

ELZA COSTA NETTO MUNIZ

ESTUDOS GENÉTICOS EM UMA POPULAÇÃO INSTITUCIONALIZADA DE
DEFICIENTES MENTAIS ADULTOS

Tese apresentada à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação em Genética
Humana da Universidade Federal
do Paraná, para obtenção do título
de Mestre em Ciências, na área
de Genética Humana

Orientador: Prof. Dr. Francisco Antônio Marçallo

Ao Milton,

companheiro e amigo

À Yara e Camila,

nossas queridas gêmeas.

Í N D I C E

| | |
|--|----|
| 1. AGRADECIMENTOS. | 4 |
| 2. INTRODUÇÃO. | 6 |
| 2.1 Diagnóstico e Classificação. | 10 |
| 2.2 Etiologia da Deficiência Mental. | 12 |
| 2.3 Objetivos do Trabalho | 18 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | |
| 3.1 Caracterização da Amostra Estudada. | 20 |
| 3.2 Metodologia Empregada. | 20 |
| 3.2.1 Estudo Citogenético. | 21 |
| 3.2.1.1 Preparação do Meio de Cultura Completo. | 21 |
| 3.2.1.2 Obtenção e Análise dos Cromossomos. | 22 |
| 3.2.1.3 Obtenção e Análise da Cromatina Sexual X. | 23 |
| 3.2.2 Análise Bioquímica dos Distúrbios Metabólicos. | 24 |
| 3.2.2.1 Testes de Triagem em Urina. | 24 |
| 3.2.3 Estudo dos Dermatoglifos. | 27 |
| 4. RESULTADOS. | 29 |
| 4.1 Das Análises Citogenéticas. | 30 |
| 4.2 Das Análises Bioquímicas. | 30 |
| 4.3 Das Análises Dermatoglíficas. | 31 |
| 5. DISCUSSÃO. | 38 |
| 6. SUMÁRIO E CONCLUSÕES. | 41 |
| 7. BIBLIOGRAFIA. | 43 |

1 - AGRADECIMENTOS

É com satisfação que lanço aqui os meus sinceros agradecimentos:

A meus pais, que desde a infância me orientaram e estimularam para que eu conseguisse alcançar meus objetivos e ideais.

Ao Prof. Dr. Francisco Antônio Marçallo, pelo incentivo e estímulo que sempre me proporcionou, desde o início desta jornada, e pela incansável orientação científica, inclusive deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Lysandro de Paula Santos Lima, pela realização dos exames clínicos nas pacientes, sugestões, atenção e estímulos dedicados a esse trabalho e cuja participação foi imprescindível.

Ao Prof. Rui Fernando Pilotto, pela valiosa colaboração e sugestões.

A Direção do Asilo *São Vicente de Paula*, principalmente à Irmã Escolástica e suas colaboradoras, pelo auxílio e paciência demonstrada no decorrer da coleta do material.

Ao Prof. Dr. Alberto José Centeno, da UFGO, que muito me estimulou, iniciando-me nos estudos de Genética, desde o curso de graduação.

A Profa. Nêria Amorim Maia, que auxiliou conferindo as análises.

Ao Milton, meu marido, pelo incansável apoio e colaboração, desde a coleta do material, análise dos dados, à correção dos originais da Tese.

Aos Profs. Iglénir João Cavalli (pelo incentivo, apoio e sugestões a mim proporcionadas) e Mário Portugal Pederneiras, que muito auxiliaram na aquisição do material para confecção do trabalho.

A todos os Professores deste Departamento que de uma maneira ou de outra muito me auxiliaram durante esse período.

Aos colegas, de turma, do Curso de Pós-Graduação, um reconhecimento especial, pela amizade, estímulo com que nunca me faltaram.

À Srta. Irene Sedōski, que pacientemente datilografou este trabalho.

À Secretaria de Educação e Cultura do Estado de Goiás, pela licença concedida das minhas funções de docente para a realização do curso.

Finalmente, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), do qual fui bolsista de 1974 a 1976, e à Coordenação Central dos Cursos de Pós-Graduação da UFPR, de que fui bolsista no ano de 1973.

2 - INTRODUÇÃO

Segundo Escalante e Frota-Pessoa (1973), a incidência na população da deficiência mental é estimada em 4 a 5%. A verdadeira incidência não pode, no entanto, ser estimada por estatística oficial. Isto ocorre porque vários fatores, entre os quais o conceito de deficiência mental e o nível sócio-econômico e cultural da população, vão influenciar nos dados coletados. Atualmente, aceita-se que a fração populacional intelectual deficiente esteja entre 2 a 4%, com uma média em 3%. De acordo com Penrose (1954), a maior frequência de deficientes mentais se observa em idades entre 10 e 14 anos (cf. tabela 2.1). Ordoñez e Forcades (1971), investigando crianças e jovens de até 20 anos, em Cadiz, Espanha, previamente diagnosticadas como deficientes mentais, encontrou também maior frequência (35%) nessa mesma faixa etária. A explicação para esses fatos (seg. Zerbin-Rudin, 1969) é dada pela difícil comprovação da deficiência mental em crianças na primeira infância, pela mortalidade, em parte, dos adultos deficientes (seleção favorecendo os normais) e pelo fato dos sobreviventes de grau leve adquirirem algum conhecimento por instrução dissimulando a deficiência. Devido então, a esses fatores, ao grande número de deficientes e à dificuldade de sua integração em uma sociedade tecnologicamente competitiva, é que seu estudo e prevenção se tornam de grande importância.

O termo oligofrenia (do grego, oligo = pouco; phren = pensamento) foi introduzido na psiquiatria por Kraepelin. A nomenclatura deste grupo é bastante variada e depende do local. As-

Tabela 2.1 - Frequência de deficientes mentais, por grupo de idade, calculado por Penrose (1954), a partir dos dados de Lewis, 1929 (Wood Report).

| <u>Grupo de idade</u> | <u>Amostra da população (em mil)</u> | <u>Deficientes averiguados</u> | <u>Frequência (%) na população</u> |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 0 - 4 | 57 | 69 | 0,12 |
| 5 - 9 | 57 | 882 | 1,55 |
| 10 - 14 | 58 | 1.486 | 2,56 |
| 15 - 19 | 57 | 617 | 1,08 |
| 20 - 29 | 102 | 860 | 0,84 |
| 30 - 39 | 91 | 515 | 0,57 |
| 40 - 49 | 82 | 441 | 0,54 |
| 50 - 59 | 60 | 294 | 0,49 |
| + de 60 | 59 | 170 | 0,29 |
| Total | 623 | 5.334 | 0,86 |

sim, podemos encontrar termos como: debilidade mental, retardamento mental, subnormalidade mental, amentia e deficiência mental (para maiores detalhes ver tabela 2.2). A preferência atual, no entanto, tem sido dada ao último, devido ao fato dele explicar e descrever melhor o problema.

Deficiência mental pode então ser definida como um processo orgânico caracterizado pelo desenvolvimento mental incompleto, condicionado por uma série de fatores, endógenos ou exógenos, cuja ocorrência pode ser de natureza inata ou durante o período de maturação e evolução das capacidades intelectuais, associada a uma deficiência no comportamento adaptativo. Desta forma, o que caracteriza o desenvolvimento mental incompleto (Garcia, 1954) é a insuficiência intelectual dos indivíduos atingidos, fazendo com que a compreensão, criatividade e a crítica fiquem quase ou totalmente anuladas, tornando-os incapazes de conviver em comunidades. Este conceito, segundo ele, é apenas quantitativo e está sujeito a uma certa relatividade imposta pelo padrão social que vai defini-la. No entanto, de acordo com Krynski (1973), *a deficiência mental não é apenas um distúrbio quantitativo da inteligência, mas um complexo psicopatológico que envolve as mais variadas estruturas com a conseqüente formação de um modelo distorcido qualitativa e quantitativamente para a correta integração do mundo exterior e formação dos engramas intrapsíquicos corretos.* Já Lashley (seg. Garcia, 1954) conclui que a faculdade de aprender e de conservar a aprendizagem adquirida depende mais de um mínimo de massa cortical capaz de funcionar, do que de uma diferenciação anátomo-fisiológica cerebral. Para ele, não ocorre uma especialização funcional, e a perda das funções é um fenômeno mais de natureza quantitativa do que qualitativa.

Atualmente, porém, tem-se procurado definir um deficiente mental em função de seu Q.I., que é obtido através de testes de avaliação da idade mental do indivíduo ou através de sua capacidade de adaptação. Isto porque, segundo Clarke e Clarke (1974), nenhum dos termos já mencionados descreve uma entidade claramente definida, mas sim um grupo de estados heterogêneos e de etiologia variada caracterizado por baixa ou muito baixa inteligência.

