

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Aplicação do conceito ESSENCE e sua relevância nas patologias do neurodesenvolvimento

Mariana Isabel Rocha Cruz

M

2018



Aplicação do conceito ESSENCE e sua relevância nas patologias do neurodesenvolvimento

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo original

Ano letivo 2017/2018

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Autor:

Mariana Isabel Rocha Cruz nº 201203279, 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.

Correio eletrónico: mariana.isabel.cruz1@gmail.com

Orientador:

Dra. Ana Catarina de Magalhães Claro Prior

Assistente graduada em Pediatria, coordenadora da Unidade de Desenvolvimento do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Afiliação ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Maio, 2018

Autor:



Orientador:





Maio, 2018

Agradecimentos

Cumpre-me agradecer à Dr. Catarina Prior, que amavelmente aceitou orientar este projeto.

Agradeço também à Dr. Diana Gonzaga pela disponibilidade demonstrada para a realização desta investigação.

Resumo

Objetivo

Em idades precoces o reportório de sinais e sintomas das patologias do neurodesenvolvimento é escasso e a clínica pode corresponder a diversas síndromes. Existe, frequentemente, uma sobreposição nas características comportamentais entre as diferentes patologias do neurodesenvolvimento (PND), o que dificulta o diagnóstico. O acrónimo ESSENCE, “*Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations*”, visa a não compartimentalização diagnóstica precoce com o intuito de uma abordagem multiproblemática e multidisciplinar. O objetivo deste estudo foi caracterizar uma população de doentes diagnosticados com ESSENCE e avaliar fatores de risco, etiologia, terapias utilizadas e evolução clínica.

Materiais e métodos

Foram incluídos doentes com patologia do espectro ESSENCE seguidos na Unidade de Desenvolvimento do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. A informação clínica foi colhida através de acesso aos processos eletrónicos e físicos dos doentes. Foi utilizado o *software* “*Statistical Package for the Social Sciences 25*” (SPSS) na avaliação das variáveis.

Resultados

Dos 50 doentes do grupo, 24 tinham sido já diagnosticados com patologias específicas após o período ESSENCE. Destes, 83% foram diagnosticados com mais do que uma patologia. Destaca-se a comorbilidade entre perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH) e perturbação de oposição e desafio (POD), com alta taxa de prevalência conjunta. No grupo total cada doente beneficiava, em média, de duas terapias não farmacológicas.

Conclusões

O estudo acrescenta validade ao conceito ESSENCE, indicando que os doentes com este espectro necessitam de uma intervenção precoce e global, não só focada num problema específico.

Palavras-chave

Patologias do neurodesenvolvimento; Perturbação do défice de atenção e hiperatividade; Perturbação do espectro do autismo; Intervenção precoce; Comorbilidades.

Abstract

Purpose

At younger ages the repertoire of signs and symptoms of neurodevelopmental disturbs is very limited and it can correspond to several syndromes. There is, frequently, an overlap in comportamental characteristics among the different phatologies, which turns the diagnosis process very challenging. The acronym *ESSENCE*, “*Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations*”, was created with the purpose of giving a multiproblematic and multidisciplinary approach to this patients. The aim of this study was to characterize a population diagnosed with *ESSENCE* and to evaluate risk factors, etiology, therapies and their clinical evolution.

Methods

This study enrolled patients with *ESSENCE* followed at the developmental unity of Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. The clinical information was obtained from the electronic and physical clinical files. It was used the software “*Statistical Package for the Social Sciences 25*” (SPSS) to analyse the variables.

Results

Of the 50 patients of the group, 24 had already been diagnosed with specific disturbs after the *ESSENCE* period. From these, 83% where diagnosed with more than one pathology. It was noted a high prevalence of overlap between the attention deficit and hyperactivity disorder and the oppositional defiant disorder. In the overall group, each patient was receiving at least, two non-pharmacological therapies.

Conclusions

The study adds value to the *ESSENCE* concept, showing that patients with this spectrum benefit from a global and early intervention focused in their several problems.

Key words

Neurodevelopmental disorders; Attention deficit and hyperactivity disorder; Autism spectrum disorder; Early intervention; Comorbidities.

Abreviaturas/Acrónimos:

ADPM: Atraso do desenvolvimento psicomotor/ Atraso global do desenvolvimento

CHP: Centro Hospitalar do Porto

CMIN: Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso

ESSENCE: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations

IA: Índice de Apgar

GIG: Grande para a idade gestacional

LIG: Leve para a idade gestacional

MAPP: Maltreatment associated psychiatric problems

PDAH: Perturbação de défice de atenção e hiperatividade

PDI: Perturbação do desenvolvimento intelectual

PEA: Perturbação do espectro do autismo

PND: Patologias do neurodesenvolvimento

POD: Perturbação de oposição e desafio

PRPS: Perturbação da regulação do processamento sensorial

QI: Quociente de inteligência

SNIP: Sistema nacional de intervenção precoce na infância

RCIU: Restrição do crescimento intrauterino

UCIN: Unidade de cuidados intensivos neonatais

VNC: Variações no número de cópias

Índice

Lista de figuras	vii
1. Introdução	1
1.1. Fatores de risco	2
1.2. Estudos que suportam o conceito <i>ESSENCE</i>	3
2. Métodos	4
2.1. Participantes e procedimentos	5
2.2. Análise estatística dos dados	5
3. Resultados	5
3.1. Caracterização da amostra em estudo	5
3.2. Fatores de risco	6
3.3. Terapias não farmacológicas e farmacológicas	7
3.4. Evolução clínica	7
4. Discussão	8
5. Conclusão	10
6. Figuras	11
7. Bibliografia	26

Lista de figuras

Figura 1- Antecedentes patológicos relevantes por especialidade médica

Figura 2- Queixa principal inicial apontada pelos pais

Figura 3- Motivo de referência à consulta

Figura 4- Suspeitas diagnósticas em doentes ESSENCE

Figura 5- Tipo de parto

Figura 6- Antecedentes familiares neurodesenvolvimentais

Figura 7- Terapias não-farmacológicas

Figura 8- Número de terapias não-farmacológicas frequentadas

Figura 9- Número de diagnósticos estabelecidos em doentes previamente ESSENCE

Figura 10- Terapias farmacológicas e sua frequência

Figura 11- Diagnósticos estabelecidos em doentes previamente ESSENCE

Figura 12- Comorbilidades da Perturbação da comunicação- Linguagem

Figura 13- Comorbilidades da Perturbação da comunicação- Sons da Fala

Figura 14- Comorbilidades da Perturbação de défice de atenção e hiperatividade

Figura 15- Comorbilidades da Perturbação Espectro do Autismo

1. Introdução

As patologias do neurodesenvolvimento (PND) englobam um grupo heterogéneo de doenças que se caracterizam por atraso ou desvio em relação ao desenvolvimento normal expectável, com início clínico no período de maturação e crescimento, podendo ser transitórias ou perpetuar-se pela vida adulta. Estas patologias comprometem, em graus variáveis, a vida pessoal, social, académica ou ocupacional dos doentes, limitando o seu desenvolvimento intelectual e cognitivo (1). O neurodesenvolvimento, por si só, é um processo dinâmico fruto da interação complexa entre fatores ambientais e genéticos. As PND podem ser originárias tanto no período pré-natal como no pós-natal, sendo que no primeiro, fatores genéticos e fatores intra e extrauterinos afetam o neurodesenvolvimento (2).

ESSENCE é um acrónimo que se refere a “Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations”. Este conceito aplica-se a crianças que se apresentem com sintomas neurodesenvolvimentais antes dos 3 a 5 anos e que não se enquadrem claramente numa patologia específica, estando afetados diversos domínios do neurodesenvolvimento, nomeadamente a comunicação e linguagem, interação social, coordenação motora, atenção, atividade, comportamento e humor ou sono. Estas crianças partilham entre si a necessidade de apoio por parte de vários profissionais de saúde, devido ao seu quadro clínico complexo. O acrónimo, criado no sentido de permitir uma avaliação mais eclética destas crianças, foi desenvolvido em 2010 por *Christopher Gillberg* (3). As síndromes abrangidas pelo espectro do ESSENCE são a PEA, PDAH, perturbação de oposição e desafio (POD), perturbação da comunicação (linguagem e fala), PDI, tique e síndrome de Tourette, movimentos estereotipados, doença bipolar, perturbações do comportamento, síndromes epiléticos raros (Síndrome de Landau Kleffner) e perturbação de vinculação. Os objetivos de *C. Gillberg* na criação deste conceito foram o de expandir o diagnóstico e as equipas terapêuticas, melhorar a avaliação inicial da criança e assegurar que outros domínios das suas incapacidades, se existirem, sejam também avaliados (4). Isto é de importância crucial tendo em conta que a intervenção precoce pode comportar uma melhoria franca no prognóstico (5)(6). O foco em apenas um distúrbio, ainda que este seja dominante, conduz necessariamente a uma intervenção medíocre por não abordar toda a problemática da criança, comprometendo por isso o seu prognóstico (7).

Em idades precoces o repertório de sinais e sintomas de PND é escasso e a clínica pode corresponder a diversas síndromes. Existe, frequentemente, uma sobreposição nas características comportamentais entre as diferentes PND, o que dificulta o diagnóstico (2). O acrónimo ESSENCE

visa a não compartimentalização diagnóstica precoce, muitas vezes indevida, com vista a uma abordagem multiproblemática e multidisciplinar, mais holística. Os sintomas que alertam para o espectro ESSENCE podem incluir o atraso global no desenvolvimento, atraso motor, atraso na linguagem e fala, dificuldades na interação social, problemas de comportamento, dificuldades alimentares e excesso ou défice de atividade (3).

O uso de instrumentos de rastreio validados é importante para a correta deteção de distúrbios do neurodesenvolvimento. No entanto, apenas o questionário ESSENCE-Q foi desenvolvido, até à data, para o espectro ESSENCE. Este questionário consiste em 12 itens que incidem sobre as diferentes áreas do neurodesenvolvimento. Não há estudos publicados acerca da psicométrica deste questionário, para lá de um estudo piloto realizado no Japão (4). Este questionário não se encontra validamente traduzido para a língua Portuguesa.

