pré-puberdade e 35% pós-puberdade) maxilar proeminente (11% e 22%).

Importa ter em conta que tanto um grupo como o outro são constituídos por crianças com um diagnóstico de SXF, logo é normal que apresentem as características típicas da síndrome.

Sabe-se que a expressão fenotípica é muito variável e isso pode explicar algumas diferenças nos resultados. O espectro clínico da SXF é muito vasto e não se apresenta apenas como perturbação do desenvolvimento intelectual, mas sim como uma

condição multi-sistémica, que envolve predominantemente o sistema nervoso central mas que pode afetar outras áreas (Ciaccio, Fontana, Milani, Miozzo & Esposito, 2017).

Muitas crianças têm um aspeto normal e o défice cognitivo é um marcador que pode facilitar o diagnóstico. Para além disso, o fenótipo comportamental, que inclui os comportamentos de perseveração, *handflapping* (abandar as mãos) e a hiperatividade funcionam como pistas para o diagnóstico. Para além disso, os défices em termos sociais e cognitivos são quase sempre observáveis quer no género masculino, quer no género feminino. São relatados com frequência problemas de comportamento, defensividade tátil, *handflapping*, evitamento do contacto visual, hiperatividade, acessos de raiva, perseveração, hiperativação a estímulos sensoriais, impulsividade e agressões (Hagerman et al., 2009).

Para muitos indivíduos os problemas de comportamento e a instabilidade emocional são os aspetos mais debilitantes da SXF e por isso os tratamentos ajudam a controlar essa sintomatologia ao longo da vida (Bailey et al., 2012).

Os problemas de comportamento também são a preocupação mais relatada pelos pais, a par dos elevados níveis de *stress* e depressão e baixos níveis de qualidade de vida dos pais que estão frequentemente associados aos inúmeros problemas comportamentais das crianças (Bailey et al., 2008). Outras pesquisas mencionaram os problemas de ansiedade e atenção como características fundamentais dos indivíduos com SXF (Bailey et al., 2008).

Num outro estudo descobriram que 84% dos homens e 67% das mulheres tinham sido diagnosticados ou tratados para problemas de atenção e 70% dos homens e 56% das mulheres tinham sido diagnosticados ou recebido tratamento problemas de ansiedade (Bailey et al., 2008). Para além da ansiedade e dos problemas de atenção a PHDA é uma das comorbilidades mais diagnosticadas em doentes com SXF (Tranfaglia, 2011) com mais de 74% dos homens a preencherem os critérios de diagnóstico. A hiperatividade é também descrita como o sintoma mais intenso e perversivo da PHDA, especialmente nas crianças com SXF, sendo que a dificuldade em manter a atenção e controlar os impulsos também são frequentemente assinalados (Tranfaglia, 2011).

Problemas relacionados com a ansiedade e com a interação social parecem manter-se relativamente estáveis ao longo da vida. Em oposição os sintomas de PHDA, especialmente a hiperatividade e irritabilidade parecem diminuir com a idade na SXF (Murphy et al., 2009; Matson et al., 2010).

As características mais frequentes da SXF segundo alguma literatura são os problemas de aprendizagem, comportamentos associados ao autismo, agressividade, ansiedade e timidez, humor instável, hiperatividade, déficit de atenção, dificuldades ao nível da linguagem. Os traços físicos mais frequentes costumam ser a face alongada e assimétrica, macrocefalia, orelhas grandes, macroorquidismo, hiperextensibilidade articular, pés chatos, hipotonia e estrabismo (Gómez, Alonso & Otero, 2014).



## Capítulo 7- Conclusões

Com a realização desta dissertação procurou-se sobretudo dar resposta aos objetivos delineados inicialmente, estes visavam especificamente identificar quais as características precoces davam o sinal de alerta aos pais e quando é que estes começavam a notar o aparecimento desses sinais de risco. Apesar de se terem apurado as características que eram identificadas com maior frequência não se conseguiu precisar com que idade é que estas eram detetadas. Este tipo de pesquisa sobre a identificação precoce das crianças com SXF continua a ser muito escasso e a maioria das crianças não são identificadas antes dos três anos nos EUA e em Portugal só costumam ser diagnosticadas depois dos seis anos.

