

NOTA TÉCNICA 4882

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara da Infância e Juventude

COMARCA: Muriaé

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 15 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Reabilitação neuropsicológica

DOENÇA(S) INFORMADA(S): SÍNDROME DO X - FRÁGIL

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Reabilitação neuropsicológica

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004882

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Esclarecer a existência de indicação clínica ou não do tratamento de Neurofeedback para o caso da Autora, bem como se, embora o mesmo não conste do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde anexo à Resolução Normativa – RN de nº 465, da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, de [24/02/2021](#), existem evidências científicas que corroborem a sua efetividade no tratamento de portadores de síndrome do x frágil, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e déficit cognitivo, em detrimento das terapias previstas no precitado Rol da ANS.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A síndrome do X-Frágil (SXF) é a causa genética mais comum de Deficiência Intelectual (retardo mental) e a mais frequente causa monogênica do Autismo. Dados epidemiológicos referem que mais de 90% dos meninos com SXF apresentam características do espectro autista. A incidência é variável de 1:4.000-5.000 entre os meninos e de 1:7000-8000 entre as meninas. O gene associado à SXF é o FMR1, localizado no cromossomo X, e que

produz uma proteína reguladora da função das sinapses (forma de comunicação entre os neurônios) e na regulação e expressão de outros genes. Outros fenótipos (quadros clínicos) estão relacionados ao gene FMR1: insuficiência ovariana primária, ataxia, fibromialgia, hipotireoidismo, distúrbios do sono, síndrome das pernas inquietas e transtornos neuropsiquiátricos.

Os fenótipos associados ao gene FMR1 são causados por aumento de repetição das bases de trinucleotídeos CGG em uma região promotora do gene. Indivíduos com mais de 200 repetições, mutação completa, apresentam a clássica síndrome do X-frágil. Naqueles com 55 a 200 repetições de CGG, pré-mutação, podem cursar com os quadros clínicos variados. Indivíduos com a pré-mutação têm risco de terem filhos com a mutação completa.

A síndrome do X frágil é uma condição hereditária que determina alterações no desenvolvimento intelectual e no comportamento. Embora seja considerada a segunda causa mais freqüente de retardo mental de origem genética – a primeira é a síndrome de Down –, a doença é pouco conhecida, pois as descobertas a seu respeito têm, apenas, cerca de 30 anos.

Na década de 70 já se sabia que o problema estava associado à fragilidade de um segmento do cromossomo X, o que acabou fazendo com que ela fosse denominada síndrome do X frágil. Mas só nos anos 90 se descobriu que a causa dessa fragilidade era uma mutação no gene FMR1, sigla de fragile X mental retardation gene 1, que, uma vez alterado, deixa de passar as instruções para a produção de uma proteína essencial para o sistema nervoso. A falta dessa proteína leva a uma significativa alteração na capacidade intelectual e no comportamento. Esses sintomas, no entanto, são bastante freqüentes em muitas outras condições, razão pela qual o diagnóstico da síndrome do X frágil nem sempre ocorre rapidamente.

Estudos atuais apontam que a doença afeta um em cada 4 mil meninos e uma em cada 6 mil meninas. A menor frequência no sexo feminino se deve ao fato de a mulher possuir dois cromossomos X, que acabam por protegê-la da síndrome completa.

Só para lembrar, cada pessoa possui 23 pares de cromossomos, um dos quais é determinante do sexo: a mulher tem dois XX e o homem, um X e um Y.