Tabela 2.2 - Denominação, de acordo com alguns países, dos diferentes graus de deficiência mental, e sua delimitação aproximada com relação à idade intelectual e o quociente de inteligência (seg. Penrose, 1954, modificada).

| Grau de deficiência mental | Inglaterra | EE.UU. | França | Alemanha | Inteligência aproximada expressada por: | | |
|----------------------------|--|----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|--------------|------------|
| | | | | | Q.I. | Seg. Penrose | Seg. Ewald |
| Ligeira | <i>High-grade feeble-minded ou simpleton</i> | <i>Moron</i> | <i>Débile</i> | <i>Debilidad</i> | 50-70 | 7-10 | 11-18 |
| Média | <i>Medium ou low-grade, Imbecile</i> | <i>Imbecile</i> | <i>Imbécile</i> | <i>Imbecilidad</i> | 20-49 | 3-6 | 5-11 |
| Grave | <i>Low-grade, Idiot</i> | <i>Idiot</i> | <i>Idiot</i> | <i>Idiocia</i> | 0-19 | 0-2 | 0-4 |
| Todos os graus | <i>Mentally defective* Amentia</i> | <i>Feeble-minded</i> | <i>Arriéré, Oligofrénie</i> | <i>Debilidad mental Oligofrenia</i> | 0-70 | 0-10 | 0-18 |

* Recentemente *mentally subnormal*.

O estudo psicológico do deficiente mental oferece também uma oportunidade para avaliar, por um lado, os efeitos comportamentais da lesão cerebral ou malformação em diversos graus, e por outro, os fatores sócio-culturais extremamente adversos.

A deficiência mental, no entanto, diminui pouco a sobrevivência, mas torna os afetados dependentes de familiares e instituições. O tratamento é basicamente educacional, caro, prolongado e de eficiência limitada. Devido a todos estes fatores, um deficiente mental vai apresentar não só problemas sociais, mas também médicos e individuais.

2.1 - Diagnóstico e Classificação

O desenvolvimento do sistema nervoso depende: a) da estrutura geneticamente predeterminada; b) das ocorrências durante as etapas embrionária e fetal; e c) das influências da nutrição e dos estímulos após o nascimento. Qualquer alteração, que ocorra numa dessas fases, pode levar à deficiência das capacidades mentais.

De acordo com Ortega (1973), a análise clínica dos deficientes mentais mostra serem eles portadores de patologia hereditária ou então adquirida no período pré, peri ou pós-natal. Para Zigler (seg. Krynski, 1973), o comportamento do deficiente mental não é somente o produto imutável da baixa inteligência, mas sim um sistema psicológico extremamente complexo. Assim, dificilmente se pode aceitar uma deficiência social condicionada sem outra variável que não a carência do estímulo nato.

Do ponto de vista médico, seu diagnóstico implicará 3 considerações que são: a deficiência do indivíduo em auto-conduzir; rendimento escolar ou social insuficiente; e falta de capacidade intelectual para compreensão e síntese, inteligência prática e poder de abstração. Para se chegar a um diagnóstico seguro, Walter Fernald (seg. Penrose, 1954) acha que o mesmo deve ser fundamentado em: exame somático e neurológico, anamnese familiar, anamnese individual, anamnese escolar, apreciação do trabalho e rendimento pessoal, exame das aquisições práticas e espontâneas,

histórico social, eficiência econômica, conduta moral, e exame mental. Portanto, os passos a seguir em caso de suspeita de deficiência mental devem ser: verificar se de fato existe retardo mental, avaliar o grau do distúrbio e fazer sua classificação, realizar se possível o diagnóstico etiológico, e por fim adotar as medidas médicas profiláticas pertinentes.

Cada exame deve iniciar-se com uma conversação com o paciente. O assunto não necessita ser específico, mas sim ordenado, a fim de estimar a sua capacidade mental. O grau da deficiência deve ser avaliado através da aplicação de questionários especiais, analisados por psicólogos. A partir daí, então, poderá ele ser definido e classificado.

O primeiro estudo da variabilidade da inteligência humana foi realizado por Galton, em 1869. Segundo Ortega (1973), ele baseou-se, para tanto, em uma relação das capacidades intelectuais dos indivíduos, empregando formas estatísticas. Desta época em diante, surgiram várias hipóteses e testes para determinar o Q.I. e assim definir e classificar a deficiência mental. Esses testes, no entanto, só se tornaram conhecidos e sistematizados a partir de 1907, com os estudos de Binet e Simon. Para eles, todo indivíduo deve adquirir noção de bom senso independentemente da sua instrução escolar ou profissional. Assim, estabeleceram testes e escalas apropriadas para crianças e adultos, que lhes permitissem determinar a idade mental do indivíduo. Com esta categorização (de Binet e Simon), um deficiente mental era classificado associando-se a sua idade mental à de uma criança. Assim, o idiota seria comparável a uma criança de 3 anos, o imbecil à de 3 a 7 anos, e o débil à de 7 a 12 anos. Seus testes, apesar de bem aceitos e aplicáveis ao povo europeu, não tiveram o mesmo êxito na América do Norte. Portanto, Terman, em 1916, numa revisão, procurou adaptar esses testes ao povo americano, estabelecendo valores e significados ao Q.I. (cf. tabela 2.3). Este termo foi criado por Stern e é obtido através da relação percentual entre idade mental e idade cronológica. A partir daí surgiram inúmeros testes tentando classificar a deficiência mental, usando para isto, vários parâmetros, inclusive a competência social do indivíduo. Devido, no entanto, à discor-

Tabela 2.3 - Valores e significados ao Q.I. de acordo com Terman, 1916, adaptados à população americana (seg. Garcia, 1954). Revisão Binet-Stanford.

| Q.I. | | Significação |
|--------------|-------------|-------------------------------|
| Abaixo de 25 | | Idiota |
| De 25 a 50 | Oligofrenia | Imbecilidade |
| De 50 a 70 | | Debilidade mental |
| De 70 a 90 | | Debilidade mental fronteiriça |
| De 90 a 110 | | Inteligência normal |
| De 110 a 120 | | Inteligência superior |
| De 120 a 140 | | Inteligência muito superior |
| Acima de 140 | | Inteligência genial |

dância dos vários autores e à falta de compreensão do real significado do Q.I., há uma tendência para seu desaparecimento.

Pela literatura, pode-se notar que o maior problema se encontra no próprio conceito de inteligência. Desta forma, não existe uma uniformidade de pensamento a respeito dela. Mesmo assim, todos os testes, apesar de se dizerem diferentes, são padronizados de maneira semelhante. Assim é que a média de inteligência é referida como 100 e o desvio padrão está entre 12 e 17 com uma média em 16. Através desta distribuição, são classificados, teoricamente, como deficientes mentais 2,5% da população, por estarem a 1,96 desvios padrões abaixo da média e se localizarem no ramo inferior da curva. De posse desses dados, a Organização Mundial de Saúde, OMS, definiu os graus de deficiência mental em função dos números de desvios padrões abaixo da média. Desta forma, foi realizada uma nova classificação (tabela 2.4).

2.2 - Etiologia da Deficiência Mental

Somente a partir das investigações de Kraepelin se pôde diferenciar com clareza as deficiências mentais das demências. Apesar dele insistir que sua classificação devia se realizar apenas segundo sua etiologia e natureza dos processos patológicos, a maioria dos autores continuava a classificá-la apenas pelo Q.I. Segundo Amat e col. (1965), as investigações de Burkenshaw, Kirman e Sorsby, 1953 e de Cozar e cols., 1954, mostrando que a toxoplasmose podia ser a causa de muitas formas clínicas da deficiência mental, deram oportunidade de passar a classificá-las sob o ponto de vista etiológico e a considerar o Q.I. como uma expressão a mais da doença e não como consequência hereditária.

As causas da deficiência mental são várias e de difícil comprovação, pois a maioria age na fase pré ou perinatal. A abordagem sobre sua etiologia baseava-se em estudos sobre alterações hormonais e metabólicas no determinismo genético e modificações do ambiente intra-uterino e perinatal. Estudos recentes, no entanto, Chaves (1975), baseados na Biologia Molecular, demonstram que ao lado desses fatores existem outros, como ambiente social

Tabela 2.4 - Classificação dos deficientes mentais em função do Q.I. indicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

| Definição | Q.I. | Nº de desvios padrões abaixo da média | Distribuição teórica (%) |
|-------------|---------|--|-----------------------------|
| Fronteiriço | 68 - 83 | 1 - 2 | 13,590 |
| Leve | 52 - 67 | 2 - 3 | 2,150 |
| Moderado | 36 - 51 | 3 - 4 | 0,120 |
| Grave | 20 - 35 | 4 - 5 | 0,003 |
| Profundo | < 20 | > 5 | < 0,001 |

e a emoção, que perturbam o desenvolvimento e crescimento da criança. De acordo com Zerbin-Rudin (1969), na deficiência mental a herança e ambiente se penetram e se entrelaçam de maneira muito complexa.