Os pais costumam ser os primeiros a notar os atrasos de desenvolvimento e as características que estes assinalaram com maior frequência foram o défice intelectual, atrasos significativos da linguagem, comportamentos atípicos (evitamento do contacto visual, *handflapping* e ansiedade social) e as orelhas grandes. É importante referir que as características físicas dependem da maturação e por isso não são muito úteis nos primeiros anos de vida. Para além disso o fenótipo comportamental também é muito heterogéneo e as mudanças relacionadas com a idade ao nível da manifestação dos sintomas criam desafios à identificação precoce. Importa também enfatizar que há diferenças na forma como as características se manifestam e que nenhuma característica fenotípica está presente em todos os indivíduos e que a presença ou ausência de características não é conclusiva quanto ao diagnóstico.

Ainda assim estas preocupações dos pais podem ser o primeiro passo para o diagnóstico. Mas para tal é necessário que todos/as os/as profissionais de saúde, sejam estes/as médicos/as, psicólogos/as, enfermeiros/as estejam devidamente informados sobre a existência da SXF e das suas características para que mais facilmente se consigam sinalizar e posteriormente diagnosticar o maior número de casos com SXF.

Para os pais o diagnóstico parece ser um marco importante, mas ainda assim insuficiente, na medida em que por si só não acrescenta muito. Os pais querem saber qual a origem da SXF, como se manifesta e o que vai acontecer no futuro com os/as seus/suas filhos/as. Para além disso considera-se que a forma como o indivíduo recebe o diagnóstico e a família lida com este momento de crise depende do contexto e das próprias características da família. É muito importante que para além do diagnóstico seja feito um acompanhamento quer dos indivíduos diagnosticados quer das suas famílias.

Com este estudo espera-se ter conseguido trazer algum contributo para a difusão do conhecimento sobre a SXF. No entanto podem referir-se algumas limitações, tais como o tamanho reduzido da amostra, ainda que esta limitação deva ser vista no sentido em que a SXF é uma condição rara e que o acesso aos contactos destes pais só foi possível graças à base de dados pré-existente. Para além disso, os questionários retrospectivos apresentam algumas limitações, no sentido em que estão totalmente dependentes daquilo que o sujeito consegue evocar e podem haver alguns enviesamentos com base em informações que surgiram *a posteriori*. Sugere-se que em estudos futuros se utilizem em simultâneo outras metodologias, tais como a observação de vídeos que permitam uma maior compreensão destas doenças com diagnóstico tardio.

Em suma, importa referir que a psicologia tem um papel preponderante ao nível da intervenção com estas crianças e famílias. Espera-se que no futuro se consiga acelerar o processo de diagnóstico no sentido de potenciar a intervenção precoce, porque quanto mais cedo se começar a intervir melhor será o prognóstico, visto que a criança e a família poderão ter desde cedo o acompanhamento adequado. Para que isso aconteça deve ter-se em conta a inclusão destas crianças e famílias nos diversos contextos (escolar, social, profissional, cultural e desportivo) no sentido de responder às suas necessidades.

## Referências Bibliográficas

- Abbeduto, L., & Hagerman, R. (1997). Language and communication in fragile x syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3, 313–322.
- Abrams, L., Cronister, a., Brown, W. T., Tassone, F., Sherman, S. L., Finucane, B., ... Berry-Kravis, E. (2012). Newborn, Carrier, and Early Childhood Screening Recommendations for Fragile X. *Pediatrics*, 130, 1126–1135. <http://doi.org/10.1542/peds.2012-0693>
- Ames, A. G., Jaques, A., Ukoumunne, O. C., Archibald, A. D., Duncan, R. E., Emery, J., & Metcalfe, S. A. (2015). Development of a fragile X syndrome (FXS) knowledge scale: towards a modified multidimensional measure of informed choice for FXS population carrier screening. *Health Expectations*, 18(1), 69–80. <http://doi.org/10.1111/hex.12009>
- Archibald, A. D., Hickerton, C. L., Wake, S. A., Jaques, A. M., Cohen, J., & Metcalfe, S. A. (2016). “It gives them more options”: preferences for preconception genetic carrier screening for fragile X syndrome in primary healthcare. *Journal of Community Genetics*, 7(2), 159–171. <http://doi.org/10.1007/s12687-016-0262-8>
- Arvio, M. (2016). Fragile-X syndrome - A 20-year follow-up study of male patients. *Clinical Genetics*, 89(1), 55–59. <http://doi.org/10.1111/cge.12639>
- Bagni, C., Tassone, F., Neri, G., & Hagerman, R. (2012). Fragile X syndrome : causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *The Journal of Clinical investigation*, 122 (12). <http://doi.org/10.1172/JCI63141.4314>
- Bailey, D. B. (2013). Síndrome de X Frágil: Passado, presente e futuro. In V. Franco (Ed.), *Síndrome de X Frágil: Pessoas, contextos, & percursos* (pp.11-18). Évora: Edições Aboendro.