CAUSAS E SINTOMAS

"A principal manifestação da síndrome do X frágil é o comprometimento intelectual, que varia desde dificuldades de aprendizagem e problemas de atenção até diferentes graus de retardo mental. A doença não se manifesta com traços físicos tão marcantes, como ocorre em outras síndromes genéticas, a exemplo da própria Down. No entanto, existem algumas características mais típicas, como face alongada, orelhas grandes, músculos flácidos, mandíbula projetada para frente, alterações oculares (estrabismo e miopia) e, no sexo masculino, aumento do volume dos testículos após a puberdade. Entre 15 e 20% das crianças com X frágil apresentam convulsões. As otites também podem ser recorrentes na infância. As meninas tendem a sofrer mais alterações emocionais, como ansiedade, depressão e isolamento social, entre outros sintomas afins. Com exceção da flacidez muscular, que pode estar presente ao nascimento, todos esses sinais só aparecem com o passar do tempo. A síndrome do X frágil resulta de uma mutação em determinada região do gene FMR1, que se localiza no cromossomo X. Essa alteração é bastante peculiar e se caracteriza por aumento do número de repetições CGG, sigla de citosina-guanina-guanina, que são componentes do DNA. Tal aumento causa o silenciamento do gene e a conseqüente falta da proteína que ele codifica. Numa situação normal, encontram-se de 6 a 50 cópias da trinca CGG nessa parte do gene FMR1. Na síndrome, há mais de 200 repetições da mesma seqüência.

Existe, contudo, uma faixa intermediária, chamada de pré-mutação, que compreende os indivíduos que possuem de 50 a 200 cópias CGG. Nessa faixa, as pessoas geralmente não manifestam problemas cognitivos ou comportamentais, porém podem transmitir a seus descendentes um número de repetições superior a 200, ocasionando a expressão completa da doença, com sintomas mais marcantes no sexo masculino e atenuados no feminino. É interessante saber que a instabilidade dessas cópias CGG é maior durante a formação dos óvulos do que na dos espermatozoides, o que faz com que, na mulher, a pré-mutação se transforme em mutação completa na geração seguinte com mais frequência que no homem. O padrão de transmissão, no entanto, depende do sexo do indivíduo. O homem passa a pré-mutação para todas as suas filhas, mas para nenhum de seus filhos – afinal, a alteração em questão está apenas na unidade do cromossomo X. Já os filhos da mulher portadora, independentemente de gênero, têm 50% de chance de herdar o gene alterado, pois sempre vão receber um cromossomo X da mãe. Recentemente, demonstrou-se que, entre os portadores da pré-mutação de FMR1, as mulheres estão mais sujeitas a entrar em menopausa precocemente e os homens têm risco de desenvolver, em idade mais avançada, perda de coordenação motora e tremores."

EXAMES E DIAGNÓSTICOS

"Como os sintomas se assemelham aos de outros distúrbios que envolvem o desenvolvimento intelectual, o diagnóstico da síndrome do X frágil requer um teste molecular – de análise de DNA – para confirmar a suspeita. Feito em uma amostra de sangue, esse exame pode detectar tanto a mutação quanto a pré-mutação no gene FMR1, ao determinar o número de cópias da seqüência CGG nessa parte do DNA – vale lembrar que o gene é o segmento do DNA que funciona, ou seja, que dá as instruções para a codificação de proteínas. A contagem dos cromossomos, também chamada de cariótipo, com pesquisa do sítio frágil no X, não é atualmente recomendada para esse diagnóstico."

TRATAMENTOS E PREVENÇÕES

"Por enquanto, não existe nenhuma terapêutica que possa suprir a falta da proteína deficiente na síndrome do X frágil. Dessa forma, o tratamento se baseia em um trabalho multidisciplinar, com intervenções de **pediatra, neurologista, psiquiatra, fonoaudiólogo, psicoterapeuta, pedagogo e terapeuta ocupacional, entre outros**. Existem ainda medicamentos que podem ajudar a melhorar o comportamento e os problemas de atenção. À família, cabe o papel fundamental da estimulação e da inclusão da criança portadora de X frágil, para o que é possível contar com o apoio de entidades criadas por outros núcleos familiares com a intenção de dividir suas experiências. **Convém reforçar que essas medidas surtem maior efeito quanto mais cedo forem instituídas, de modo que a criança possa desenvolver todo o seu potencial e crescer num ambiente inclusivo.** Daí a importância do diagnóstico correto, ainda no começo da vida. Não há meios de impedir a falha no cromossomo X e a conseqüente mutação do gene FMR1. Contudo, por se tratar de uma doença com um padrão peculiar de herança, é possível identificar de forma relativamente simples os portadores da pré-mutação, que podem vir a ter descendentes com a doença. Assim, sobretudo para os casais com história familiar de distúrbios que envolvem atraso no desenvolvimento mental, pode ser interessante investigar essa condição e, caso seja necessário, realizar um aconselhamento genético."