Costuma-se classificar a deficiência mental devido a fatores ambientais, genéticos e desconhecidos. Noys, 1953 (seg. Bickel e col., 1969), calculou que 85 - 95% dos casos de deficiência mental são de origem pré-natal, porém, apenas 50% são de origem hereditária. As causas ambientais mais conhecidas são: traumas de parto e posteriores lesões cerebrais, anoxias, intoxicações, infecções e deficiências alimentares. As causas genéticas podem ser gênicas e cromossômicas. As gênicas podem ser decorrentes de genes autossômicos dominantes, genes no cromossomo X e homozigose de genes autossômicos recessivos. De grande importância são também os erros inatos do metabolismo. Sua detecção precoce possibilita a orientação adequada e a aplicação de medidas profiláticas. As causas cromossômicas se devem a aberrações numéricas ou estruturais dos autossomos e cromossomos sexuais. Para maiores detalhes a respeito dessa classificação, ver tabela 2.5.

Como o aconselhamento depende do diagnóstico etiológico, os esforços devem se concentrar na coleta de informações pertinentes, seja por anamnese, seja por exames clínicos e laboratoriais. Três aspectos são importantes: 1) história da gravidez e parto que podem fornecer indícios de causas ambientais (irradiação, droga, infecção, traumatismo e anoxia de parto); 2) heredograma, que pode revelar outros afetados na família ou consangüinidade entre os progenitores e pode sugerir, pela distribuição dos afetados, o tipo de herança; e 3) histórico do desenvolvimento mental desde o nascimento e suas possíveis relações com infecções e traumatismos acaso sofridos pelos pacientes.

Decidir se um caso isolado de deficiência mental é de origem genética ou ambiental torna-se difícil; muitas vezes a anamnese nada revela de suspeito e, no entanto, a deficiência pode ser causada por fator ambiental que não se consegue identificar. Por outro lado, é ainda mais comum que não seja possível reconhecer o caráter isolado de um caso de deficiência mental. O sofrimento fetal e a anoxia podem resultar de parto distóxico, mas podem também ser determinados por deficiência do próprio feto.

Tabela 2.5 - Deficiência mental segundo seus fatores etiológicos.

1. Fatores Genéticos

1.1 Anomalias Cromossômicas: 10 a 20%

- Nos Autossomos
- Nos Cromossomos Sexuais

1.2 Distúrbios Metabólicos: 1 a 5%

- Metabolismo dos Aminoácidos
- Metabolismo dos Glicídeos
- Metabolismo dos Nucleotídeos
- Metabolismo Eritrocitário
- Deficiência das Proteínas Séricas
- Deficiências Hormonais

1.3 Outros de Transmissão Mendeliana Simples: 3 a 8%

- Autossômica Dominante
- Autossômica Recessiva
- Ligada ao Cromossomo X Dominante
- Ligada ao Cromossomo X Recessiva

1.4 Fatores Poligênicos: 5 a 15%

2. Fatores Ambientais e Condições Associadas

2.1 Malformações Congênitas: 5 a 15%

- Malformação do Sistema Nervoso Central
- Malformações Glandulares
- Malformações Congênitas Múltiplas

2.2 Distúrbios Psiquiátricos: 1 a 4%

2.3 Fatores Ambientais de Alto Risco: 10 a 30%

- Fatores Pré-natal
- Fatores Perinatal
- Fatores Neonatais

3. Fatores Desconhecidos: 10 a 50%

Para o desenvolvimento da deficiência mental, os fatores genéticos são de importância primordial (Bickel e col., 1969). Segundo ele, Yannet, em 1957, estudando 2.500 internos num grande asilo para meninos retardados mentais, atribuiu a deficiência mental, em 90% dos casos, a fatores genéticos ou pré-natais. Já Reed e Reed (seg. Escalante e Frota-Pessoa, 1973), excluídos os afetados por mongolismo, que são de diagnóstico seguro, cerca de 12% dos casos de deficiência mental não revelaram indícios que permitiam decidir se sua origem era genética ou ambiental; a etiologia foi claramente genética em 29% dos casos e apenas provavelmente genética em 19%; finalmente, em 10% a causa foi provavelmente ambiental.

A deficiência mental parece ser a característica clínica mais constante de anormalidades não balanceadas dos autossomos. Embora informações concernentes à frequência de anormalidades na população em geral (Corey e cols., 1971) estejam agora disponíveis, destas, poucas informações são utilizadas no que diz respeito à contribuição de aberrações cromossômicas para o conhecimento etiológico da deficiência mental. Magnelli (1976), estudando 50 pacientes classificados como retardo mental idiopático, encontrou anomalia cromossômica em 14%.

Há também formas de deficiência mental em que uma mutação do gene conduz ao déficit de uma enzima ou de uma proteína, causando um distúrbio metabólico e consecutiva lesão cerebral. O tipo de herança mais frequente é por caracteres recessivos, geralmente autossômicos e alguns se devem a genes do cromossomo X.

A primeira observação de um distúrbio metabólico foi realizada por Garrod, em 1902 (alcaptonúria). Em 1909, através de uma publicação na *Royal Society of Physicians*, ele conceituou erro inato do metabolismo a partir de estudos sobre albinismo, alcaptonúria, cistinúria e pentosúria.

Em 1934, Folling, com o intuito de detectar a fenilcetonúria, introduziu métodos analíticos adequados no diagnóstico clínico. Desde então, diversos métodos de investigação bioquímica têm permitido identificar inúmeras deficiências metabólico-genéticas. Segundo Hsia (1972), já foram descritos no homem 175 tipos de erro inato do metabolismo. Para Mozzconacci (seg. Ordoñez e Forcades, 1971), 32 correspondem a desordens ligadas aos

aminoácidos. De acordo com Boggs (1972), 20 estão associadas à deficiência mental.

Estudos têm mostrado, OMS (1968), que se a mutação do gene modifica a estrutura ou quantidade de proteína, sua atividade será alterada. Se a modificação é uma enzima (regulador das reações metabólicas) haverá alteração do equilíbrio bioquímico normal. A modificação do metabolismo celular resulta no acúmulo do substrato da reação catalizada normalmente pela enzima, ou na insuficiência do produto resultante dessa reação, ou no aumento dos derivados do substrato. O deficit de uma só enzima pode causar grandes repercussões metabólicas e clínicas. Assim, uma anomalia genética pode ser diagnosticada por suas manifestações clínicas. No entanto, a inconstância dos sintomas dificulta o diagnóstico clínico e a presença simultânea de numerosas alterações bioquímicas à detecção do bloqueio metabólico primário.

A deficiência mental (seg. Boggs, 1971) resulta do defeito tóxico de um metabólito em excesso no cérebro ou pela deficiência de um produto requerido para a nutrição normal ao desenvolvimento das células do cérebro. Portanto, a realização de testes precoces tem grande importância para o reconhecimento da anomalia, antes que apareçam lesões orgânicas irreversíveis, devido à possibilidade de profilaxia.

2.3 - Objetivos do Trabalho

O fato da deficiência mental estar associada aos mais variados quadros clínicos e às mais diversas causas implica a necessidade de melhores estudos que possam contribuir para o esclarecimento dos fatores etiológicos, da patogênese e do prognóstico nos seus variados tipos.

Como foi visto, as aberrações cromossômicas e os distúrbios metabólicos representam fatores de grande importância na gênese da deficiência mental. Assim, e com a finalidade de se avaliar a importância etiológica destes dois grupos de fatores, o presente projeto foi estruturado com base em uma metodologia especial de estudo de uma amostra de deficientes mentais.

O que se espera é que os quadros clínicos de deficientes que respondem positivamente aos testes bioquímicos apresentem também uma frequência de aberrações cromossômicas que não difira da observada na população em geral. Desta forma, servindo-se dos pacientes com reação positiva para os testes bioquímicos, como controles, espera-se encontrar maior número de aberrações no grupo cuja reação para erro inato do metabolismo foi negativa.

Com o intuito de auxiliar o estudo clínico, citogenético e bioquímico, foram feitas análises dermatoglíficas em todos os pacientes. Investigações também foram realizadas com a finalidade de se verificar a frequência da cromatina sexual X, a frequência dos tipos de aberrações cromossômicas e de distúrbios metabólicos e suas possíveis correlações entre os quadros clínicos de deficiência mental.

A importância destes estudos torna-se evidente, por prevenir, através do aconselhamento, o nascimento de novos indivíduos com deficiência mental ou a detecção precoce dos mesmos, permitindo a ação de medidas médico-profiláticas adequadas.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - Caracterização da Amostra Estudada

O estudo foi realizado em 97 mulheres portadoras de deficiência mental, que se encontram internadas no Asilo *São Vicente de Paula*, na cidade de Curitiba. Todas foram previamente submetidas a minucioso exame clínico, com a finalidade de se estabelecer possíveis correlações sindrômicas com deficiência mental. Por ocasião do exame físico foram preenchidas fichas. Nestas, anotaram-se o quadro clínico com os desvios do *normal*, e as facilidades e dificuldades encontradas durante a coleta do material.