- Bailey, D. B., Armstrong, F. D., Kemper, A. R., Skinner, D., & Warren, S. F. (2009). Supporting family adaptation to presymptomatic and “untreatable” conditions in an era of expanded newborn screening. *Journal of Pediatric Psychology, 34*(6), 648–661. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn032>
- Bailey, D. B., Berry-Kravis, E., Gane, L. W., Guarda, S., Hagerman, R., Powell, C. M., ... & Wheeler, A. (2017). Fragile X newborn screening: lessons learned from a multisite screening study. *Pediatrics, 139*(Supplement 3), S216-S225.
- Bailey Jr, D. B., Bishop, E., Raspa, M., & Skinner, D. (2011). Caregiver opinions about fragile X population screening. *Genetics in Medicine, 14*(1), 115-121.
- Bailey, D. B., & Gehtland, L. (2015). Newborn screening: evolving challenges in an era of rapid discovery. *Jama, 313*(15), 1511-1512.
- Bailey, D. B., Raspa, M., Bishop, E., & Holiday, D. (2009). No change in the age of diagnosis for fragile X syndrome: Findings from a national parent survey. *Pediatrics, 124*(2), 527- 533. doi: 10.1542/peds.2008-2992
- Bailey, D. B., Raspa, M., Olmsted, M., & Holiday, D. B. (2008). Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: Findings from a national parent survey. *American journal of medical genetics part A, 146*(16), 2060-2069.
- Bailey, D. B., Sideris, J., Roberts, J., & Hatton, D. (2008). Child and genetic variables associated with maternal adaptation to fragile X syndrome: A multidimensional analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part A, 146*(6), 720–729. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32240>
- Bailey Jr, D. B., Skinner, D., Hatton, D., & Roberts, J. (2000). Family experiences and factors associated with the diagnosis of fragile X syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 21*(5), 315-321.

- Bailey, D. B., Skinner, D., & Sparkman, K. L. (2003). Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics*, *111*(2), 407-416.
- Bailey, D. B., Skinner, D., Sparkman, K., Moore, C. A., Olney, R. S. & Crawford, D. C. (2002). Delayed Diagnosis of Fragile X Syndrome - United States, 1990-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *51* (33):740-742.
- Ballinger, E. C., Cordeiro, L., Chavez, A. D., Hagerman, R. J., & Hessel, D. (2014). Emotion potentiated startle in fragile x syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*, 2536–46. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2125-7>
- Baranek, G. T., Danko, C. D., Skinner, M. L., Donald Jr, B., Hatton, D. D., Roberts, J. E., & Mirrett, P. L. (2005). Video analysis of sensory-motor features in infants with fragile X syndrome at 9–12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*(5), 645-656. doi: 10.1007/s10803-005-0008-7
- Berry-Kravis, E. (2014). Mechanism-based treatments in neurodevelopmental disorders: fragile X syndrome. *Pediatric neurology*, *50*(4), 297-302.
- Capelli, L. P., Rúbia, M., Gonçalves, R., Leite, C. C., Barbosa, E. R., Nitrini, R., & Vianna-morgante, A. M. (2010). The fragile x-associated tremor and ataxia syndrome ( fxtas ), *68*(5), 791–798.
- Carmona, C. & Franco, V. (2012). Dimensões desenvolvimentais da síndrome do X-frágil: Uma reflexão sobre o estado da arte. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, *1*(1), 81-92.
- Carvajal, I. F. & Aldridge, D. (2011). *Understanding Fragile X Syndrome: A Guide for Families and Professionals*. London: Jessica Kingsley Pub.
- Ciaccio, C., Fontana, L., Milani, D., Tabano, S., Miozzo, M., & Esposito, S. (2017). Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses, 1–12. <http://doi.org/10.1186/s13052-017-0355-y>