1.1 Fatores de risco

A etiologia dos distúrbios incluídos no espectro ESSENCE é multifatorial, tal como na maioria das PND. Destacam-se os fatores genéticos, imunes, metabólicos, infecciosos, traumáticos e ambientais.

As alterações genéticas e cromossómicas representam fatores de risco estabelecidos para PND (2). Neste âmbito sabe-se que mutações de novo com elevada taxa de penetrância são responsáveis por 15 a 50% das patologias graves e precoces do neurodesenvolvimento, nomeadamente PDI e PEA (8). Os avanços nos estudos genéticos mais recentes permitiram a compreensão de que muitas das mais comuns e recorrentes variações no número de cópias (VNC) predispõem não a uma doença em específico, mas a várias. Isto sugere uma base etiológica semelhante entre diferentes patologias que se achavam distintas, o que é concordante com a fluidez sintomatológica que já se identificava nestes doentes (9). Estudos com gémeos confirmaram um padrão de hereditariedade moderado a alto dentro dos diagnósticos do neurodesenvolvimento (10). No caso específico da PEA, o mesmo tipo de estudos aponta para uma forte componente genética nesta patologia (11).

Entre os achados ambientais são de salientar a exposição a tóxicos, fatores nutricionais e a privação social grave.

O período fetal é considerado o mais vulnerável à exposição a tóxicos. O consumo de álcool durante a gravidez pode contribuir para um maior risco de problemas neurodesenvolvimentais, afetando de forma adversa o quociente de inteligência (QI), a saúde mental, a memória e o desempenho verbal e visual da criança, pelo que este deve ser evitado no período pré-natal (12). A exposição a opióides e tabaco são fatores de risco controversos, visto que os resultados a longo prazo são também

inconsistentes e influenciados pelo ambiente pós-natal da criança. No entanto, parece haver uma associação entre o consumo de opióides e o déficit de atenção/alterações do comportamento (13).

O maltrato é um fator de risco com potencial desencadeante de PDN. Crianças que foram alvo de agressões físicas ou psicológicas apresentam, a longo prazo, piores resultados intelectuais, maior tendência à criminalidade e uma capacidade menor de estabelecer relações interpessoais quando atingem a idade adulta (14). *MAPP- "Maltreatment associated psychiatric problems"* é a designação utilizada para definir o espectro largo de potenciais problemas causados pelo maltrato. As crianças são afetadas de formas diferentes, pelo que os sintomas irão variar de indivíduo para indivíduo dependendo da sua resiliência. Esta capacidade de lidar com situações adversas parece estar associada à capacidade da criança de regular as hormonas do stress. A sobreposição de doenças do espectro ESSENCE, tal como já referido antes, é comum, sendo esta realidade ainda mais evidente na população cujo fator desencadeante é o maltrato. Habitualmente estas crianças apresentam patologia psiquiátrica e cognitiva/da linguagem (14).

A falta de estímulo precoce é também um agente potencialmente desencadeante de PND. Ainda que sejam providenciadas as necessidades de alimentação, sono e higiene à criança, a ausência de envolvimento afetivo e pedagógico por parte de uma figura de referência compromete o desempenho neurodesenvolvimental. Alta dependência da televisão ou outros aparelhos eletrónicos é típico nestas famílias. A longo prazo há um risco aumentado de PDI ou dificuldades na aprendizagem, bem como dificuldades no estabelecimento de relações sociais (13).

1.2 Estudos que suportam o conceito ESSENCE

A procura de um diagnóstico específico leva, por vezes, ao esquecimento de outras condições associadas. Este problema pode ser evitado com a sensibilização dos médicos de que no neurodesenvolvimento a ocorrência de comorbilidades é a regra e não a exceção (3). Diversos estudos analisaram retrospectivamente patologias específicas e a sua possível sobreposição com outras, bem como a alteração de diagnóstico ao longo do período de desenvolvimento e crescimento da criança.

Existe evidência crescente de que o primeiro sinal de ESSENCE possa ser uma alteração motora atípica. O desenvolvimento motor de uma criança pode ser visto como um parâmetro de controlo para o resto do seu desenvolvimento, visto que este é, em parte, um pré-requisito para a aquisição de outras capacidades funcionais. Assim, a presença de distúrbios motores nos primeiros 4 anos de vida é um preditor de pior desempenho cognitivo. Num estudo de *follow-up* iniciado em 2007, 30 crianças com atraso motor foram avaliadas para a presença de patologias do espectro ESSENCE. Dessas, 28 foram incluídas no espectro. Neste grupo, a 11 foi estabelecido um diagnóstico e a 17 dois

ou mais diagnósticos posteriormente. A prevalência de ESSENCE foi muito mais alta neste coorte em comparação com as crianças de idade pré-escolar sem problemas motores (nas quais a prevalência é estimada em cerca de 5-10%) (5).

As PEA raramente se manifestam como um fenómeno isolado sendo comum a existência de outros distúrbios tais como as perturbações da fala/linguagem, perturbações da aprendizagem, epilepsia, distúrbios do sono, perturbação do desenvolvimento da coordenação motora, PDAH, depressão, ansiedade e distúrbios gastrointestinais. A coocorrência de PEA e PDAH apresenta uma frequência alta. De facto, alguns estudos referem percentagens tão elevadas quanto 20-50% das crianças com PDAH apresentarem critérios para PEA e 30-80% das crianças com PEA apresentarem critérios para PDAH (15). As crianças diagnosticadas com PDAH e PEA têm ainda maior risco de dificuldades na aprendizagem (16). Num estudo que avaliou 198 crianças em idade pré-escolar com PEA, 181 (91%) apresentavam comorbilidades (17).

A PDAH pode coexistir com PEA, depressão, ansiedade, entre outros. No entanto, esta patologia parece associar-se ainda mais a POD, havendo uma associação entre as duas em 60% dos doentes (18).

Um estudo realizado para avaliar a relação das perturbações da comunicação com outras patologias avaliou um grupo de 25 crianças aos dois anos de idade e aos sete anos e meio. Em 70% dos casos viriam a ser diagnosticadas outras patologias como PEA, PDAH, PDI ou dificuldades da aprendizagem. Não havia suspeita de mais nenhuma patologia à data do diagnóstico inicial em nenhuma delas (3).

A síndrome de Tourette encontra-se altamente associada com a PDAH e com o distúrbio obsessivo-compulsivo. Quase todas as crianças com síndrome de Tourette profundo apresentam PDAH, distúrbio obsessivo-compulsivo ou ambos, e são habitualmente mais afetadas por estas patologias do que pelo tique em si (3).

2. Métodos

Estudo observacional transversal no qual foram incluídos doentes com patologia do espectro ESSENCE avaliados na Unidade de Desenvolvimento do Serviço de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso (CMIN) durante o ano de 2017.

O estudo foi submetido para avaliação e recebeu aprovação pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

2.1 Participantes e procedimentos

Foram analisados os processos clínicos eletrónicos de todas as crianças avaliadas em consultas de neurodesenvolvimento no ano de 2017, num total de 1181 doentes. Foram incluídos no grupo de estudo aqueles a quem foi atribuído o “diagnóstico” ESSENCE em algum momento do seu historial clínico. Este grupo foi analisado através de acesso aos processos clínicos eletrónicos e físicos.

2.2 Análise estatística dos dados

A análise estatística foi realizada através do *software* “*Statistical Package for the Social Sciences 25*” (IBM®SPSS®).

As variáveis contínuas foram apreciadas quanto à sua normalidade analítica através do teste de *Shapiro-Wilk*, sendo consideradas distribuições normais quando a significância do valor de $p > 0,05$. Nas variáveis normalmente distribuídas foi expressa a média e o desvio-padrão e nas variáveis não normalmente distribuídas foi expressa a mediana.

As variáveis categóricas foram avaliadas tendo em conta a frequência e respetiva proporção (%).

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra em estudo

A população em estudo foi composta por 50 doentes (4% do total de doentes da consulta de Neurodesenvolvimento do CMIN) dos quais 26 cumpriam características clínicas do espectro ESSENCE no momento do estudo e 24 tinham sido previamente incluídos no espectro, encontrando-se atualmente diagnosticados com PND específicas. 88% dos doentes pertenciam ao sexo masculino e 12% ao sexo feminino. A mediana de idades à data da primeira consulta de neurodesenvolvimento foi de 2,61 anos e a idade de início das primeiras preocupações parentais foi aos 2 anos. A idade mediana do grupo no momento do estudo foi de 4,75 anos. A idade média de início do ensino pré-escolar foi de $2,30 \pm 1,05$ anos. 44% dos doentes tinha antecedentes patológicos prévios noutras áreas que não o neurodesenvolvimento, mormente do foro Otorrinolaringológico (Ver figura 1).

As queixas principais que levaram à procura de apoio médico por parte dos pais foram variadas, destacando-se, no entanto, o atraso da linguagem como queixa mais vezes referida (Ver figura 2). Os motivos mais prevalentes de referência à consulta por parte do médico assistente foram a suspeita de PEA e o atraso da fala/linguagem (Ver figura 3).

Nos doentes ainda não diagnosticados com outras patologias específicas prevê-se evolução para Perturbação da Comunicação- linguagem em 77%, PDAH em 69%, PEA em 46%, Perturbação da comunicação- sons da fala em 42%, POD em 15% e ADPM em 15% (Ver figura 4).

3.2 Fatores de risco

Quanto aos fatores de risco para PND foram estudados diversos parâmetros relacionados com a genética, a gravidez, o período pós-natal, a história familiar e as competências parentais.

Os estudos genéticos/informação de exames complementares de diagnóstico (hemograma; bioquímica alargada: glicose, função renal, transaminases, CK, função tiroideia, perfil da cinética do ferro, lactato, piruvato, amónia; perfil da creatinina/ácido guanidinoacético na urina; estudo genético: cariótipo, síndrome X frágil, *array-CGH*) não acrescentaram informação relevante, não tendo o diagnóstico etiológico sido estabelecido em nenhum dos doentes deste grupo.