A anamnese genealógica, o nível sócio-econômico, e suas idades não foram verificadas, por não se conhecer seus familiares e devido à impossibilidade de se obter informações a partir das pacientes.

Do ponto de vista racial, o grupo apresentou-se heterogêneo. Foram classificadas como branco (67), negro (14), mulato (7) e pardo ou faio (9).

3.2 - Metodologia Empregada

Inicialmente, a fim de inspirar a confiança às pacientes, e estabelecer um relacionamento amistoso e adequado, procurou-se,

antes dos exames, conversar individualmente com cada uma. A coleta, geralmente, foi realizada começando pelo sangue. A seguir, fez-se a raspagem da mucosa bucal e obtiveram-se as impressões demorpapilares digitais e palmares. O último material a ser obtido foi a urina. A maioria delas reagiu de maneira positiva, o que muito auxiliou no sucesso da coleta do material. A maior dificuldade encontrada foi na obtenção da urina, por não depender da própria vontade das pacientes, uma vez que as mesmas não tinham controle dos esfíncteres. Mesmo assim, apenas com sete delas não se logrou êxito.

3.2.1 - Estudo Citogenético

O estudo citogenético constou da análise dos cromossomos e do sexo nuclear. Para a análise dos cromossomos metafásicos foi feita cultura temporária de linfócitos, usando-se, para isto, meio de cultura completo. Com essa finalidade, foram coletados, de cada paciente, 10 ml de sangue venoso em seringa descartável, esterilizada e heparinizada.

Para a análise do sexo nuclear, isto é, cromatina X, foi usado esfregaço, em lâmina, de material obtido pela raspagem da mucosa bucal.

3.2.1.1 - Preparação do Meio de Cultura Completo

Diluir 1 vidro (11 g) de meio 199 (Difco) em 1 litro de água tridestilada em vidro neutro. Acrescentar:

Micostatin, 175 mg; estreptomicina, 150 ug por ml de meio; penicilina, 200 U.I. por ml de meio; solução de bicarbonato de sódio a 10%, 3,5 ml; pool de soro humano (previamente inativado a 56°C por 1 hora) na proporção de 30%; fitohemaglutinina M (Difco) na proporção de 2%. Homogeneizar bem, usando o agitador magnético. A seguir submeter à filtração, usando filtro Seitz EK. Transferir o meio em quantidades de 9 ml para frascos estéreis com capacidade para 50 ml, de fundo plano e lacrados. Conservar no refrigerador à temperatura de -20°C. No momento do uso, colocar os frascos na estufa bacteriológica para atingir a temperatura de 37°C.

3.2.1.2 - Obtenção e Análise dos Cromossomos

Após coletar o sangue, deixar a seringa em repouso, presa na posição vertical, com a agulha (protegida) voltada para cima. Isto é feito para separar, por sedimentação, o plasma das hemácias. Retirar, então, 1 ml do plasma e colocar no frasco contendo meio completo. Manter na estufa bacteriológica a 37°C por 70 horas. Deve ser realizada, por medida de segurança, no mínimo duas culturas por paciente. Acrescentar, após esse período, 0,1 ml da solução de colchicina *Houdée*, homogeneizar e deixar na estufa a 37°C por mais duas horas. A solução de colchicina é obtida diluindo 1 grão (1 mg) em 25 ml de água bidestilada e esterilizada.

Completadas as 72 horas, retirar os frascos da estufa, agitar para ressuspender as células que se encontram no fundo e transferir seu conteúdo para tubos de centrífuga. Centrifugar a 140 g durante 5 minutos. Em seguida, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, desprezar o sobrenadante. Juntar, lentamente, ao sedimento, 3 ml da solução hipotônica de cloreto de sódio a 0,075M, previamente aquecida a 37°C. Ressuspender, suavemente, com pipeta e deixar na estufa a 37°C, por 5 minutos. Centrifugar a 140 g por 5 minutos. Desprezar o sobrenadante e proceder a fixação. Para tanto, utilizar 4 ml da solução fixadora, preparada no momento de usar (3 volumes de metanol para 1 volume de ácido acético glacial). Ressuspender as células, pipetando bem, até a suspensão ficar homogênea. Centrifugar a 140 g por 5 minutos. Repetir a operação por mais duas vezes. Na segunda, deixar em repouso de 30 minutos a 1 hora em temperatura ambiente. No final, desprezar todo sobrenadante e acrescentar 0,5 ml da solução fixadora, para se obter uma diluição adequada para preparar as lâminas. Colocar 3 a 4 gotas desta suspensão celular em lâminas, previamente lavadas e colocadas em álcool absoluto. Secar ao ar. Para corar, usar 10 gotas de corante de Giemsa sobre o colchão de água destilada, homogeneizar bem e deixar por 10 minutos. Lavar as lâminas, para retirar o excesso de corante, secar e analisar.

Para a contagem dos cromossomos foi usado o método descrito por Beiguelman (1974). Como não se trata de anomalias bem definidas, inicialmente, fazer a análise de 32 metáfases, de cada

paciente. Se todas elas mostrarem o mesmo cariótipo, encerrar o estudo. No entanto, se for encontrado pelo menos um cariótipo diferente passa-se para a análise de 50 metáfases. Se no fim desta não for encontrado mais nenhum cariótipo discrepante, encerrar a análise. Caso contrário, se for encontrado mais um, passar para 100. Isto foi realizado para que somente se exclua a hipótese de mosaicismo com 95% de segurança. Para tanto, é necessário nenhuma célula com cariótipo discrepante em 32 metáfases analisadas, ou apenas 1 em 50 ou até 5 em 100. No caso de aparecer cariótipos diferentes, na proporção superior a 5% desde as primeiras contagens, pode-se encerrar a análise até com 20 metáfases.

3.2.1.3 - Obtenção e Análise da Cromatina Sexual X

A cromatina sexual X foi analisada em células obtidas do esfregaço da mucosa bucal. Realizar a coleta através da raspagem das paredes internas das bochechas, com o auxílio de uma lâmina, limpa e de bordos regulares. Para limpar a mucosa de bactérias e tecidos em degeneração, fazer a raspagem 3 vezes, sendo em 3 passos cada uma. Usar, para o esfregaço, o material da terceira raspagem. Preparar e corar as lâminas, pelo método da Fucsina fenicada. Por medida de segurança, fazer também no mínimo duas lâminas de cada paciente. Passar pela seguinte bateria:

Álcool 95%, por 20 minutos (neste passo a lâmina pode permanecer até 24 horas); álcool absoluto, 3 minutos; deixar secar ao ar; álcool 70%, 5 minutos; água destilada, 8 minutos; corante fucsina fenicada, 10 minutos; álcool 95%, 1 minuto; e álcool absoluto, 1 minuto. Secar as lâminas e analisar.

Preparo do corante Fucsina fenicada: solução estoque (fucsina básica, 3 g; álcool etílico 70%, 100 ml) 10 ml; ácido fênico (fenol) 5%, 90 ml; ácido acético glacial, 10 ml; formolaldeído (formalina) 37%, 10 ml. Deixar em repouso 24 horas antes de usar.

Para a análise da cromatina, fazer a contagem em 100 núcleos não picnóticos e de bordos regulares com coloração homogênea. Verificar a percentagem em que foi encontrada.

3.2.2 - Análise Bioquímica dos Distúrbios Metabólicos

A coleta da urina foi realizada através de micção espontânea. Assim, foram coletados, aproximadamente, 50 ml de urina de cada paciente, em frascos perfeitamente lavados e limpos. A análise dos testes de triagem foi processada imediatamente após a coleta, pois a conservação em refrigerador pode alterar algumas provas. A importância destes testes é facilitar de maneira simples o diagnóstico do erro inato de metabolismo presente. Para maiores detalhes ver Buist (1968), Renuart (1966) e Wannmacher (1970).

3.2.2.1 - Testes de Triagem em Urina

As técnicas que se seguem permitem verificar substâncias presentes na urina, em decorrência de erro inato de metabolismo que, em nossa amostra, poderia estar associado à deficiência mental. Para verificar o pH, presença de corpos cetônicos, glicose, proteína e sangue na urina, usaram-se fitas reativas *LABISTIX*. As provas realizadas foram as seguintes:

Prova do Ácido Sulfosalicílico

Colocar 1 ml de urina em tubo de ensaio, 3 gotas do ácido sulfosalicílico a 10%. Um precipitado turvo indica a presença de um ou mais aminoácidos.