- Clifford, S. M., & Dissanayake, C. (2008). The early development of joint attention in infants with autistic disorder using home video observations and parental interview. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(5), 791-805.
- Cohen, M., Neri, G. & Weksberg, R. (2002). *Overgrowth Syndromes*, Oxford: Oxford University Press.
- Cornish, K. M., Gray, K.M., & Rinehart, N. J. (2010). Fragile X Syndrome and Associated Disorders. *Advances in Child Development and Behavior-developmental disorders and interventions*, 39, 211-35.
- Cornish, K. M., Levitas, A., & Sudhalter, V. (2007). Fragile X syndrome: the journey from genes to behavior. *Neurogenetic developmental disorders: manifestation and identification in childhood*. MIT Press, Cambridge, MA, 73-103.
- Cornish, K., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004). Attention and language in fragile X. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(1), 11-16.
- Crawford, D. C., Acuña, J. M., & Sherman, S. L. (2001). FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 3(5), 359–371. doi:10.1097/00125817-200109000-00006
- Cronister, A., Teicher, J., Rohlf, E. M., Donnenfeld, A., & Hallam, S. (2008). Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X prenatal diagnosis. *Obstetrics & Gynecology*, 111(3), 596-601.
- Dean, D. D., Muthuswamy, S., & Agarwal, S. (2016). Fragile X syndrome: Current insight. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17(4), 303-309.
- Dewrang, P., & Sandberg, A. D. (2010). Parental retrospective assessment of development and behavior in Asperger syndrome during the first 2 years of life. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3), 461-473.

- Franco, V. & Apolónio, A. M. (2008). Evaluation of Early Intervention Impact In Alentejo: Child Family and Community. Évora: ARS.
- Franco, V., Apolónio, A. M., Ferreira, M. F., & Albuquerque, C. (2014). A perspetiva da família quanto às respostas do sistema de saúde e seus profissionais às crianças com síndrome de X frágil. *Millenium*, 47, 7-20.
- Franco, V., Pires, H., & Apolónio, A. (2013, April). From the first signs to diagnosis: The “diagnostic odyssey” of the children with fragile x syndrome. Conference Paper presented at International Psychological Applications Conference and Trends
- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16 (6), 666-672.
- Gutiérrez, J. F., Bajaj, K., & Klugman, S. D. (2013). Prenatal screening for fragile x: carriers, controversies, and counseling. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 6(1), e1.
- Hagerman, P. J., & Hagerman, R. J. (2004). The fragile-X premutation: a maturing perspective. *The American Journal of Human Genetics*, 74(5), 805-816.
- Hagerman, R.J. (2002). *The Fragile X Syndrome: Diagnosis, treatment, and research*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Hagerman, R.J. and Hagerman, P.J. (2002) The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Current Opinion in Genetics & Development* 12: 278–283.
- Hagerman, R. J. (2002). The physical and behavioral phenotype. In R. J. Hagerman & P. J. Hagerman (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment and research* (3rd ed., pp.3-109). Baltimore, USA: The Johns Hopkins University Press.
- Hagerman, R. J., & Hagerman, P. J. (2002). Fragile X syndrome. *Outcomes in Neurodevelopmental and Genetic Disorders*, 3460, 198–219.

- Hagerman, R. J. (2008). Fragile X Syndrome and Fragile X – Associated Disorders, 276–292.
- Hagerman, R. J. (2011). Fragile X syndrome and fragile X- associated disorders. In S. Goldstein, & C. Reynolds (Eds.), *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children* (2nd ed., pp. 276-292). New York. The Guilford Press.
- Hagerman, R., Au, J., & Hagerman, P. (2011). FMR1 premutation and full mutation molecular mechanisms related to autism. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 3(3), 211.
- Hagerman, R. J., Rivera, S. M., & Hagerman, P. J. (2008). The fragile X family of disorders: a model for autism and targeted treatments. *Current Pediatric Reviews*, 4(1), 40-52.
- Hansen, R.L.& Hagerman, R.J. (2005). Fragile X Syndrome. In S. Goldstein & C. R. Reynolds (Eds). *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in adults* (287-298). New York: The Guilford Press.
- Hatton, D. D., Wheeler, A., Sideris, J., Sullivan, K., Reichardt, A., Roberts, J. , ... Bailey, D. B. (2009). Developmental trajectories of young girls with fragile X syndrome. *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities*, 114(3), 161-171. doi: 10.1352/1944-7558-114.3.161
- Hill, M. K., Archibald, A. D., Cohen, J. & Metcalfe, S. A. (2010). A systematic review of population screening for fragile X syndrome. *Genet Med.*, 12(7), 396-410.
- Hinton, R., Budimirovic, D. B., Marschik, P. B., Talisa, V. B., Einspieler, C., Gipson, T., & Johnston, M. V. (2013). Parental reports on early language and motor milestones in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorders. *Developmental Neurorehabilitation*, 16(1), 58–66. <http://doi.org/10.3109/17518423.2012.704414>
- Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I., & Leal, J. (2014). Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis.