Relativamente ao período pré-natal, 96% das gravidezes foram vigiadas, sendo que a intercorrência mais comum foi a diabetes gestacional (6%) seguida de infeções do trato urinário (4%). 14% dos partos foram pré-termo e nenhum deles foi pós-termo. Quanto ao tipo de parto, 42% foram partos eutócicos, 36% cesarianas e 20% por ventosa, não havendo informação em 2% dos partos (Ver figura 4). Os motivos mais comuns justificando o parto por cesariana foram a posição pélvica ao nascimento e o trabalho de parto estacionário. Em nenhum caso o sofrimento fetal agudo motivou a cesariana.

Em 4% dos casos havia registo de RCIU. O Índice de Apgar (IA) ao 1º minuto demonstrou asfixia leve em 11% dos doentes, sendo que nenhum apresentou asfixia grave. O IA aos 5 minutos encontrava-se nos valores de 8 a 10 em todos os doentes avaliados. Nenhum doente foi internado na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN). Ao nascimento, 6% dos doentes eram leves para a idade gestacional (LIG) e 2% eram grandes para a idade gestacional (GIG). Um doente apresentou microcefalia congénita.

Quanto aos antecedentes familiares identificaram-se patologias de relevo em 28 doentes (56%), sendo 2 do foro psiquiátrico e 26 relacionadas com PND. Foram incluídos familiares até ao 2º grau (Ver figura 5). Destaca-se, ainda, a presença de dois irmãos gémeos monozigóticos ambos diagnosticados com ESSENCE e de outros dois irmãos também diagnosticados com esta patologia.

A idade mediana das mães na altura da gravidez foi de 29,25 anos. Na primeira consulta a idade mediana foi de 34 anos, sendo a idade média dos pais de $37 \pm 6,39$. A maioria das mães apresenta o grau académico de 2º/3º ciclo do ensino básico (36%), seguido de licenciatura (32%). Os pais apresentam maioritariamente o ensino secundário (36%). Noções de competências familiares para o adequado estímulo neurodesenvolvimental da criança encontravam-se presentes (através de

avaliação informal na consulta) em 92% dos agregados familiares. Não foram relatados casos de violência doméstica, maltrato ou carência socioeconómica aparente.

3.3 Terapias não farmacológicas e farmacológicas

A grande maioria dos doentes com patologia ESSENCE (92%) realizava pelo menos um tipo de terapia não farmacológica. Em média realizavam 2 tipos de terapia (Ver figura 6). A terapia da fala e a terapia ocupacional eram as terapias mais frequentadas, por 84% e 64% das crianças, respetivamente. A fisioterapia era frequentada por 8% e a terapia de psicomotricidade por 6% dos doentes. Beneficiavam de ensino especial 24% dos casos (Ver figura 7). 54% dos doentes recebia apoio do sistema nacional de intervenção precoce na infância (SNIPI).

Quanto à terapêutica farmacológica, a maioria dos doentes (68%) não estava medicado com nenhum fármaco. A Risperidona e o Cloridrato de metilfenidato foram os fármacos mais prescritos, sendo utilizados por 16% dos doentes, cada um. O Equazen® era utilizado em 4% dos doentes (Ver figura 8).

3.4 Evolução clínica

Dos 50 doentes avaliados, 24 encontravam-se já diagnosticados com patologias específicas do neurodesenvolvimento. A média de idades deste grupo é de $6,57 \pm 2,24$ anos sendo que 22 são do sexo masculino e 2 do sexo feminino.

O tempo mediano entre a primeira consulta de neurodesenvolvimento e a alteração do diagnóstico foi de 24 meses.

Os diagnósticos estabelecidos foram: perturbação da comunicação- linguagem em 66,7%, PDAH em 54,2%, perturbação da comunicação- sons da fala em 50%, perturbação de oposição e desafio em 41,7%, PEA em 29,2%, atrasos do desenvolvimento psicomotor (ADPM) em 16,7%, PDI em 12,5%, perturbação da regulação do processamento sensorial (PRPS) em 12,5% e dificuldades de aprendizagem generalizadas em 4,2% (Ver figura 10). Estes doentes foram, em mediana, diagnosticados com 3 patologias distintas (Ver figura 11).

Como previamente referido, a ocorrência de comorbilidades entre as várias patologias é frequente, tendo sido por isso estudadas algumas relações. No grupo com perturbação da comunicação- linguagem (16 doentes), 11 tinham perturbação da comunicação- sons da fala associada, 10 tinham PDAH e 6 tinham POD (Ver figura 12). No grupo com perturbação da comunicação-sons da fala, 11 doentes (todos) tinham associada perturbação da comunicação-linguagem, 10 tinham PDAH e 7 tinham POD (Ver figura 13). No grupo com PDAH (13 doentes), 10 tinham perturbação da

comunicação-linguagem, 10 perturbação da comunicação-sons da fala, 9 POD e 4 PEA (Ver figura 14). No grupo com PEA, que correspondeu a 7 doentes, as patologias que se associaram em maior número foram a PDAH (4 doentes) e a POD (3 doentes) (Ver figura 15).

4. Discussão

O neurodesenvolvimento é um processo dinâmico, fruto de várias interações entre fatores genéticos e ambientais (2). Isto leva, frequentemente, a que haja uma sobreposição sintomatológica entre as diferentes PND. O conceito ESSENCE veio diminuir a separação entre patologias e permitir uma maior abrangência de tratamento e acompanhamento a estas crianças. O objetivo deste estudo foi caracterizar uma população de doentes diagnosticados com ESSENCE e avaliar fatores de risco, etiologia, terapias utilizadas e evolução clínica.

O conceito ESSENCE tem como fundamento o elo etiológico entre as PND, a clínica fluída e sobreposta entre patologias e a necessidade de tratamentos abrangentes. O atraso da linguagem foi a queixa que mais motivou a procura do médico por parte dos pais. Os motivos mais prevalentes de referência à consulta por parte do médico assistente foram quer a suspeita de PEA quer o atraso da linguagem/fala. De facto, as perturbações da comunicação relacionam-se frequentemente com outras patologias e constituem, na literatura, um dos motivos mais frequentes de referência às consultas de Desenvolvimento (3).

Quanto ao tratamento, a maioria dos doentes do estudo realizava várias terapias não-farmacológicas, em média duas, sendo que 26% frequentava três e 12% frequentava quatro terapias, sendo certo que constrangimentos económicos familiares poderão influenciar a intervenção terapêutica, limitando-a. Estes resultados validam o apoio mais abrangente que se pretende obter com a utilização deste conceito. O grande número de doentes a realizar terapias não-farmacológicas demonstra a abordagem mais holística oferecida a estas crianças. Isto é crucial e concorda com o princípio de que a intervenção precoce é uma pedra basilar no tratamento destes doentes (5)(6). A baixa taxa de crianças submetidas a terapia farmacológica guarda relação com a idade precoce da maioria destas.

As alterações genéticas (tanto de novo, como herdadas) são fatores de risco estabelecidos para o neurodesenvolvimento (2). Apesar de, à data do estudo, não ter sido definido o diagnóstico etiológico em nenhum dos casos, a prevalência de membros da família com PND foi de 56%, o que parece reforçar esta hipótese. A prevalência familiar alta encontrada é ainda mais destacada pela presença de dois pares de irmãos (um deles gémeos monozigóticos) diagnosticados com ESSENCE.

É importante ressaltar que no caso de irmãos outros fatores podem estar envolvidos para além da genética, podendo a componente ambiental/estímulo parental para o desenvolvimento ser também promotora destas alterações.

O maltrato e a falta de estímulo precoce são desencadeantes potenciais deste espectro de patologias (13)(14). No entanto, a avaliação destas variáveis é muitas vezes subjetiva. Neste estudo a maioria dos familiares (92%) aparentava possuir competências para o adequado estímulo do desenvolvimento da criança e em nenhum dos casos foi relatada alguma forma de violência. É, no entanto, importante sublinhar que dado o início razoavelmente precoce de acompanhamento destas crianças, casos menos graves de PND, decorrentes de défices de estímulo, poderão não ser perceptíveis, enviesando por isso a influência deste fator no presente estudo.

Relativamente à evolução dos doentes estudados, 24 tinham já ultrapassado a idade do conceito ESSENCE (3 a 5 anos), tendo na maioria sido estabelecidos vários diagnósticos neurodesenvolvimentais, corroborando a literatura no que respeita à elevada prevalência de comorbilidades.

Foram ainda estudadas em pormenor as relações entre algumas das patologias mais relevantes. Nos doentes com PDAH verificou-se importante comorbilidade com POD bem como com perturbações da comunicação. A sobreposição entre PDAH e POD é já conhecida, sendo que em outros estudos esta associação corresponde a 60% dos casos (18). No pequeno grupo de doentes com PEA a patologia que se associou mais frequentemente foi a PDAH (57% doentes). Já no grupo de doentes com PDAH, 30,7% tinha PEA concomitante. A coocorrência destas duas patologias tem uma frequência alta relatada noutros estudos: 30-80% das crianças com PEA têm critérios para PDAH e 20-50% das crianças com PDAH têm critérios para PEA, como previamente mencionado (15).

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo é o pequeno número de doentes integrantes. O número de doentes não reflete seguramente a verdadeira prevalência da problemática porque, por motivos históricos, crianças com fatores de risco para PND com prematuridade, (muito) baixo peso ao nascimento e asfíxia perinatal, nascidos no CMIN, são acompanhados pela Neonatologia, sendo referenciados à Unidade de Desenvolvimento mormente quando existe patologia estabelecida grave. O número baixo de doentes limita a capacidade de generalização à população ESSENCE. No entanto, tendo em conta que no CMIN são acompanhadas crianças provenientes de toda a zona Norte de Portugal, o grupo é, ainda assim, informativo.

A utilização recente deste conceito limita também o tamanho da amostra, bem como a avaliação da evolução clínica destas crianças, sobretudo no que concerne às dificuldades académicas e a comorbilidades psiquiátricas que frequentemente ocorrem mais tardiamente. Da mesma forma, a escassa intervenção farmacológica neste grupo relaciona-se provavelmente com a idade das crianças e o curto tempo de seguimento.