Prova do Azul de Toluidina

Duas gotas de urina em papel de filtro espesso (Whatmann 3 MM); deixar secar ao ar; imergir no azul de toluidina por 1 minuto; lavar com ácido acético a 10%, para retirar o excesso de corante. Uma cor azul intensa, uniforme, em toda a gota, indica presença de mucopolissacaridúria. Solução de Azul de Toluidina: dissolver 0,5 g de azul de toluidina *O* em 200 ml de acetona e 50 ml de água destilada.

Prova de Benedict (Substâncias Redutoras)

1 ml de reativo de Benedict em tubo de ensaio; 2 gotas de urina; ferver à chama. A reação positiva é dada pela coloração

de verde a *vermelho tijolo* (+ a ++++). Além da glicosúria, a reação é positiva em urinas que contenham lactose, frutose, pentose ou em urina alcaptonúricas. Reativo de Benedict: Obtido pela mistura estável de dois reagentes. Reagente A (sulfato de cobre 17,3 g; água destilada, 100 ml) e Reagente B (citrato de sódio, 173 g; carbonato de sódio 90 g; água destilada, 600 ml). Misturar os dois reagentes, aquecer em banho-maria a 60°C, filtrar e completar até 850 ml com água destilada.

Prova de Brand

1 ml de urina em tubo de ensaio; 12 gotas de cianeto de sódio; misturar; repouso 5 minutos; 1 gota da solução de nitroprussiato. Uma cor *vermelho beterraba* indica presença de substâncias do grupo sulfidríla. Solução de Cianeto de Sódio: cianeto de sódio, 5 g; água destilada, 100 ml. Solução de Nitroprussiato de Sódio: nitroprussiato de sódio, 5 g; água destilada, 100 ml. Conservar ambas soluções no refrigerador, o cianeto deve ser renovado mensalmente.

Prova do Brometo de Cetil-Trimetil-Amônio (CTAB)

1 ml de urina recente filtrada; 6 gotas da solução de CTAB; misturar por rotação; repouso por 10 minutos. Turvação e formação de precipitado indica a presença de mucopolissacaridúria. Solução de CTAB: brometo de cetil-trimetil-amônio, 2,5 g; tampão citrato M, 1000 ml; dissolver com leve aquecimento. Tampão Citrato 1 M; pH 5,75: ácido cítrico monohidratado 210 g; água destilada, 500 ml; acrescentar cerca de 15 ml de hidróxido de sódio 20 N (para ajustar o pH); completar o volume para 1000 ml com água destilada.

Prova do Cloreto Fêrrico

1 ml de urina em tubo de ensaio; 2 a 4 gotas de cloreto fêrrico a 10%; observar a cor imediatamente e após 3 minutos em agitação. Cor verde escuro mostra que a reação é positiva para fenilcetonúria, que esmaece com o passar do tempo. Mostra também bilirrubina, deficiência em quinureninase e tirosinose. Coloração azul esverdeada está relacionada com hiperglicemia,

doença do xarope de bordo, histidinemia e alcaptonúria. Côr amarela, acidose pirúvica. Côr púrpura, má absorção da metionina, uso de drogas como salicilatos, fenotiazinas, PAS, fenóis. Côr *marron-vermelho*, excreção de ácido acetil-acético, de ácido vanílico. Coloração cinza, acidose lática, drogas como isoniazidas.

Prova da Dinitrofenilhidrazina (DNPH)

1 ml de urina em tubo de ensaio; 3 gotas da solução de DNPH; misturar bem e deixar em repouso durante 60 minutos à temperatura ambiente. Precipitado turvo indica presença de cetoácidos. Solução de DNPH: 2-4-dinitrofenilhidrazina, 1,5 g; metanol, 400 ml. Adicionar em seguida 100 ml de ácido clorídrico 6 N. Se formar depósito filtrar. Guardar em frasco escuro no refrigerador.

Prova de Erlich

5 ml de urina recente em tubo de ensaio; 1 ml de solução P-dimetilaminobenzaldeído a 2% em ácido clorídrico 2 N; deixar em repouso por 10 minutos. Após esse tempo, se aparecer uma coloração rósea, adicionar 5 ml de clorofórmio e agitar. Se a côr rósea passar para fase do clorofórmio, trata-se de urobilinogênio, caso contrário, permanecer na fase aquosa, trata-se de porfobilinogênio.

Prova de Millon

Aplicar 1 gota de urina em papel filtro espesso (Whatmann 3 MM); secar; colocar 1 gota do reativo de Millon; secar à temperatura ambiente. Um anel marron em 2 minutos indica presença de tirosina ou ácido p-hidroxifenilpirúvico. Reativo de Millon: mercúrio, 10 g; ácido nítrico fumegante, 11 ml; colocar, vagarosamente em 22 ml de água destilada.

Prova da Nihidrina

1 ml da solução de nihidrina em tubo de ensaio; 3 gotas de urina; misturar por rotação; leitura entre 2 a 5 minutos. Côr azul ou púrpura, principalmente aos 2 minutos, indica a presença de um ou mais aminoácidos. Solução de Nihidrina: nihidrina, 1 g; etanol 95%, 500 ml. Guardar em frasco escuro no refrigerador.

Prova do Nitrosoaftol

1 ml de ácido nítrico 2,63 N em tubo de ensaio; 1 gota de nitrito de sódio 2,5%; 0,1 ml do nitrosoaftol a 0,1%; misturar por rotação; 3 gotas de urina; misturar bem. Côr *amarelo-avermelhada* em 2 a 5 minutos indica presença de metabólitos da tirosina.

Prova da Ortotoluidina

2 gotas de urina em papel de filtro espesso (Whatmann 3 MM); secar; misturar em tubo de ensaio 0,5 g de tiocianato de sódio; 2 gotas de 0-toluidina a 1% e 5 ml de acetona; colocar 1 gota desse reagente sobre o papel; observar a côr por 1 a 2 minutos. O surgimento de côr azul brilhante dentro de 30 segundos indica a presença de cobre.

Prova de Sulkowitch

1 ml de urina em tubo de ensaio; 1 ml do reativo de Sulkowitch. Um precipitado denso leitoso indica presença de cálcio em excesso. Reativo de Sulkowitch: ácido oxálico (crist.), 2,5 g; oxalato de amônio 2,5 g; ácido acético glacial, 5 ml; água destilada 145 ml.

3.2.3 - Estudo dos Dermatoglifos

As impressões dermopapilares digitais e palmares foram obtidas por constituir importante fator à diagnose clínica de determinadas anomalias, principalmente, naquelas decorrentes de aberrações cromossômicas.

Para a tomada das impressões foi empregada uma metodologia muito conhecida que oferece bons resultados. O material usado foi constituído apenas de um rolo de borracha, uma prancheta de madeira, coberta, num dos lados, por uma placa metálica, tinta de imprensa (preta) e papel sulfite branco. Os passos para a realização da coleta do material foram os seguintes:

Colocar uma gota de tinta sobre a superfície metálica da prancheta. Com o auxílio do rolo de borracha, espalhar a tinta, até ficar distribuída homogeneamente. Passar o rolo, impregnado de tinta, sobre a área que se deseja obter a impressão, sempre no sentido proximal-distal.

Como segundo passo, obter as impressões da polpa da falange distal dos dedos. Para isso, rolar cada dedo sobre o papel branco, no sentido da maior dificuldade para a de menor dificuldade. Ter o cuidado de verificar a presença dos trirrádios. Obter, a seguir, as impressões palmares, procurando manter o pulso da paciente, inicialmente, apoiado sobre o papel e os dedos levemente abertos. Abaixar, então, a mão da paciente, lentamente, e pressioná-la, no papel, no sentido proximal-distal para auxiliar a impressão.

Em casos de pacientes com reentrâncias das mãos, mais profundas, usar, sob o papel, uma espuma de borracha, para não se perder as impressões dermatoglíficas dessa área.

A análise dermatoglífica constou dos seguintes parâmetros: padrões digitais e palmares, TRC, ângulo atd, índice de Walker, distância ab, presença e ou ausência de trirrádios digitais e palmares e presença e ou ausência de trirrádios digitais e palmares e presença de prega simiesca.

A classificação dos padrões e a análise dos parâmetros mencionados foram realizados de acordo com Cummins e Midlo (1961).

4 - RESULTADOS

A amostra foi composta apenas por mulheres, uma vez que a instituição não recebe pacientes do sexo masculino.

Todas as mulheres, portadoras de deficiência mental, foram submetidas a minucioso exame clínico. Nenhuma apresentou malformação grave ou características específicas de algum síndrome conhecido. Apesar da existência dos dados clínicos, o fator etiológico não pode ser definido. No entanto, em 5% havia alterações neurológicas graves.

Não foi possível obter dados sobre o Q.I. de cada paciente. Mas sabia-se, pela instituição, que 80% das pacientes apresentavam deficiência mental profunda e 20% moderada.