*American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(7), 1648–1658.  
<http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36511>

Kupfer, M. C. M., Jerusalinsky, A. N., Bernardino, L. M. F., Wanderley, D., Rocha, P. S. B., Molina, S. E., ... & Lerner, R. (2009). Valor preditivo de indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil: um estudo a partir da teoria psicanalítica. *Lat. Am. Journal of Fund. Psychopath. Online*, 6(1), 48-68.

Loesch D. Z., Huggins R. M. & Hagerman R. J. (2004) Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 10,31–41.

Machado, F. P., Lerner, R., Cavalcanti, B., Caiuby, D. A., & Ramalho, R. (2014). Clinical Risk Indicators for Early Childhood Development Questionnaire : evaluation of the sensibility for autism spectrum disorders Questionário de Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil : avaliação da sensibilidade para transtorno, 19(4), 345–351.

Machado, F. P., & Novaes, C. A. C. (2013). Proposta de adaptação dos indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil (IRDI) para questionário para pais e sua aplicabilidade (Tese de Doutorado em Fonoaudiologia) – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. São Paulo).

Maddalena et al. (2001). Genetics & IVF Institute Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genetic in Medecine*, 3(3), 200-5.

Martin J.P., & Bell, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 6(3-4), 154-157.

Mazzocco, M. M. M. (2000). Advances in research on the fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 6, 96 – 106.

- McDuffie, A., Oakes, A., Machalicek, W., Thurman, A., Summers, S., Stewart, A., & Abbeduto, L. (2015). Play with objects in young males with fragile X syndrome: A preliminary study. *Journal of communication disorders, 53*, 17-29.
- Miller, L. J., McIntosh, D. N., McGrath J., Shyu, V., Lampe, M., Taylor, A. K., et al. (1999). Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with Fragile X syndrome: A preliminary report. *American Journal of Medical Genetics, 83*, 268–279.
- Mirrett, P. L., Bailey, D. B., Roberts, J. E., & Hatton, D. D. (2004). Developmental screening and detection of developmental delays in infants and toddlers with fragile X syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 25* (1), 21-27.
- Mirrett, P. L., Roberts, J. E., & Price, J. (2003). Early intervention practices and communication intervention strategies for young males with fragile X syndrome. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools, 34*(4), 320-331.
- Nolin, S. L., Glicksman, A., Ding, X., Ersalesi, N., Brown, W. T., & Sherman, S. L. (2011). Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenatal Diagnosis, 31* (10), 925-31. doi: 10.1002/pd.2815
- Omar, H. A. H., Kamal, T. M., Abd-Alkhalek, H. S., El Nady, G. H., & Salem, M. S. Z. (2016). Molecular characterization of X chromosome fragility in idiopathic mental retardation. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 17*(2), 165-172.
- O'Keefe, J. A., Robertson-Dick, E., Dunn, E. J., Li, Y., Deng, Y., Fiutko, A. N., ... Hall, D. A. (2015). Characterization and Early Detection of Balance Deficits in Fragile X Premutation Carriers With and Without Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS). *Cerebellum, 14*(6), 650–662. <http://doi.org/10.1007/s12311-015-0659-7>
- Reznick, J. S., Baranek, G. T., Reavis, S., Watson, L. R., & Crais, E. R. (2007). A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: the first year inventory. *Journal of autism and developmental disorders, 37*(9), 1691-1710.