Quanto ao método utilizado para obtenção de informação, os processos clínicos eletrónicos e físicos, limitam também eles o estudo, visto que a informação que transmitem varia de acordo com os registos realizados por cada médico (os doentes incluídos foram observados por duas pediatras, ambas da mesma Unidade de Desenvolvimento). Outro ponto importante prende-se com o facto da avaliação do maltrato e falta de estímulo ter sido feita de forma subjetiva.

5. Conclusão

Tendo em conta as evidências atuais das relações entre a sintomatologia das diferentes patologias do neurodesenvolvimento é cada vez mais importante abordar estas crianças de uma forma completa. A evidência científica de que a identificação precoce e subsequente intervenção terapêutica (não farmacológica e farmacológica) atempada melhoram o prognóstico vem também reforçar a importância de uma abordagem holística (3)(2)(6). Neste sentido, o estudo desenvolvido mostrou a pertinência de diferentes intervenções de apoio nos doentes com patologia ESSENCE.

Apesar das limitações descritas atrás, este estudo corroborou a literatura no sentido de a comorbilidade ser muito frequente nos doentes do espetro. Uma abordagem global é fulcral num momento em que a caracterização sintomatológica é ainda equívoca, devido à idade precoce dos doentes. Neste sentido, a utilização do conceito ESSENCE revela-se, de facto, muito válida.