A média de idade cronológica estimada foi em torno de 30 anos, apesar de não se conseguir obter, da grande maioria, sua idade real.

Nada se pôde investigar em relação aos pais e familiares, uma vez que eram desconhecidos. Portanto, não foi possível estabelecer, através da anamnese genealógica, um fator etiológico presumível. Pelo mesmo motivo não foi possível determinar o nível sócio-econômico e cultural dos pais, embora o tipo de população leve à sugestão de que sejam baixos.

O comportamento, durante o exame e coleta, foi na grande maioria dócil e afetivo. Conseguimos contar com a colaboração total de 90% das pacientes.

4.1 - Das Análises Citogenéticas

A análise cromossômica das 97 pacientes apresentou cariótipo normal, com constituição cromossômica 46,XX, não observando, portanto, alterações cromossômicas, maiores, em número e estrutura.

Em 5 mulheres estudadas foram observadas 1 ou 2 células aneuplóides. Essa ocorrência, por ser em baixo número, foi considerada como devida a fatores de ordem técnica, e não mosaicismos, cuja frequência considerada seria em torno de 30%, conforme a técnica utilizada nesse trabalho.

A análise e contagem da cromatina sexual X foi positiva em todas as mulheres e não apresentou nenhuma alteração quanto à forma. No entanto, pudemos verificar ser elas, visualmente, um pouco maiores do que as normalmente encontradas em análise de rotina. Esta evidência tornava-se maior em pacientes mais idosas.

A média da contagem da cromatina positiva foi em torno de 25%.

4.2 - Das Análises Bioquímicas

Os testes de triagem para erros inatos do metabolismo foram realizados em 90 mulheres. Devido à deficiência mental profunda, alterações neurológicas graves e ou à falta de controle do esfínter, foi impossível coletar a urina nas sete pacientes restantes. Por recomendação médica decidimos por não usar coletores de urina.

O pH foi determinado em torno de 6,0 em 81 pacientes. Três apresentaram pH 5,0, 8,0 e 9,0, respectivamente, e seis um pH em torno de 7,0.

A cor e o cheiro foram, geralmente, normais. O teste para glicose e cetona foi negativo. Cinco pacientes apresentaram reação positiva (+++) para determinação de proteínas. As demais baterias de testes aplicados deu resultado negativo em todas as pacientes.

Desta forma, todas foram consideradas normais para erro inato do metabolismo, não tendo esse distúrbio nenhuma importância etiológica na deficiência mental das pacientes estudadas.

4.3 - Das Análises Dermatoglíficas

A análise dos dermatóglifos foi realizada em 97 mulheres portadoras de deficiência mental. Em duas delas, porém, a mão esquerda não foi analisada, devido à impossibilidade de se obter as impressões digitais e palmares. Isso ocorreu devido à gravidade do defeito físico das mãos, o que não lhes permitiam abri-las e nem distender os dedos.

A tabela 4.1 mostra as médias e os desvios padrões do número de linhas digitais, classificados por dedo e mão nas 97 mulheres estudadas.

A figura 4.1 apresenta o gráfico da distribuição da contagem total das linhas dos 10 dedos (TRC) na amostra estudada.

A tabela 4.2 apresenta as frequências, em percentagem, dos padrões digitais observados, classificados por dedo e mão. Foram considerados os seguintes tipos de arcos, presilhas e verticilos: o arco foi classificado em arco simples (A^a) e arco em tenda (A^t); as presilhas em presilha ulnar (L^u) e presilha radial (L^r); já os verticilos circulares e em espiral foram colocados como verticilos simples (W^s) e as presilhas duplas como verticilos duplos (W^d).

A tabela 4.3 mostra a frequência (em percentagem) de padrões dermopapilares palmares das áreas tenar/ I_1 , áreas interdigitais (I_2 , I_3 e I_4) e na área hipotenar classificados por mão. Nessa tabela não se considerou o tipo de padrões classificados. Foram, no entanto, considerados aqui, todos os tipos de padrões e ou vestígios observados.

A tabela 4.4 apresenta as médias e os desvios padrões do ângulo atd (em graus) que é formado pelos triângulos a , t e d , da relação de Walker (em percentagem) dada pela relação entre a distância do triângulo t à primeira prega de flexão do pulso e desta à prega de flexão metacarpofalangeal do 3º dedo, e da contagem do número de linhas entre os triângulos a e b (número de linhas ab).

De acordo com a figura 4.1 e a tabela 4.1, pode-se verificar que o TRC médio da amostra estudada é $132,42 \pm 49,74$. Apesar da discrepância entre o TRC de uma mão para a outra, a variância

Tabela 4.1 - Número médio de linhas dermopapilares digitais em 97 mulheres portadoras de deficiência mental classificados por dedo e mão.

| | Mão direita | | | | | | Mão esquerda* | | | | | | Ambas as mãos |
|-----------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| | I | II | III | IV | V | I-V | I | II | III | IV | V | I-V | I-V |
| \bar{x} | 16,20 | 11,29 | 12,23 | 15,12 | 12,79 | 67,63 | 14,33 | 10,81 | 11,90 | 14,86 | 12,86 | 64,76 | 132,42 |
| s | 6,84 | 6,97 | 6,02 | 6,24 | 5,20 | 25,31 | 6,85 | 7,16 | 6,27 | 6,57 | 5,25 | 25,74 | 49,74 |

\bar{x} = média; s = desvio padrão; * A análise da mão esquerda foi efetuada apenas em 95 mulheres.

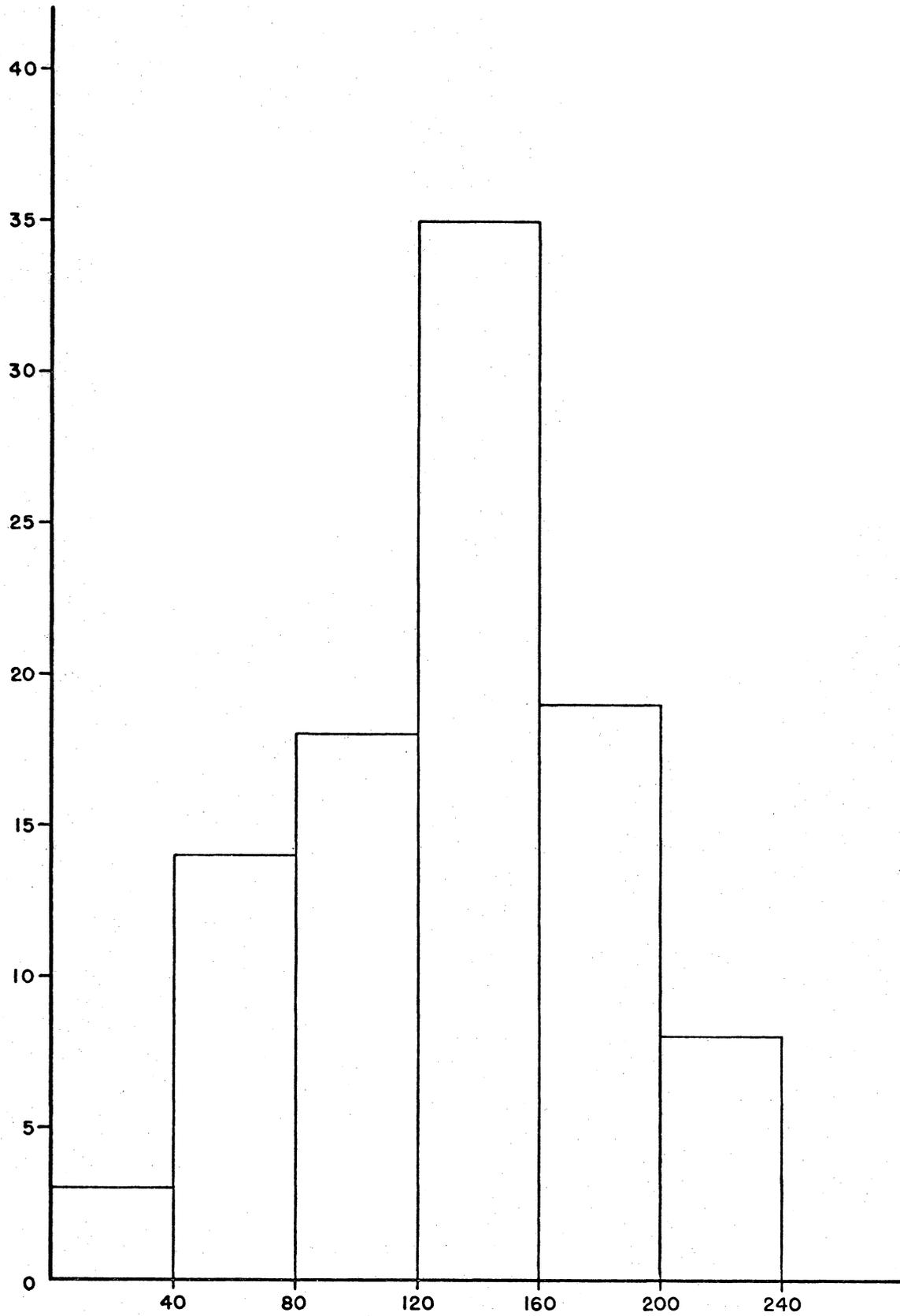


Figura 4.1 - Distribuição do TRC das 97 mulheres portadoras de deficiência mental analisadas.