Tratamento TEA

As intervenções comportamentais intensivas buscam atingir os sintomas definidores de TEA (ou seja, déficits na comunicação / interação social e interesses, comportamentos e atividades repetitivos e restritos. Eles são baseados nos princípios de modificação de comportamento. Uma dessas intervenções comportamentais intensivas, **a Análise do Comportamento Aplicada (ABA)**, busca reforçar os comportamentos desejáveis e diminuir os indesejáveis. Os objetivos da ABA são ensinar novas habilidades e generalizar as habilidades aprendidas, dividindo-as em seus ele-

mentos mais simples. As habilidades são ensinadas por meio de repetidas tentativas baseadas em recompensas.

Para maximizar o sucesso, os programas comportamentais intensivos **devem ter uma proporção baixa de aluno para terapeuta**. Eles podem ser ministrados em uma variedade de ambientes (por exemplo, casa, sala de aula independente, sala de aula inclusiva, comunidade) .

Exemplos de programas específicos de intervenção intensiva de comportamento incluem:

- Discrete trial training (DTT), que é a forma mais estruturada de terapia comportamental intensiva; foi desenvolvido por Ivar Lovaas.
- Programas ABA contemporâneos, que ocorrem em ambientes mais naturalísticos; eles incluem treinamento de resposta fundamental (PRT), paradigmas de linguagem e ensino incidental (ensino à medida que os eventos ocorrem no contexto do ambiente natural).
- Intervenção comportamental intensiva precoce (EIBI).

Esses programas comportamentais intensivos têm algumas evidências de eficácia em estudos randomizados e observacionais. No entanto, muitas outras intervenções usam princípios comportamentais, incluindo a identificação de um comportamento-alvo e o uso de modificação e modelagem comportamental como parte do tratamento.

Os programas de intervenção comportamental intensiva têm um corpo maior de evidências de suporte do que outros tipos de intervenções . Uma razão para isso é que a metodologia ABA requer coleta e análise de dados detalhados sobre a resposta da criança à terapia. Quando realizada da maneira como foi desenvolvida, a ABA inclui coleta intensiva de dados, que fornece monitoramento adequado da eficácia dos programas de tratamento individuais e promove mudanças nos programas e metas quando necessário. **No entanto, na prática, nem todas as intervenções são aplicadas conforme inicialmente previsto, o que pode afe-**

tar a eficácia. Programas de intervenção comportamental intensiva para TEA foram avaliados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos de corte, a maioria dos quais com limitações metodológicas . Com evidência de benefício de vários estudos bem controlados, o Relatório de Padrões Nacionais do National Autism Center, Fases 1 e 2, revisões sistemáticas da literatura educacional e comportamental revisada por pares (1957 a 2007 e 2007 a 2012) **considera a intervenção comportamental intensiva como sendo um tratamento "estabelecido"**. A revisão da Fase 2 adicionou uma revisão das evidências para o tratamento de adultos. **Programas intensivos de comportamento podem melhorar os sintomas básicos de TEA e comportamentos mal-adaptativos, mas não se deve esperar que levem a funções típicas.** Os estudos que revelaram os maiores ganhos para programas intensivos de comportamento incluíram um alto nível de intervenção (por exemplo, **30 a 40 horas por semana de serviços intensivos individuais por dois ou mais anos e começando antes dos cinco anos de idade**). No entanto, a evidência é insuficiente para fornecer uma recomendação geral de que todas as crianças com TEA requerem este nível de intervenção. As melhorias mais significativas geralmente são observadas nos primeiros 12 meses de tratamento. Variáveis de pré-tratamento que estão associadas a melhores resultados incluem a presença de atenção conjunta, habilidades funcionais de jogo, habilidades cognitivas mais altas e redução da gravidade dos sintomas de autismo. Embora a pesquisa esteja em andamento, não está claro se um tipo de intervenção comportamental intensiva é melhor do que outro, como determinar quais crianças com TEA responderão ao máximo a intervenções comportamentais intensivas e se programas comportamentais intensivos devem ser recomendados em vez de outros tipos de programas de tratamento .Os métodos ABA pareçam ser eficazes quando comparados com intervenções de controle (por exemplo, educação especial), mas não está claro se o ABA é superior a outros métodos de terapia comportamental . Existem poucos estudos comparando ABA com outros modelos de tratamen-