6. Figuras

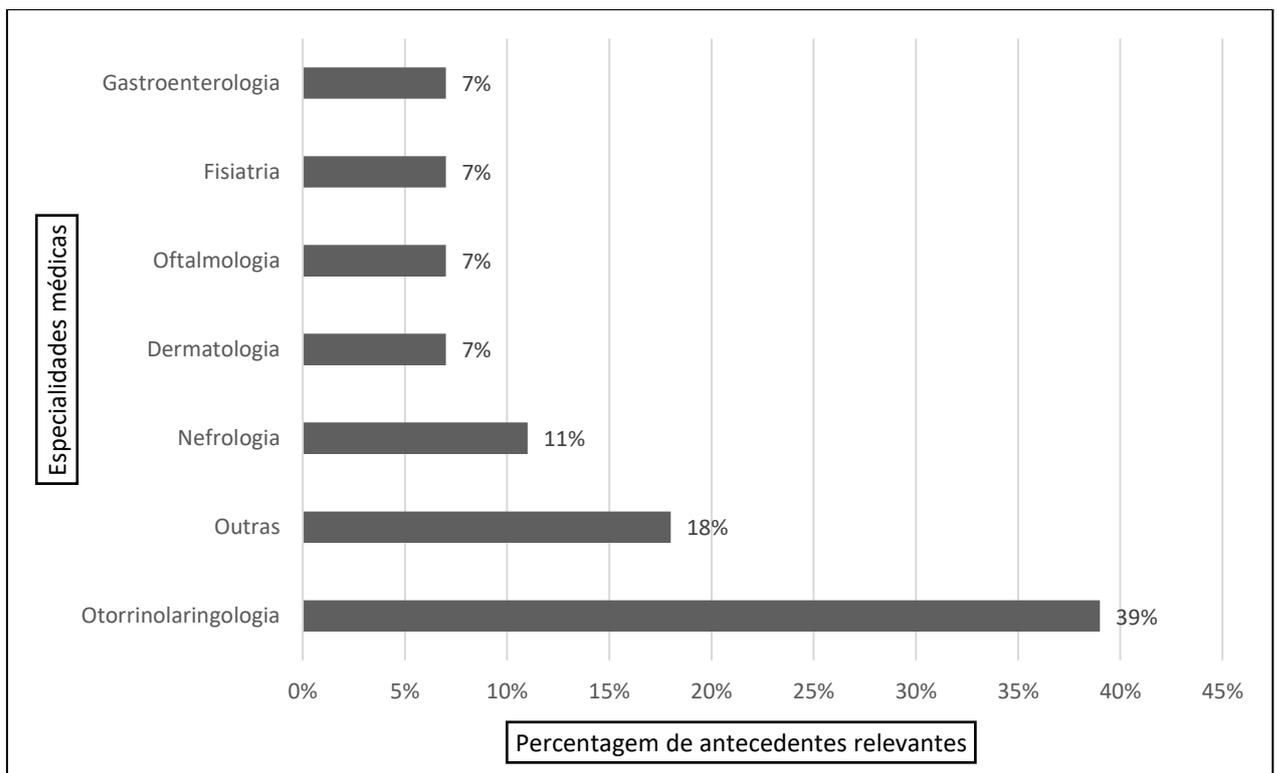


Figura 1: Antecedentes patológicos relevantes por especialidade médica

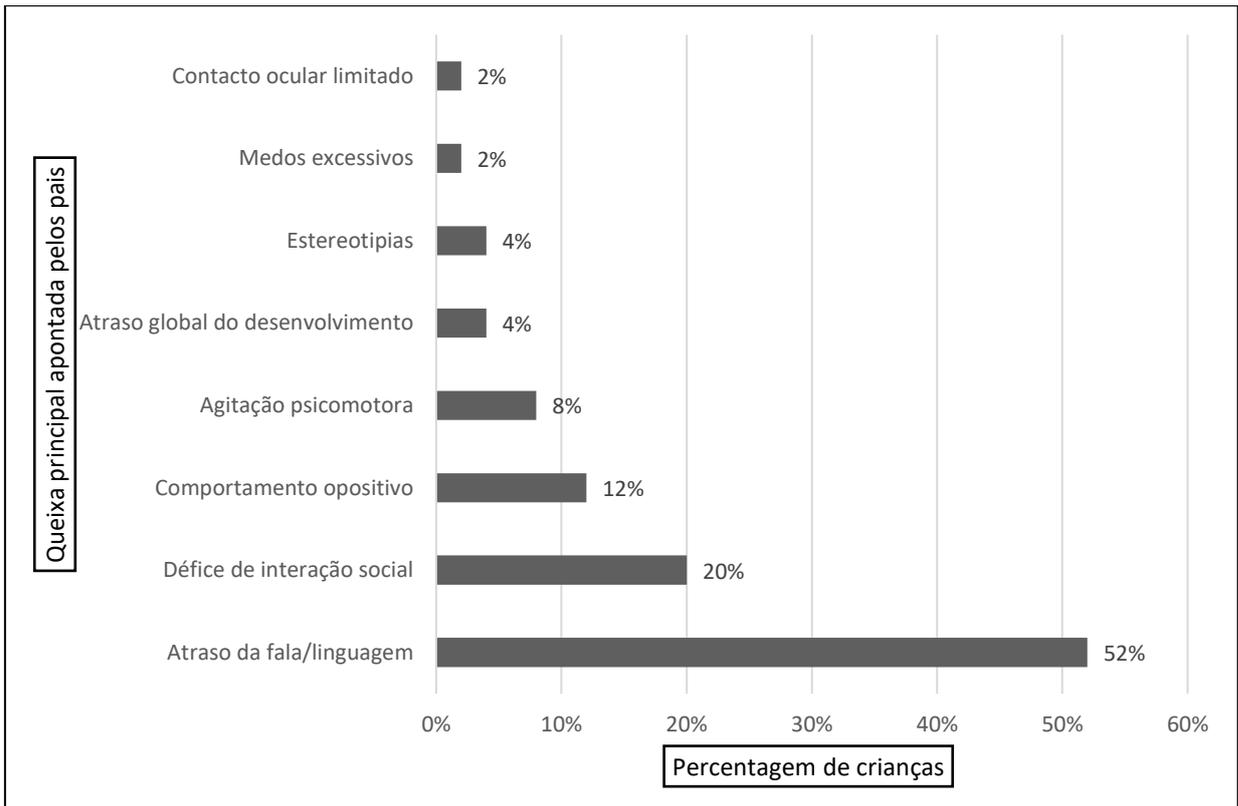


Figura 2: Queixa principal inicial apontada pelos pais

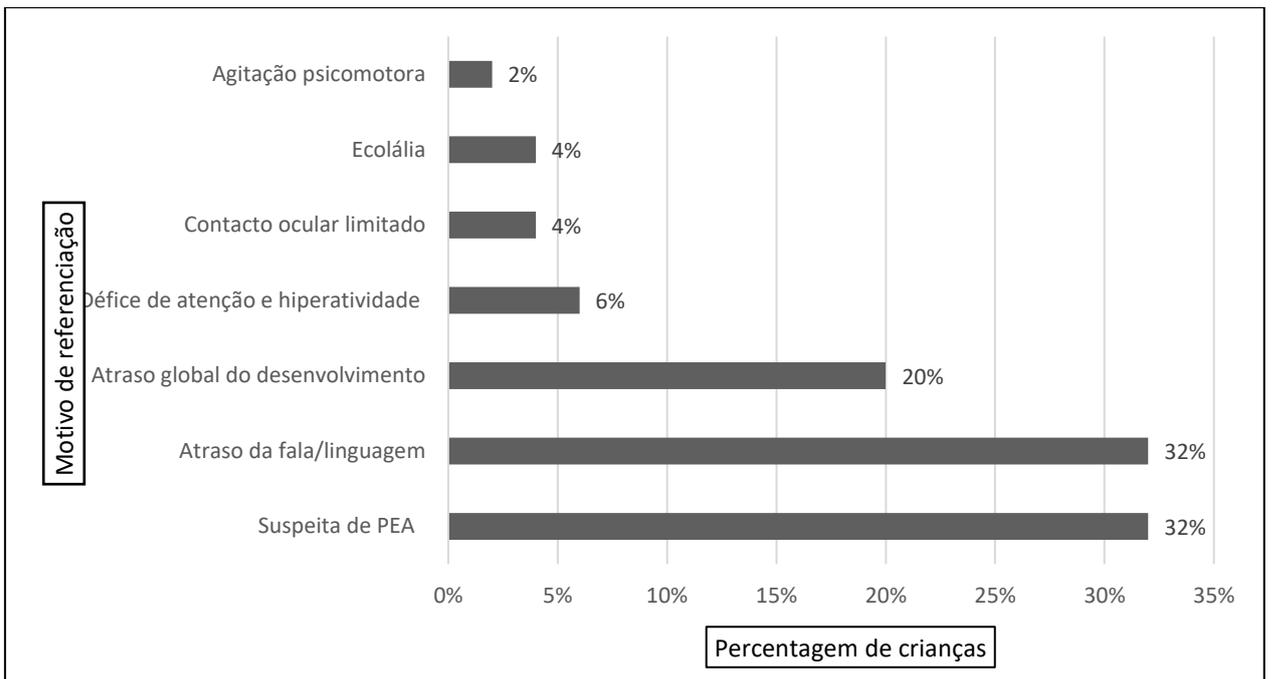


Figura 3: Motivo de referência à consulta

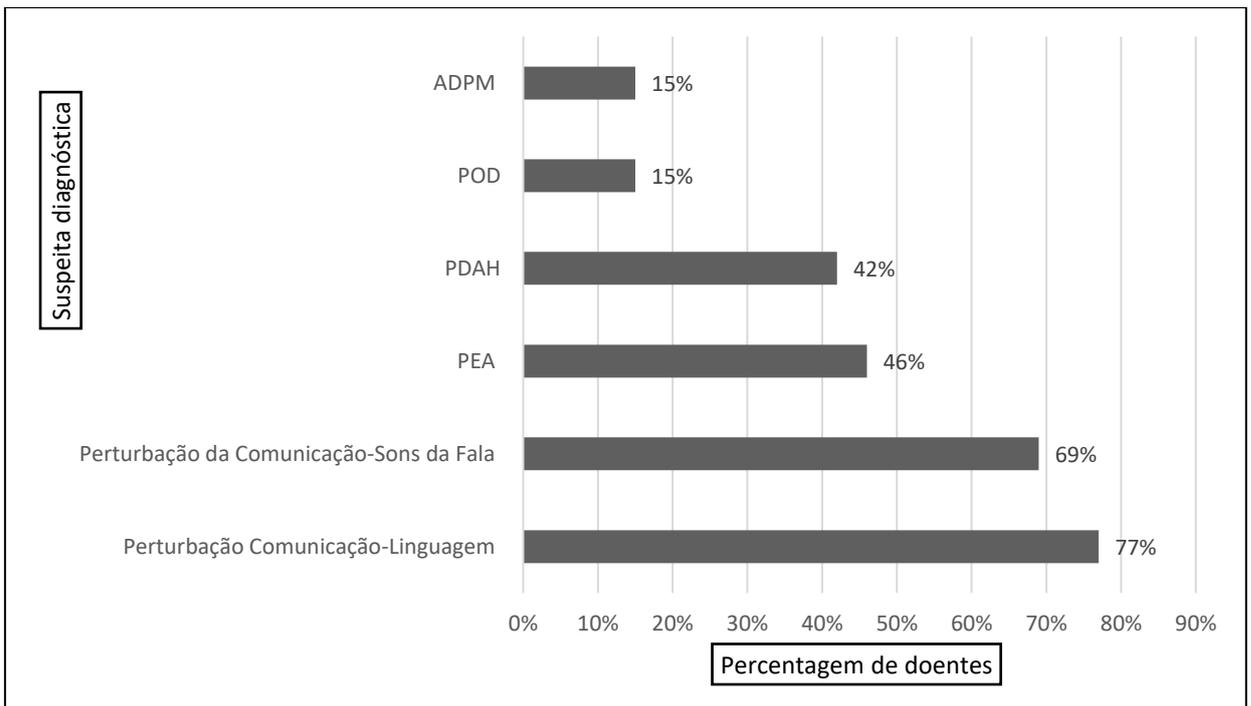


Figura 4: Suspeitas diagnósticas em doentes ESSENCE

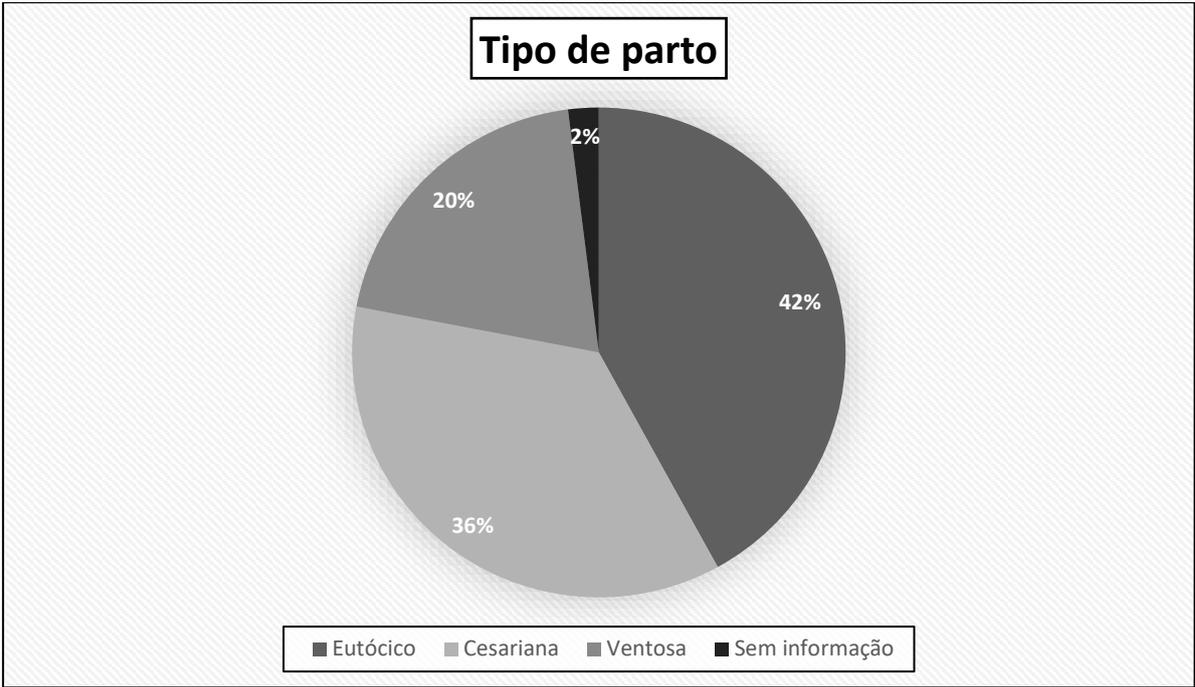


Figura 5: Tipo de parto

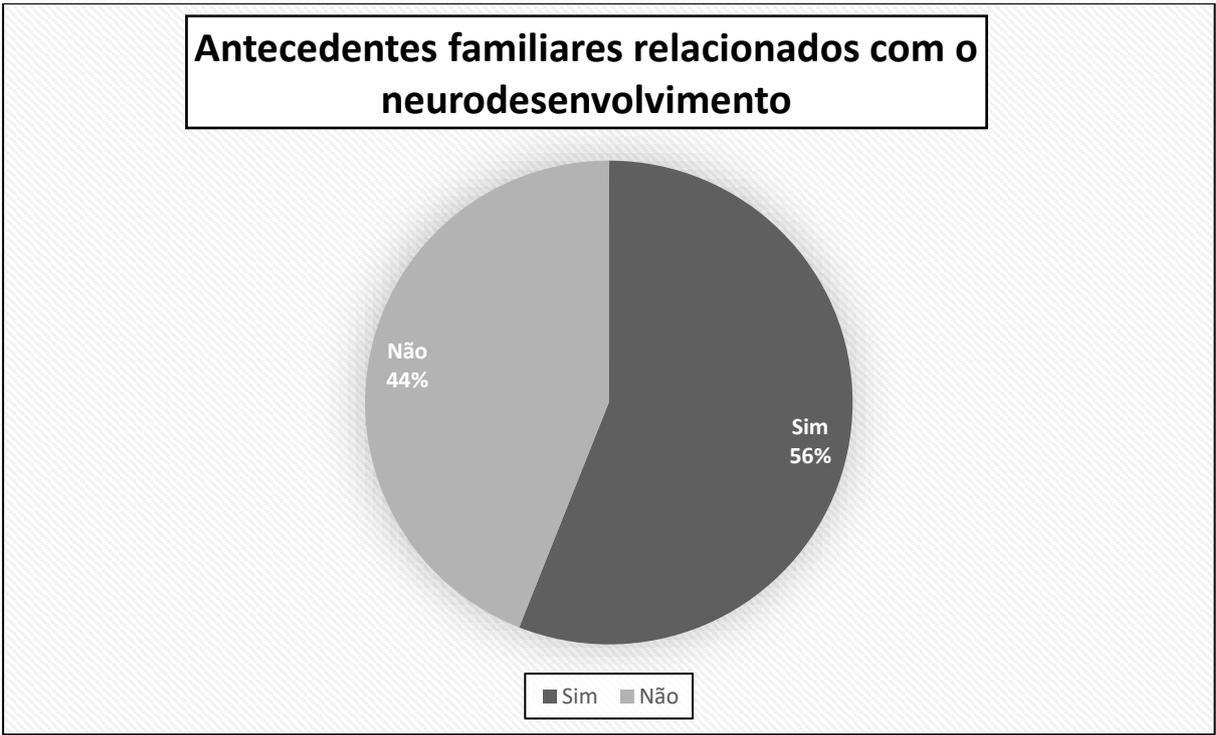


Figura 6: Antecedentes familiares neurodesenvolvimentais

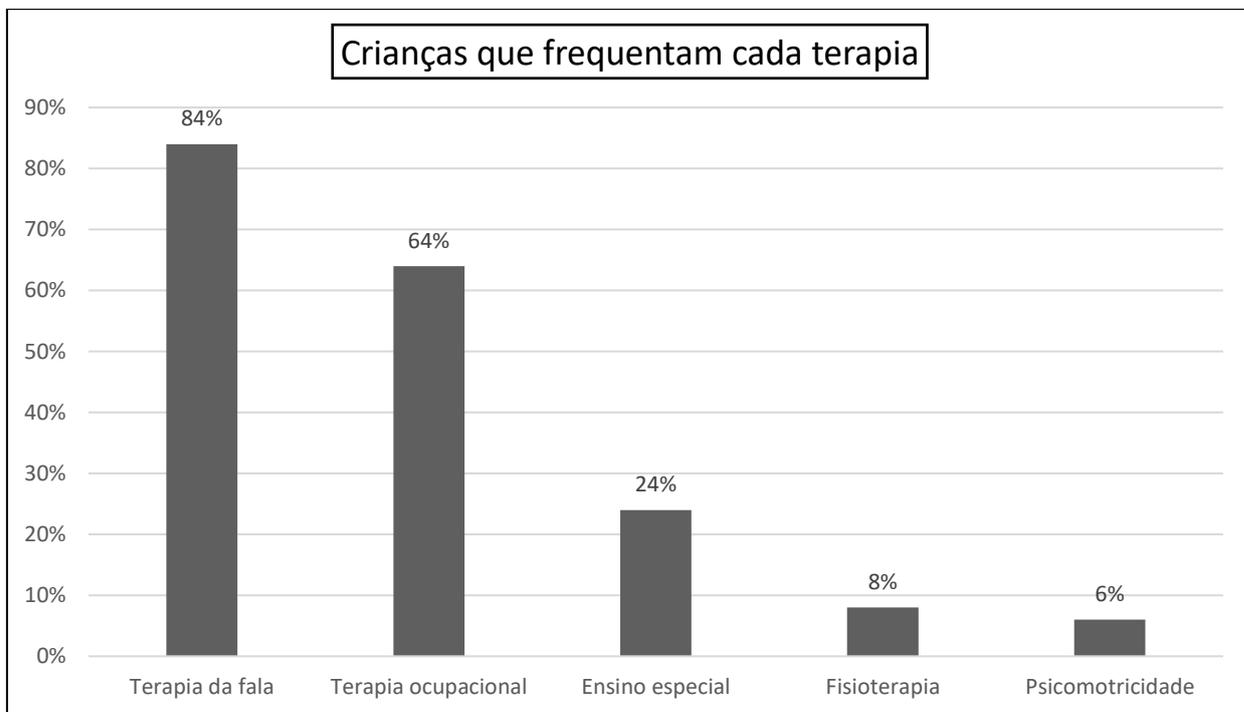


Figura 7: Terapias não-farmacológicas

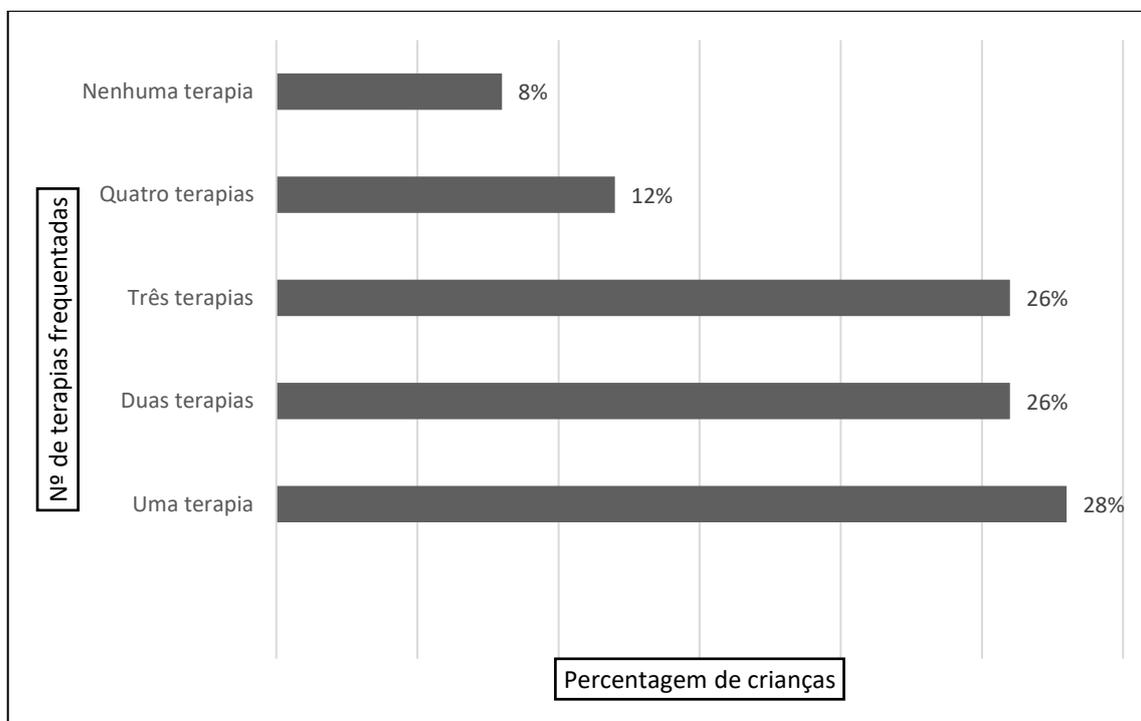


Figura 8: Número de terapias não-farmacológicas frequentadas

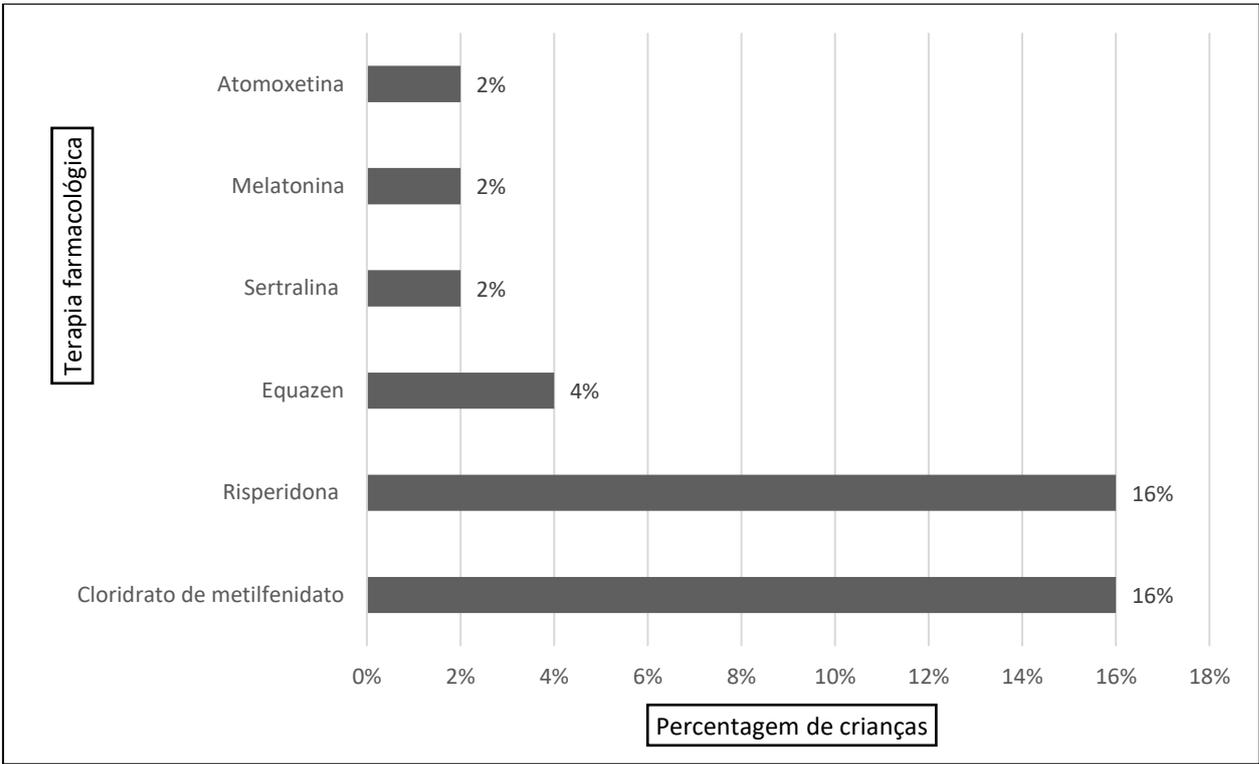


Figura 9: Terapias farmacológicas e frequência da sua utilização

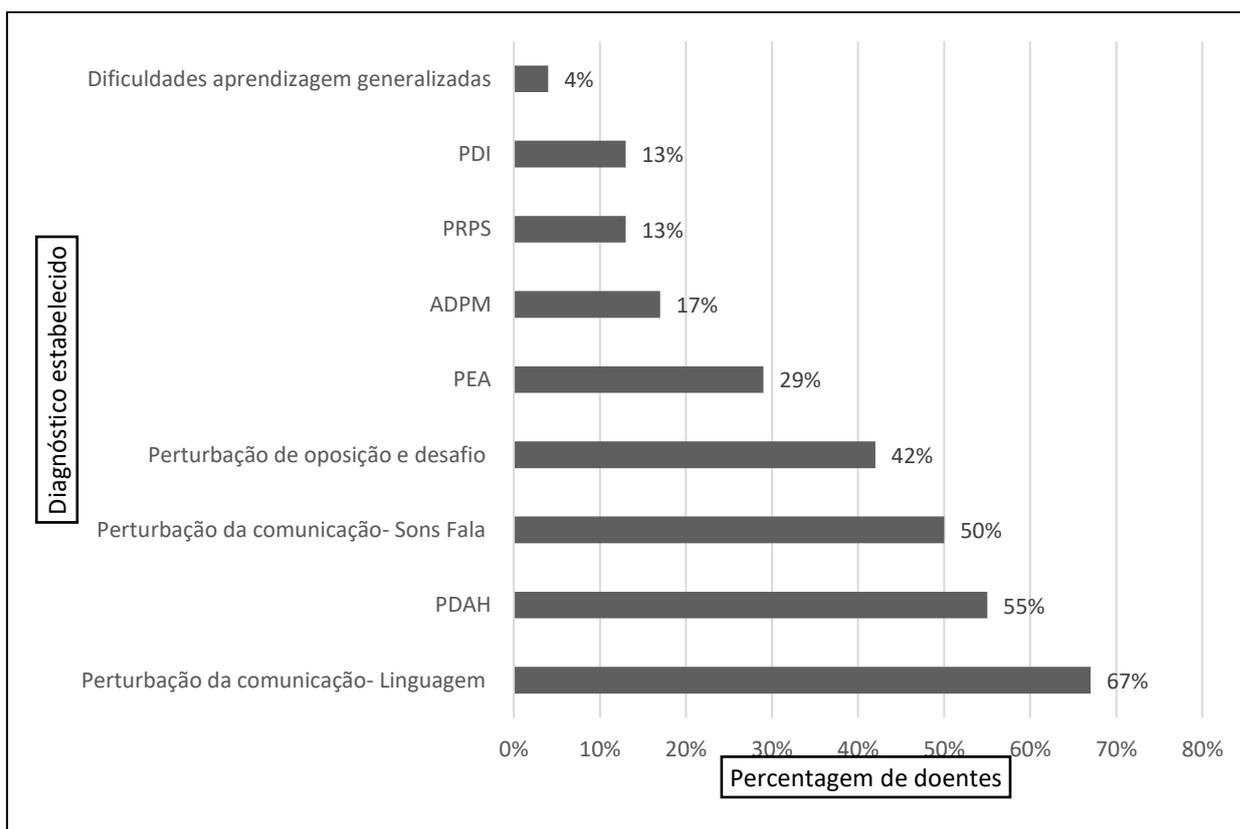


Figura 10: Diagnósticos estabelecidos em doentes previamente ESSENCE

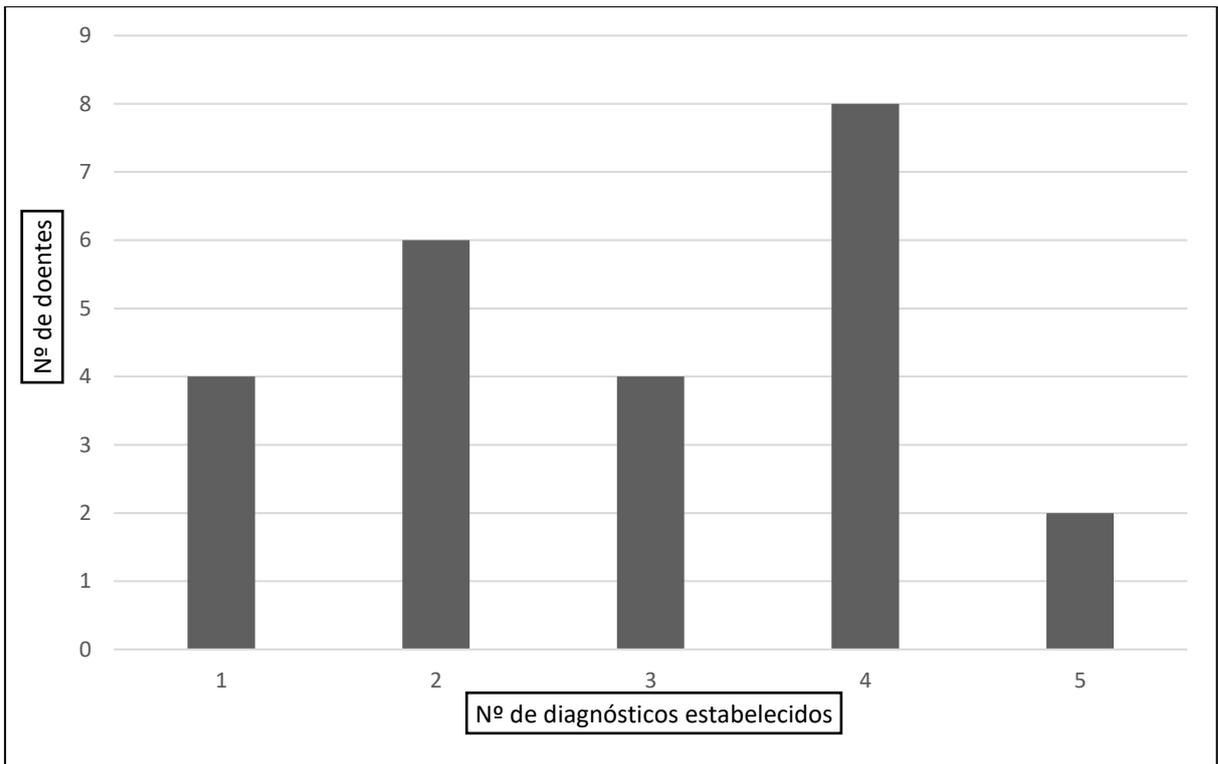