Tabela 4.2 - Presença, em porcentagem, dos padrões digitais em 97 mulheres portadoras de deficiência mental classificadas por dedo e mão.

| | Mão direita | | | | | | Mão esquerda | | | | | | Ambas as mãos |
|----------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| | I | II | III | IV | V | I-V | I | II | III | IV | V | I-V | I-V |
| A ^t | 0,0 | 2,06 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,41 | 0,0 | 1,05 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,21 | 0,31 |
| A ^s | 6,19 | 7,22 | 4,12 | 0,0 | 1,03 | 3,71 | 5,26 | 8,42 | 10,53 | 3,16 | 1,05 | 5,68 | 4,69 |
| L ^u | 51,55 | 41,24 | 77,32 | 58,76 | 82,47 | 62,27 | 48,42 | 41,05 | 62,10 | 51,58 | 86,32 | 57,89 | 60,10 |
| L ^r | 0,0 | 11,34 | 1,03 | 2,06 | 2,06 | 3,30 | 0,0 | 11,58 | 1,05 | 1,05 | 1,05 | 2,95 | 3,13 |
| W ^s | 14,43 | 21,65 | 10,31 | 31,96 | 9,28 | 17,53 | 20,00 | 24,22 | 15,79 | 29,47 | 5,26 | 18,95 | 18,23 |
| W ^d | 27,83 | 16,49 | 7,22 | 7,22 | 5,16 | 12,78 | 26,32 | 13,68 | 10,53 | 14,74 | 6,36 | 14,32 | 13,54 |

A^t = arco em tenda; A^s = arco simples; L^u = presilha ulnar; L^r = presilha radial; W^s = verticilo simples;
W^d = verticilo duplo.

Tabela 4.3 - Presença (em percentagem) de padrões dermopapilares palmares em 97 mulheres deficientes mentais, classificadas por mão.

| <u>Padrão palmar</u> | <u>D</u> | <u>E</u> | <u>A</u> |
|----------------------|----------|----------|----------|
| Tenar/I ₁ | 17,53 | 26,32 | 21,88 |
| I ₂ | 14,43 | 8,42 | 11,46 |
| I ₃ | 56,70 | 40,00 | 48,44 |
| I ₄ | 72,16 | 87,37 | 79,69 |
| Hipotenar | 29,9 | 35,79 | 32,28 |

D = mão direita; E = mão esquerda; A = ambas as mãos.

Tabela 4.4 - Ângulo *atd* médio, relação de Walker (%) e número linhas entre os trirrádios *a* e *b*, classificados mão.

| | Ângulo <i>atd</i> | | Índice de Walker | | Nº de linhas <i>a</i> | |
|-----------|-------------------|------|------------------|------|-----------------------|------|
| | D | E | D | E | D | E |
| \bar{x} | 45,4 | 46,9 | 22,6 | 23,8 | 42,7 | 43,8 |
| s | 8,5 | 9,7 | 8,4 | 9,8 | 8,1 | 7,3 |

D = mão direita; E = mão esquerda; \bar{x} = média; s = desvio padr

é semelhante para ambas as mãos. Considerando o número médio de linhas de cada dedo, pode-se observar que as maiores contagens são observadas no dedo I (polegar) seguidas dos dedos IV, V, III e II, respectivamente.

Através da tabela 4.2 pode-se observar que o padrão mais frequente é o L^u , tanto por dedo como para ambas as mãos. A seguir por ordem de frequência temos W^s , W^d , A^s , L^r , A^t . O arco em ten-
da $s\bar{o}$ foi observado no dedo II de ambas as mãos. A presilha radial não aparece no polegar. Neste, o padrão mais frequente depois da presilha ulnar foi o verticilo duplo. O arco simples $s\bar{o}$ não foi observado no dedo IV da mão direita.

Considerando a palma da mão (cf. tabela 4.3), verifica-se que a maior frequência de padrões foi observada na área interdigital I_4 , seguida das áreas interdigital I_3 , área hipotenar, área tenar/ I_1 e por último a área interdigital I_2 .

Com relação à prega única transversa (simiesca), ela foi observada em apenas 3,0% da amostra. Já a prega única de flexão do dedo V não foi encontrada. A frequência de inversão das linhas A e T foi de cerca de 30%. A ausência do trirrádio α foi encontrada em 8,0% da amostra. O trirrádio acessório α' em 6,0% da amostra e o α' em 2,5%. Cerca de 19,0% das mulheres apresentaram mais de um trirrádio t .

5 - DISCUSSÃO

Embora o estudo para esclarecimento da etiologia da deficiência mental seja amplo, não encontramos nenhuma referência que relatasse um tipo de população semelhante à estudada.

A importância desse trabalho consiste, portanto, na tentativa de esclarecimento do fator etiológico de uma população de deficientes mentais bastante heterogêneo, e abandonada numa instituição. A dificuldade encontrada está, inclusive, na falta de dados pessoais e familiares. Esse abandono familiar e o alto custo desses internos para a sociedade tornam a profilaxia uma medida urgente e necessária. No entanto, para isso o primeiro passo necessário é o conhecimento etiológico das deficiências para que possamos combatê-las.

A grande maioria dos trabalhos, Scriver (1965), Garrard (1968), White (1969), Corey e col. (1971), Lowry e col. (1971), Boggs (1972) e Kaveggia (1973), referem-se a indivíduos mais novos (com uma média em torno de 11 anos) e ou com dados familiares. Notamos ainda, em trabalhos como o de Ordoñez e Forcades (1971) que à medida que a idade cronológica aumenta, diminui o número de afetados da amostra.

Os métodos laboratoriais, aqui empregados, foram os mesmos utilizados por outros autores.

O estudo cromossômico, realizado segundo técnica relatada por Beiguelman (1972), não encontrou nenhum tipo de aberração tida como maiores, seja estrutural ou numérica.

As técnicas usadas para detecção de erro inato do metabolismo foram as mesmas indicadas por Buist (1968), e sugeridas para avaliar a deficiência mental por Neimann e col. (1968), White (1969), Ordoñez e Forcades (1971), Boggs (1972) e Thomas e Scott (1973). Na opinião desses autores, essas técnicas têm-se mostrado eficientes, com baixo índice de falsos positivos e negativos, além de serem de fácil execução. Os resultados aqui encontrados foram todos negativos.

A análise dos padrões dermatoglíficos e classificação dos padrões digitais e palmares foi realizada de acordo com Cummins e Midlo (1961).

Comparando os resultados obtidos com os de Toledo e col. (1969) podemos afirmar que essa população se comporta como uma população normal. Isto porque os resultados não diferem estatisticamente da população normal de estudantes universitários da cidade de São Paulo estudada por eles.

De acordo com o exposto não nos foi possível estabelecer os fatores etiológicos da deficiência mental nessa população. Apenas pudemos descartar as gênicas responsáveis por um erro inato do metabolismo e as aberrações cromossômicas tidas como maiores. Um outro tipo de herança, quer monogênica, quer poligênica, não nos foi possível estabelecer por não ter sido possível a anamnese genealógica. Pelo mesmo motivo não pudemos estabelecer possíveis fatores ambientais pré-natais, peri-natais, neonatais e distúrbios psiquiátricos (tabela 2.5).

A maioria das pacientes são apresenta a deficiência mental e nenhuma outra anomalia associada. Como as aberrações cromossômicas e o erro inato do metabolismo causam, geralmente, outros distúrbios graves, além da deficiência, isto nos sugere que essas pacientes não poderiam ter essas causas como fator etiológico da deficiência mental.

Como também elas são relegadas pela família, para depois serem recolhidas a uma instituição, nos parece que se possuíssem anomalias graves, além da deficiência, não sobreviveriam até a média de idade que encontramos. Baseamos essa afirmação no trabalho de Kaveggia e col. (1973).

Conforme já relatamos, os fatores etiológicos da deficiência

mental podem ser genéticos ou ambientais. Os fatores genéticos vêm, na grande maioria das vezes, associados a síndromes dismórficas, o que não foi verificado pelo exame clínico nesta população.

Um fator ambiental de grande importância etiológica é o toco-traumatismo, principalmente em casos onde o nível sócio-econômico e cultural é baixo. O toco-traumatismo pode causar desde sequelas neurológicas graves associadas à deficiência mental, até deficiência mental isolada, isto é, sem causa aparente.