- Roberts, J. E., McCary, L. M., Shinkareva, S. V., & Bailey Jr, D. B. (2016). Infant Development in Fragile X Syndrome: Cross-Syndrome Comparisons. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(6), 2088-2099.
- Roberts, J. E., Tonnsen, B. L., Robinson, M., McQuillin, S. D., & Hatton, D. D. (2014). Temperament factor structure in fragile X syndrome: The Children's Behavior Questionnaire. *Research in developmental disabilities*, 35(2), 563-571.
- Sherman, S. (2002). Epidemiology. In R. J. Hagerman & P. J. Hagerman (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (3rd ed., pp. 136–168). Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Sherman, S., Pletcher, B. A., & Driscoll, D. A. (2005). Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genetics in Medicine*, 7(8), 584-587. doi: 10.1097/01.GIM.0000182468.22666.dd
- Skinner, M., Hooper, S., Hatton, D. D., Robert, J., Mirrett, P., Schaaf, J., et al. (2005). Mapping nonverbal IQ in young boys with fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 132A, 25–32.
- Smith, L. E., Hong, J., Greenberg, J. S., & Mailick, M. R. (2016). Change in the Behavioral Phenotype of Adolescents and Adults with SXF: Role of the Family Environment. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1824-1833.
- Sorensen, P. L., Gane, L. W., Yarborough, M., Hagerman, R., & Tassone, F. (2013). Newborn Screening and Cascade Testing for FMR1 Mutations. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 0(1), 59–69. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35680>
- Sullivan, A. K., Marcus, M., Epstein, M. P., Allen, E. G., Anido, A. E., Paquin, J. J., ... Sherman, S. L. (2005). Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Human Reproduction*, 20(2), 402-412. doi: 10.1093/humrep/deh635
- Tassone, F. (2014). Newborn Screening for Fragile X. *JAMA Neurology*, 71(3), 355–359. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4808>

- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65:905–914.
- Visootsak, J., Charen, K., Rohr, J., Allen, E., & Sherman, S. (2011). Diagnosis of Fragile X Syndrome: A Qualitative Study of African American Families. *J Genet Couns*. 21(6): 845-53
- Visootsak, J., Hipp, H., Clark, H., Berry-Kravis, E., Anderson, T., & Laney, D. (2014). Climbing the branches of a family tree: Diagnosis of fragile X syndrome. *Journal of Pediatrics*, 164(6), 1292–1295. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.051>
- Wheeler, A., Raspa, M., Bann, C., Bishop, E., Hessler, D., Sacco, P., & Bailey, D. B. (2014). Anxiety, attention problems, hyperactivity, and the Aberrant Behavior Checklist in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(1), 141–155. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36232>

## **ANEXOS**



Este projeto de investigação pretende identificar quais os primeiros sinais que detetaram no/na vosso/vossa filho/a ainda antes de haver um diagnóstico de SXF. Esta investigação está a ser realizada no âmbito de uma dissertação de mestrado, em Psicologia Clínica da Universidade de Évora (Portugal). Lembre-se que não existem respostas certas ou erradas, estamos apenas interessados em perceber quais as características que foram imprescindíveis para chegar ao diagnóstico de SXF. A sua participação é voluntária (pode desistir a qualquer momento) e implica o preenchimento completo deste questionário retrospectivo (tente lembrar-se dos primeiros meses de vida do/a seu/sua filho/a).

O preenchimento de todos os dados terá uma duração aproximada de 15 minutos. Saiba que todos os dados são confidenciais e que será mantido o absoluto anonimato de todos/as os/as participantes. Caso tenha alguma dúvida contacte através do email [sxf1uevora@gmail.com](mailto:sxf1uevora@gmail.com).

**1- Aceita participar no estudo?\***

Ao responder sim, declara ter tomado conhecimento dos objetivos do estudo e da participação que lhe é solicitada, participando voluntariamente. Autoriza assim que todos os dados fornecidos sejam utilizados única e exclusivamente para fins de investigação.

S-Sim

N-Não (Fim do questionário)

**2- Questionário preenchido pelo/a?\***

A- Pai

B- Mãe

**3- Qual o seu país de residência?\***

A- Portugal

B- Brasil

**4- Qual a data de nascimento do/a seu/sua filho/a?\***

DD/MM/AAAA

---

**5- Qual o género do/a seu/sua filho/a?\***

A- Masculino

B- Feminino

**6- O/A seu/sua filho/a tem um diagnóstico de SXF?\***

S- Sim

N- Não (**FIM DO QUESTIONÁRIO**)

**7- Antes do diagnóstico de SXF foi-lhe feito outro diagnóstico?\***

S- Sim

N- Não

**8- Qual o diagnóstico feito inicialmente?\***

**9- Foi feita alguma avaliação genética?\***

S- Sim

N- Não

**10- Notou que havia algum sinal de atraso em termos de desenvolvimento?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C)** com que idade (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**11- Há alguém na família com SXF ou défice intelectual?\***