to e esses estudos têm limitações metodológicas. Aqueles realizados comparando ABA com um modelo baseado no relacionamento de diferença de desenvolvimento individual (Floortime) e Tratamento e educação de crianças com deficiência física e comunicação relacionada (TEACCH) não encontraram nenhuma diferença na eficácia.

IV – CONCLUSÕES:

- Até o momento, não existe nenhuma terapêutica que possa suprir a falta da proteína deficiente na síndrome do X frágil. Dessa forma, o tratamento se baseia em um trabalho multidisciplinar, com intervenções de **pediatra, neurologista, psiquiatra, fonoaudiólogo, psicoterapeuta, pedagogo e terapeuta ocupacional. Não é possível definir de modo genérico a necessidade e a frequência de cada terapêutica**
- Programas intensivos de comportamento (como o método ABA) **podem melhorar os sintomas básicos de TEA e comportamentos mal-adaptativos, mas não se deve esperar que levem a funções típicas**
- Os programas intensivos de comportamento exigem alto grau de intervenção (por exemplo, 30 a 40 horas por semana de serviços intensivos individuais por dois ou mais anos e começando antes dos cinco anos de idade) para obter maiores ganhos
- **No entanto, a evidência é insuficiente para fornecer uma recomendação geral de que todas as crianças com TEA requerem este nível de intervenção.**
- A síndrome do X frágil é uma condição hereditária que determina alterações no desenvolvimento intelectual e no comportamento. Embora seja considerada a segunda causa mais freqüente de retardo mental de origem genética

- O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento de base biológica, caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social e padrões repetitivos e restritos de comportamento, interesses ou atividades.
- Os sintomas tornam-se aparentes quando as demandas sociais excedem as capacidades limitadas. A gravidade é determinada pela deficiência funcional e pode ser crítica na capacidade de acessar os serviços.
- Deficiência intelectual, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e epilepsia são comuns em crianças com TEA.
- A patogênese do TEA não é completamente compreendida. O consenso geral é que o TEA é causado por fatores genéticos que alteram o desenvolvimento do cérebro, resultando no fenótipo neurocomportamental. Fatores ambientais e perinatais são responsáveis por poucos casos de TEA, mas podem modular fatores genéticos subjacentes.
- **Trata-se de doença que patogênese não é completamente definida e dessa forma o tratamento também não é bem definido**
- O método ABA demonstra ser eficaz quando comparados com intervenções de controle (por exemplo, educação especial), mas não está claro se o ABA é superior a outros métodos de terapia comportamental
- Existem poucos estudos comparando ABA com outros modelos de tratamento e esses estudos têm limitações metodológicas. Aqueles realizados comparando ABA com um modelo baseado no relacionamento de diferença de desenvolvimento individual (Floortime) e Tratamento e educação de crianças com deficiência física e comunicação relacionada (TEACCH) não encontraram nenhuma diferença na eficácia

V – REFERÊNCIAS:

1. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism, Lancet. 2014;383(9920):896-910
2. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. J Clin Child Adolesc Psychol. 2008;37(1):8-38.
3. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):Cd009260.
4. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. Pediatrics. 2012;130 Suppl 2:S169-78.
5. Farrell P, Trigonaki N, Webster D. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions. Educ Child Psychol. 2005; 22:29.

VI – DATA: 26/12/2023

NATJUS – TJMG