Os casos mais graves apresentam maiores probabilidades de serem selecionados ao longo dos anos, ao passo que a deficiência mental isolada não deve modificar a sobrevivência dos pacientes. Há sugestão de ser este fenômeno um fator importante para explicar os nossos achados na população estudada de deficientes mentais. Os pontos importantes que vêm reforçar esta hipótese são: a falta de dados pessoais e familiares, o desconhecimento de dados gestacionais e de parto de cada paciente e o baixo nível sócio-econômico e cultural que possivelmente têm os pais.

Desta forma, este trabalho se mostra importante por comprovar as sugestões da dificuldade de se estabelecer uma etiologia definida neste tipo de populações (Ordoñez e Forcades, 1971 e Kaveggia e cols., 1973).

6 - SUMÁRIO E CONCLUSÕES

O fato da deficiência mental estar associada aos mais variados quadros clínicos, às mais diversas causas, atingindo cerca de 3% da população em diferentes países, implica a necessidade de melhores estudos que possam contribuir para o esclarecimento dos fatores etiológicos, da patogênese e do prognóstico nos seus variados tipos.

A importância desse estudo se deve ao fato de não se encontrar na bibliografia dados referentes a esse tipo de população. Suas características são: deficiência mental na grande maioria profunda e a média de idade cronológica em torno de 30 anos.

Com os objetivos acima citados, foram investigadas 97 mulheres portadoras de deficiência mental internadas no Asilo *São Vicente de Paula*, na cidade de Curitiba, Estado do Paraná. Realizamos análises citogenéticas, dermatoglíficas e testes de triagem para erros inatos do metabolismo.

Os resultados obtidos foram todos negativos, não sendo possível, através deles, esclarecer a etiologia desses deficientes mentais.

Por não ter a instituição dados pessoais de cada paciente e desconhecer seus familiares, foi impossível realizar anamnese genealógica ou relacionar a deficiência a outros fatores como ambientais, pré-natais, peri-natais, neonatais e distúrbios psiquiátricos.

Os dados bibliográficos, cujos estudos se realizam em paci-

entes com média de idade em torno de 11 anos, sugerem que quando os fatores etiológicos são genéticos (aberração cromossômica e erro inato do metabolismo) eles vêm provocar outros distúrbios que não apenas a deficiência, o que parece causar a morte mais precocemente. Portanto, o fato das mulheres sobreviverem, dentro de uma faixa de idade maior, indica que possuem apenas deficiência mental, o que não modifica a sobrevida e nenhum outro distúrbio maior. Isto pode ser apoiado devido à inexistência de achados clínicos relevantes.

Pela análise dos nossos dados, podemos ensaiar duas conclusões:

1. A população estudada apresenta 100% de deficientes mentais tipo etiológico idiopático.

2. Devido à sugestão do baixo nível sócio-econômico e cultural dos familiares destas pacientes o toco-traumatismo deverá ser de grande importância etiológica para este tipo de deficiência mental.

7 - BIBLIOGRAFIA

- Amat, E. e D. Barcia, 1965. Correlacion clinicocitogenética en las oligofrenias. *Rev. Esp. Oto-Neuro-Oftal y Neurocirurgia*, 24:85-101.
- Bearn, A. G., D. C. Cusworth, G. Dean, J. P. Frézal, S. A. Neifakler, I. H. Scheinberg, C. R. Scriver e A. Szeinberg, 1968. Investigacion de las aberraciones congenitas del metabolismo. *Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn.*, 401:1-62.
- Beiguelman, B., 1974. *Genética Médica. Citogenética Humana*. EDART e EDUSP, vol. 1.
- Bickel, H. e H. Cleve, 1969. Formas metabólicas da debilidade mental. *Genética Humana*. Editor P. E. Becker. Tomo V/2:207-343.
- Boggs, Dallas E., 1971. Detection of inborn errors of metabolism. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2:529-572.
- Buist, Neil R. M., 1968. Set of simple side-room urine test for detection of inborn errors of metabolism. *Br. Med. J.*, 2:745-749.
- Chaves, N., 1975. Fatores nutricionais na deficiência mental. *Rev. Bras. Def. Mental*, 10:9-30.
- Clarke, AD. B. e Ann M. Clarke, 1974. Retardamento mental e modificações no comportamento. *Rev. Bras. Def. Mental*, 9:20-28.

- Corey, Margaret J., Bluma Tischler, Joyce Sandercock, 1971. Structural aberration of autosomes in a mentally retarded population. *Am. J. Ment. Defic.*, 75:487-498.
- Cummins, H. e C. Midlo, 1961. *Finger Prints, Palms and Soles*. Dover Publication, New York.
- Escalante, J. A. e O. Frota-Pessoa, 1973. Retardamento mental. *Genética Médica*. Editores W. Beçak e O. Frota-Pessoa. INC/MEC, São Paulo, pp. 300-309.
- Garcia, J. A., 1954. Oligofrenias. *Compêndio de Psiquiatria*. Edit. Liv. Ateneu, 3a.ed., Rio de Janeiro, pp. 263-292.
- Garrard, S. D., 1968. On the diagnosis of syndromes in mental retardation. *Pediatr. Clin. North Am.*, 15:925-942.
- Hsia, D. Y., 1972. Utilization of leukocytes for study of inborn errors of metabolism. *Enzyme*, 13:161-168.
- Kaveggia, Elisabeth G., Mary W. Durkin, Elizabeth Pendenton e J. M. Opitz, 1973. Diagnostic/genetic studies on 1224 patients with severe mental retardation. *Proceedings of the third Congress of the International Association for the Scientific Study of Mental Deficiency, Hague (Netherlands)*, pp. 82-93.
- Krynski, S., 1973. Mensagem presidencial. Terceiro Congresso da Associação Internacional para Estudo Científico da Deficiência Mental. Haia (Holanda). *Rev. Bras. Def. Mental*, 8:47.
- Lowry, B. e J. R. Miller, 1971. A new dominant gene mental retardation syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 121:496-500.
- Magnelli, N. C., 1976. Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. *Clin. Genet.*, 9:169-182.
- Neimann, N., M. Pierson, M. Vidailhet, G. Siest, Y. Badonnel, R. Humbel e F. Roos, 1968. Dépistage systématique des encephalopathies métaboliques héréditaires. *Ann. Pédiatr.*, 15: 635-641.
- Ordoñez, A. C. e J. F. Forcades, 1971. Investigation, epidemiológica de oligofrenias metabólicas em Cadiz. *Arch. Neurobiol.*, 34:209-218.

- Ortega, C. C., 1973. Aspectos genéticos da deficiência mental. *Rev. Bras. Def. Mental*, 8:20-22.
- Penrose, L. S., 1954. *The Biology of Mental Defect*. 1a. ed. revised. William Clowes and Sons Ltd. London and Beccles.
- Rao, B. S. S. R., H. S. Narayanan e G. N. N. Reddy, 1971. A clinical and biochemical survey of 729 cases of mental subnormality. *Br. J. Psychiatry*, 118:505-507.
- Renuart, A. W., 1966. Screening for inborn errors of metabolism associated with mental deficiency or neurologic disorder or both. *New Engl. J. Med.*, :274-384.
- Scriver, C. R., 1965. Screening newborn for hereditary metabolic diseases. *Pediatr. Clin. North Am.*, 12:807-821.
- Thomas, G. H. e G. I. Scott, 1973. Laboratory diagnoses of genetic disorders. *Pediatr. Clin. North Am.*, 20:105-119.
- Toledo, S. P. A., S. G. Saldanha, R. Laurenti e P. H. Saldanha, 1969. Dermatoglifos digitais e palmares de indivíduos normais da população de São Paulo. *Rev. Paul. Med.*, 75:1-10.
- Wanmarcher, C. M. D., 1973. *Distúrbios Metabólicos na Deficiência Mental*. Tese de Mestrado, UFRGS.
- White, H., 1969. Inborn errors of metabolism: a diagnostic consideration in mental retardation. *J. Kansas Med. Soc.*, 70:142-145.
- Zerbin-Rudin, E., 1969. Debilidade mental idiopática. *Genética Humana*. Editor P. E. Becker. Tomo V/2:158-206.

E R R A T A

| <u>Pág.</u> | <u>Linha</u> | <u>De</u> | <u>Para</u> |
|-------------|--------------|-----------------|---------------------------|
| 37 | 19 | 30% | 3,0% |
| 38 | 13 | Corey e col. | Corey e cols. |
| 38 | 14 | Kaveggia (1973) | Kaveggia e cols. (1973) |
| 39 | 3 | Neimann e col. | Neimann e cols. |
| 39 | 36 | Kaveggia e col. | Kaveggia e cols. |
| 44 | 24 | Magnelli, N. C. | Magnelli, Norma C., 1976. |