S- Sim

N- Não

**12- O/ A seu/sua filho/a tinha uma face alongada?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou \_\_\_\_\_  
nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**13- O/A seu/sua filho/a tinha um maxilar proeminente?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou  
nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**14- O/A seu/sua filho/a tinha as orelhas grandes/salientes?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou  
nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**15- O/A seu/sua filho/a tinha macrocefalia (cabeça excessivamente grande)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou  
nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**16- O/A seu/sua filho/a tinha uma prega simiesca (prega palmar única)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou  
nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**17-O/A seu/sua filho/a tinha hiperextensibilidade articular? (sobretudo nas mãos, mas também noutras articulações)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**18- O/A seu/sua filho/a tinha a pele muito fina nas mãos?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**19- O seu filho tinha macroorquidismo (aumento excessivo dos testículos na puberdade)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**20- O/A seu/sua filho/a tinha hipotonia muscular (baixo tónus muscular)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**21- O/A seu/sua filho/a tinha o palato ogival (céu da boca) muito alto?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**22- O/A seu/sua filho/a tinha os pés planos ou “pés chatos”?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**23- O/A seu/sua filho/a apresentava defensividade tátil (crianças que não gostam de ser tocadas nas manifestações de afeto e brincadeiras)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**24- O/A seu/sua filho/a tinha estrabismo ou algum problema de visão?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**25- O/A seu/sua filho/a tinha convulsões?**

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**26- O/A seu/sua filho/a tinha má oclusão dentária (dentes tortos que fazem com que a boca fique mal fechada)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**27- O/A seu/sua filho/a tinha dificuldades em estabelecer/manter o contacto visual?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**28- O/A seu/sua filho/a apresentava sinais de excessiva timidez?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**29- O/A seu/sua filho/a tinha comportamentos de perseveração (movimentos repetidos sem sentido)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**30- O/A seu/sua filho/a fazia *handflapping*/ movimentos repetitivos com as mãos?**

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**31- O/A seu/a filho/a mordia as mãos?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**32- O/A seu/sua filho/a batia nele/a próprio/a?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**33- O/A seu/sua filho/a mostrava sinais de hipersensibilidade perante estímulos sensoriais?**

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**34- O/A seu/sua filho/a tinha sintomas de ansiedade, sobretudo em situações de interação social?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**35- O/A seu/sua filho/a tinha sintomas de hiperatividade?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**36- O/A seu/sua filho/a tinha um comportamento autista?**

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**37- O/A seu/sua filho/a tinha dificuldades de interação social (relação com os outros)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**38- O/A seu/sua filho/a era agressivo/a com as pessoas e/ou com os objetos?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**39- O/A seu/sua filho/a tinha problemas de aprendizagem ou défice intelectual?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**40- O/A seu/sua filho/a tinha algum sinal de atraso ao nível da linguagem ou repetia palavras ou sons (Ecolalia)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

---

**41- O/A seu/sua filho/a tinha alguma dificuldade em termos visuoespaciais (percepção)?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**42- O/A seu/sua filho/a tinha algum défice ao nível da memória?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**43- O/A seu/sua filho/a tinha dificuldades em focar e/ou manter a atenção?\***

**ATENÇÃO:** Se respondeu **SIM** escreva na alínea **C) com que idade** (meses) reparou nessa característica.

N- Não

S- Sim

**C) Com que idade (meses) notou essa característica no/a seu/sua filho/a?**

**IRDI- Questionário de Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil**

Pedimos-lhe que se tente **lembrar do/a seu/sua filho/a quando era bebé** e responda às seguintes questões.