Figura 11: Número de diagnósticos estabelecidos em doentes previamente ESSENCE

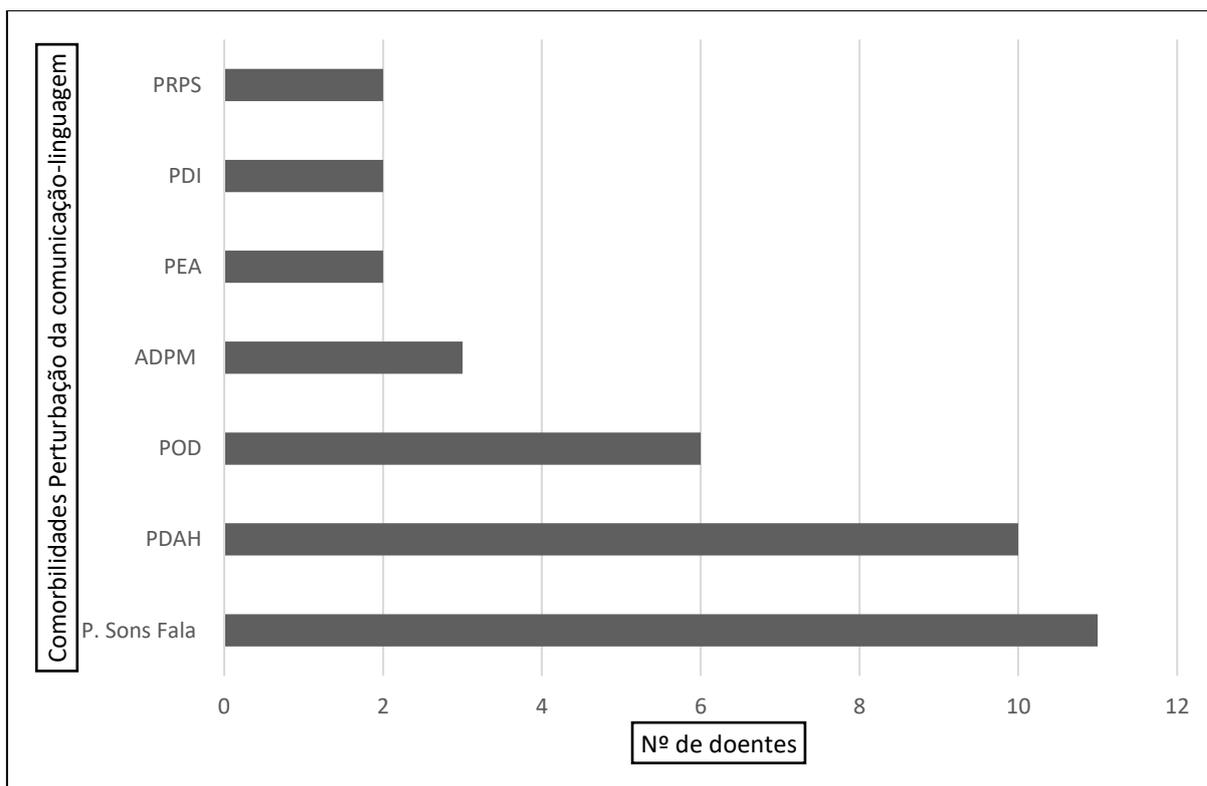


Figura 12: Comorbilidades da Perturbação da comunicação-linguagem

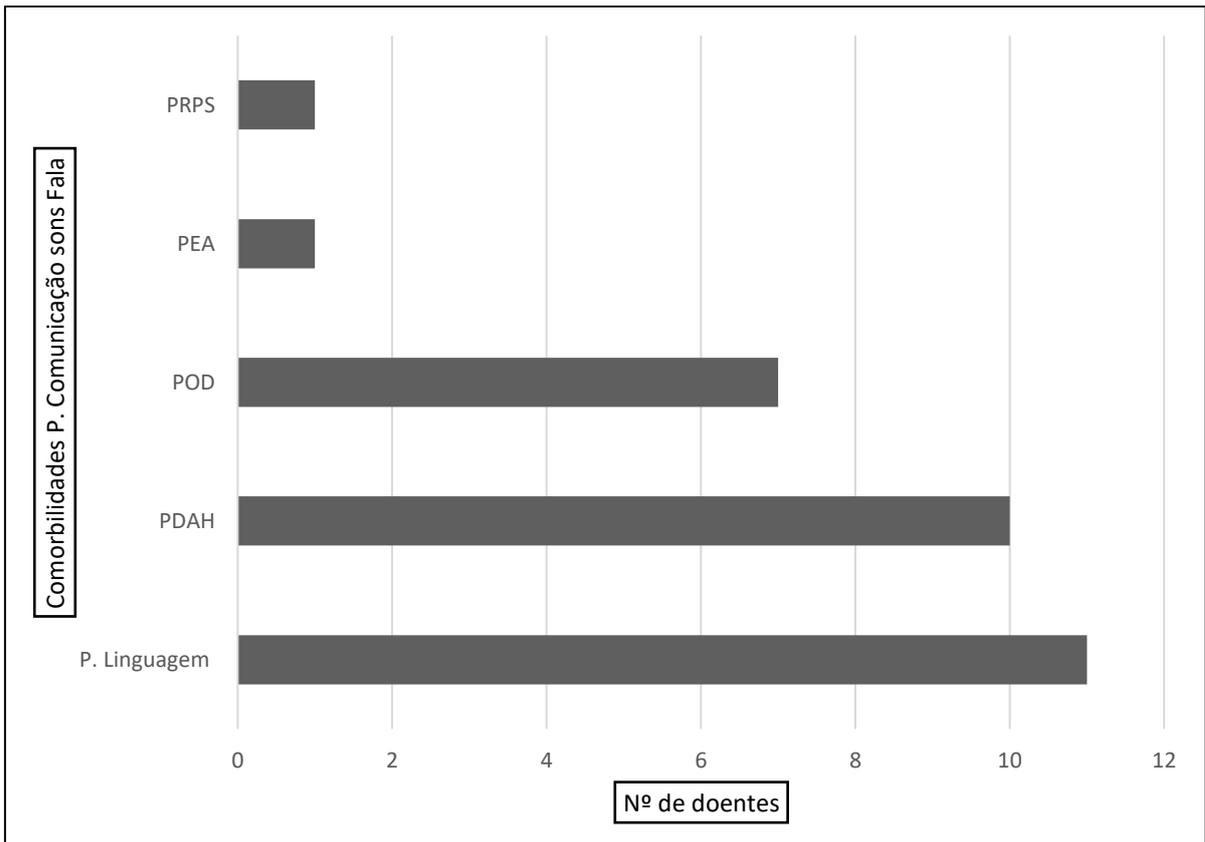


Figura 13: Comorbilidades da Perturbação da comunicação- sons da fala

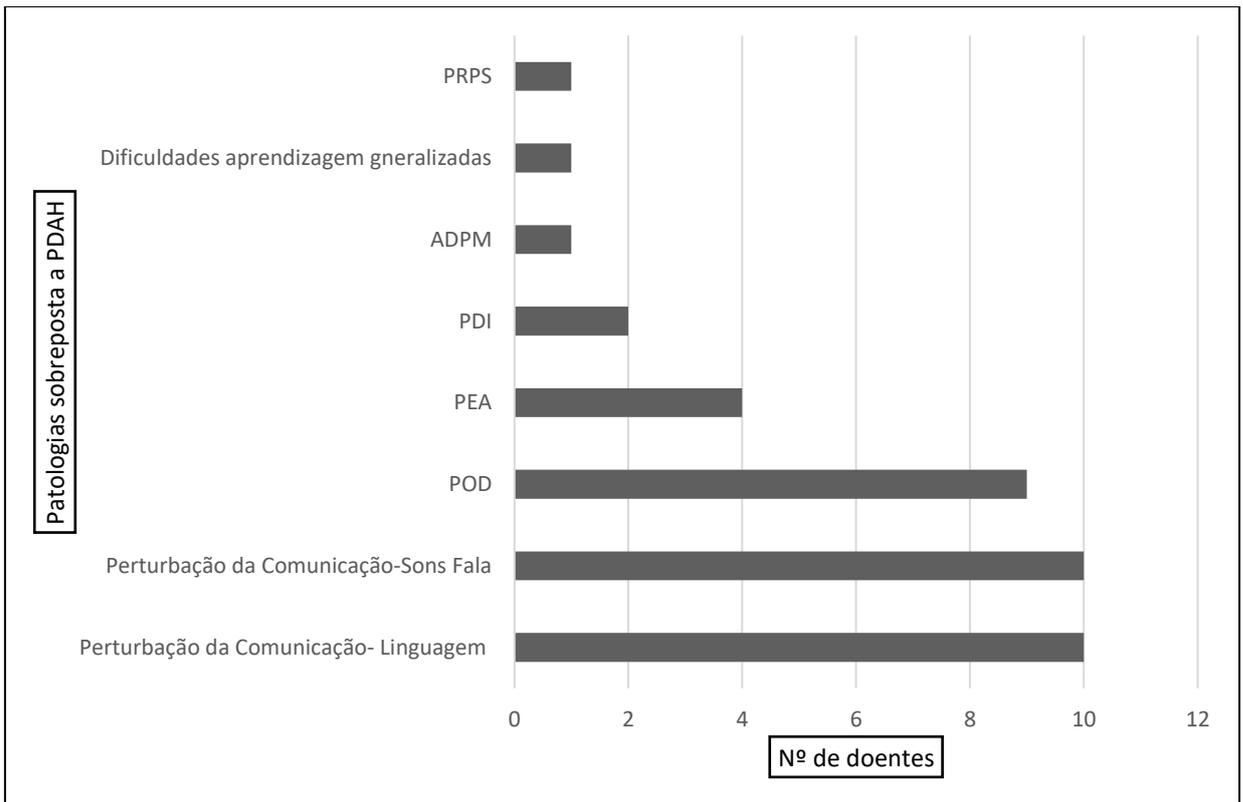


Figura 14: Comorbilidades da PDAH

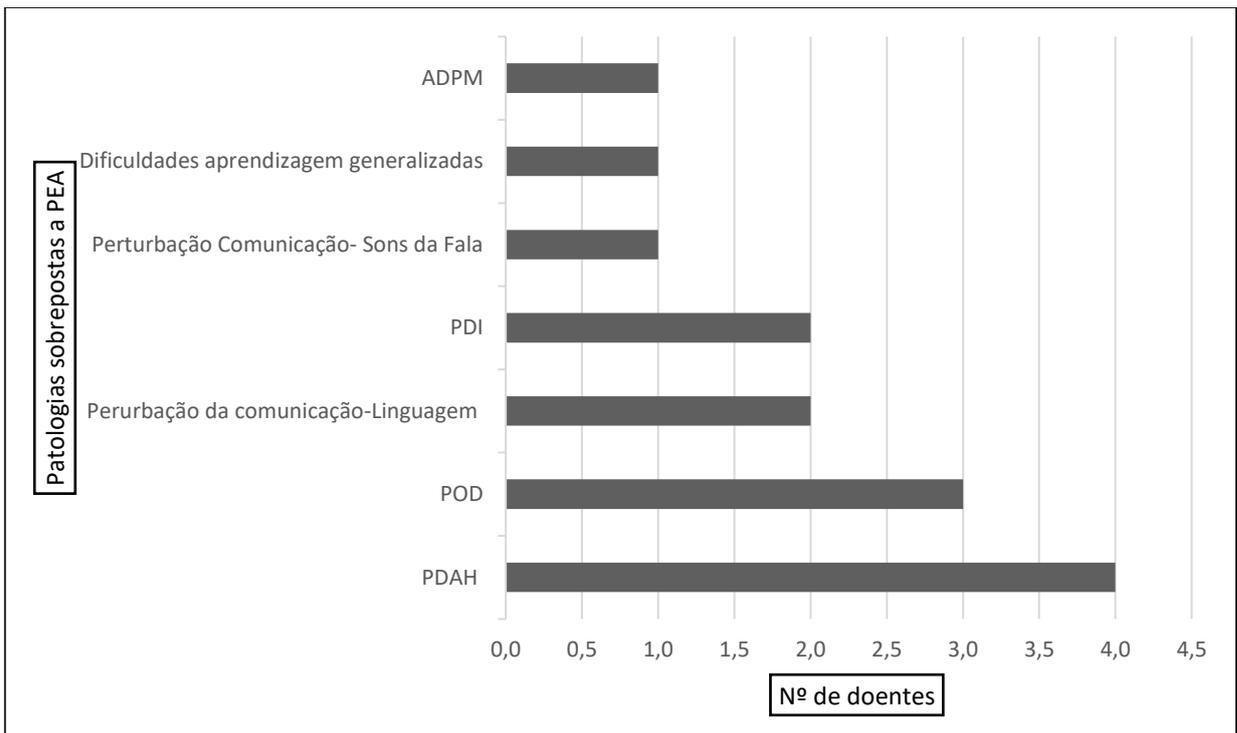


Figura 15: Comorbilidades da PEA

7. Bibliografia

1. American Psychiatric Association. DSM-5. American Journal of Psychiatry. 2013. 20., 31-32.,87-88., 100-104.,155-165.
2. Connors SL, Levitt P, Matthews SG, Slotkin TA, Johnston M V., Kinney HC, et al. Fetal Mechanisms in Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr Neurol.* 2008;38(3):163–76.
3. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil.* 2010;
4. Hatakenaka Y, Fernell E, Sakaguchi M, Ninomiya H, Fukunaga I, Gillberg C. ESSENCE-Q - A first clinical validation study of a new screening questionnaire for young children with suspected neurodevelopmental problems in south Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;