---

**TENTE LEMBRAR-SE DO/A SEU/SUA FILHO/A ENTRE OS 0 E 4 MESES**

**44- Quando a criança chorava ou gritava a mãe sabia o que ela queria?\***

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**45- A mãe falava ao filho num estilo particularmente dirigido a ela (manhês-  
forma de falar abebezada usada pela mãe)?\***

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**46- A criança reagia ao manhês (forma de falar abebezada usada pela mãe)?\***

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**47- A mãe propunha algo à criança e aguardava a sua reação?**

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**48- Havia troca de olhares entre a criança e a mãe?**

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**49- A criança diferenciava o dia da noite?\***

**Entre os 0 e 4 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

---

**TENTE LEMBRAR-SE DO/A SEU/SUA FILHO/A ENTRE OS 4 E 8 MESES**

**50- A criança usava sinais diferentes para expressar as suas diferentes necessidades?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**51- A criança solicitava a mãe e fazia um intervalo para aguardar a sua resposta?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**52- A mãe falava com a criança dirigindo-lhe pequenas frases?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**53- A criança reagia (sorria, vocalizava) quando a mãe ou outra pessoa se dirigia a ela?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**54- A criança procurava ativamente o olhar da mãe?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**55- A mãe dava suporte às iniciativas da criança sem poupar-lhe esforço?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**56- A criança pedia ajuda de outra pessoa sem ficar passiva?\***

**Entre os 4 e 8 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

---

**TENTE LEMBRAR-SE DO/A SEU/SUA FILHO/A ENTRE OS 8 E 12 MESES**

**57- A mãe percebia que alguns pedidos da criança podiam ser uma forma de chamar a sua atenção?**

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**58- Durante os cuidados corporais a criança buscava ativamente jogos e brincadeiras amorosas com a mãe?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**59- A criança demonstrava gostar ou não de alguma coisa?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**60- Mãe e criança compartilhavam uma linguagem particular?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**61- A criança estranhava pessoas desconhecidas para ela?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**62- A criança possuía objetos prediletos?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**63- A criança fazia gracinhas?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

---

**64- A criança buscava o olhar de aprovação do adulto?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**65- A criança aceitava alimentação semi-sólida e variada?\***

**Entre os 8 e 12 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**TENTE LEMBRAR-SE DO/A SEU/SUA FILHO/A ENTRE OS 12 E OS 18 MESES**

**66- A mãe alternava momentos de dedicação à criança com outros interesses?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**67- A criança suportava bem as breves ausências da mãe e reagia às ausências prolongadas?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**68- A mãe oferecia brinquedos como alternativas para o interesse da criança pelo corpo materno?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**69- A mãe já não se sentia mais obrigada a satisfazer tudo o que a criança pedia?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

---

**70- A criança olhava com curiosidade para o que interessava à mãe?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**71- A criança gostava de brincar com objetos utilizados pela mãe e pelo pai?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**73- Os pais colocavam pequenas regras de comportamento à criança?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

**74- A criança diferenciava objetos maternos, paternos e próprios?\***

**Entre os 12 e os 18 meses**

0- Nunca 1- Raramente 2- Às vezes 3- Muitas vezes 4- Sempre 5- Não me lembro

Obrigada pela sua colaboração!

Não se esqueça de clicar **ENVIAR!**

Caso persista alguma dúvida contacte através de [sxf1uevora@gmail.com](mailto:sxf1uevora@gmail.com)



**ENVIAR**

pressionar ENTER

Características mais frequentes	Não observáveis na atualidade (0 pontos)	Aparecia no passado e ainda se verifica levemente (1 ponto)	Aparece claramente na atualidade (2 pontos)
Défice intelectual			
Hiperatividade			
Problemas de atenção			
Movimentos com as mãos			
Mordem as mãos			
Evitamento do contacto visual			
Ecolalia			
Hiperextensibilidade articular			
Orelhas grandes e proeminentes			
Macroorquidismo			
Defensividade tátil			
Pés chatos			
História familiar de atrasos			

Características utilizadas no diagnóstico clínico diferencial da SXF

(Gómez, Alonso & Otero, 2014)

---

<b>Características SXF</b>	<b>Percentagem</b>
Défice Intelectual	100%
Dificuldades de atenção	96.2%
Evitamento de situações sociais	96.2%
Evitamento do contacto visual	85.5%
Fala repetitiva	85.5%
Face longa	84.6%
Timidez	84.6%
História familiar de défice intelectual	73.1%
Hiperatividade	65.4%
Orelhas grandes e proeminentes	65.4%
Prega palmar única/simiesca	61.5%
Angústia perante situações sociais	61.5%
Estereotipias	61.5%
Defensividade tátil	61.2%
Macroorquidismo	57.7%
Agressividade	57.7%
Hiperextensibilidade articular	50%
Pés chatos	46.2%
Morder as mãos	34.6%
Abanar as mãos	27%

---

Aplicação da Checklist Hagerman (Gómez, Alonso & Otero, 2014)