5. Hatakenaka Y, Kotani H, Yasumitsu-Lovell K, Suzuki K, Fernell E, Gillberg C. Infant Motor Delay and Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations in Japan. *Pediatr Neurol.* 2016;
6. Casto G, Mastropieri MA. The Efficacy of Early Intervention Programs: A Meta-Analysis. *Except Child.* 1986;52(5):417–24.
7. Neville B. Role of ESSENCE for preschool children with neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2013;35(2):128–32.
8. Bourgeron T. The genetics and neurobiology of ESSENCE: The third Birgit Olsson lecture. *Nord J Psychiatry.* 2016;
9. Mitchell KJ. The Genetics of Neurodevelopmental Disorders. *The Genetics of Neurodevelopmental Disorders.* 2015. 1-356 p.
10. Posthuma D, Polderman TJC. What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? Vol. 26, *Current Opinion in Neurology.* 2013. p. 111–21.
11. Wade M, Prime H, Madigan S. Using sibling designs to understand neurodevelopmental disorders: From genes and environments to prevention programming. Vol. 2015, *BioMed Research International.* 2015.
12. Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment – A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health .* 2015;28(3):419–43.
13. Carey WB, Crocker AC, Elias ER, M FH, Coleman WL. *Developmental-Behavioural Pediatrics.* 2009. 1057 p.
14. Minnis H. Maltreatment-associated psychiatric problems: An example of environmentally triggered ESSENCE? *The Scientific World Journal.* 2013.
15. Rommelse NNJ, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):281–95.
16. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors.
17. Höglund Carlsson L, Norrelgen F, Kjellmer L, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Coexisting disorders and problems in preschool children with autism spectrum disorders. *Sci World J.*

2013;

18. Kadesjo C, Hagglof B, Kadesjo B, Gillberg C. Attention-deficit-hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7-year-old children. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(10):693–9.