



Campus Universitário de Almada
Instituto de Estudos Interculturais e Transdisciplinares de Almada

Marta Balula Pereira Dias

Monossomia 1p36:
uma revisão sistemática da literatura
sobre perturbações do comportamento e intervenções terapêuticas

Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde

Orientador: Professora Doutora Lídia Serra

Almada, 2022



Campus Universitário de Almada
Instituto de Estudos Interculturais e Transdisciplinares de Almada

Marta Balula Pereira Dias

Monossomia 1p36:
uma revisão sistemática da literatura
sobre perturbações do comportamento e intervenções terapêuticas

Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde

Orientador: Professora Doutora Lídia Serra

Almada, 2022

DECLARAÇÃO DE AUTENTICIDADE

A presente dissertação foi realizada por Marta Balula Pereira Dias do Ciclo de Estudos de Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde , no ano letivo de 2021/2022.

O seu autor declara que:

- (i) Todo o conteúdo das páginas que se seguem é de autoria própria, decorrendo do estudo, investigação e trabalho do seu autor.
- (ii) Este trabalho, as partes dele, não foi previamente submetido como elemento de avaliação nesta ou em outra instituição de ensino/formação.
- (iii) Foi tomado conhecimento das definições relativas ao regime de avaliação sob o qual este trabalho será avaliado, pelo que se atesta que o mesmo cumpre as orientações que lhe foram impostas.
- (iv) Foi tomado conhecimento de que a versão digital deste trabalho poderá ser utilizada em atividades de deteção eletrónica de plágio, por processos de análise comparativa com outros trabalhos, no presente e/ou no futuro.
- (v) Foi tomado conhecimento que este trabalho poderá ficar disponível para consulta no Instituto Piaget e que os seus exemplares serão enviados para as entidades competentes e prevista na legislação.

22 de março de 2022

Assinatura



“As viagens são os viajantes.
O que vemos não é o que vemos,
senão o que somos.”
Fernando Pessoa

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Lídia Serra, pela sua disponibilidade, apoio e compreensão, demonstrando que ser professor vai muito além de transmitir conteúdos académicos.

À Marisa Marques, parceira determinante nesta jornada académica.

Aos meus pais pelo seu apoio incondicional, e às minhas irmãs que, mesmo longe, estão sempre comigo.

Ao meu marido, companheiro de todas as viagens, e às nossas filhas por serem tão inspiradoras.

Resumo

Enquadramento: A Monossomia 1p36 é uma doença genética rara, cujas manifestações clínicas mais comuns incluem atraso no desenvolvimento, perturbação do desenvolvimento intelectual e múltiplas anomalias congénitas. Apesar das manifestações clínicas estarem largamente descritas na literatura, existem poucos estudos dedicados ao comportamento dos sujeitos com esta patologia.

Objetivos: O objetivo do presente trabalho é caracterizar o fenótipo comportamental dos portadores da Monossomia 1p36, identificando as perturbações de comportamento e as intervenções terapêuticas dirigidas a essas, através da revisão da literatura publicada.

Método: Através de uma pesquisa em várias bases de dados eletrónicas, utilizando as combinações de palavras "Monossomia 1p36" e "deleção 1p36", para publicações entre 1980 e junho de 2021, foram encontrados 153 artigos. Destes foram selecionados e analisados qualitativamente 34 estudos, que reúnem informação sobre perturbações de comportamento e intervenções terapêuticas em portadores desta síndrome.

Resultados: Os resultados obtidos sugerem que as perturbações de comportamento ocorrem em mais de 50% dos casos de Monossomia 1p36, sendo as mais frequentes a autoagressão, hiperatividade/défice de atenção e autismo. As intervenções terapêuticas direcionadas às perturbações de comportamento descritas são escassas, relativas a um número reduzido de casos e sem dados disponíveis para avaliar a sua efetividade.

Conclusão: As perturbações de comportamento são um elemento relevante do fenótipo comportamental da Monossomia 1p36. Contudo, constata-se que os estudos publicados não têm dado ênfase nem à sua descrição nem à descrição das intervenções terapêuticas dirigidas ao seu tratamento. Neste sentido, investigações futuras deverão focar-se no desenvolvimento de modelos de intervenção ou na descrição e avaliação de intervenções terapêuticas em curso.

Palavras-chave: Monossomia 1p36, deleção 1p36, fenótipo comportamental, doença genética rara

Abstract

Introduction: Monosomy 1p36 is a rare genetic disease, whose most common clinical manifestations are developmental delay, intellectual disability and multiple congenital anomalies. Despite the clinical manifestations being widely described in the literature, there are few studies on subjects' behavior.

Objectives: The aim of the present work is to characterize the behavioral phenotype of individuals with Monosomy 1p36 and identifying the behavioral disorders associated with the syndrome, and the therapeutic interventions aimed at these, through a review of the published literature.

Methods: Through a search carried out in several electronic databases, using the combinations of words: "Monosomy 1p36" and "1p36 deletion" for articles published in the period of 1980 to June 2020, were initially found 153 articles. Of these, 34 studies were selected and qualitatively analyzed gathering information on behavioral disorders and the therapeutic interventions carried out towards them.

Results: The results obtained suggest that behavioral disorders occur in more than 50% of the described cases of Monosomy 1p36, and that behaviors associated with self-harm, hyperactivity/attention deficit and autism are the most frequent behavioral manifestations in the syndrome. It was also found that there are few therapeutic interventions described, and even more scarce those aimed at behavioral disorders. Even so, the small number of cases to which they were applied and the insufficiency of available data regarding the intervention, do not allow us to assess its effectiveness.

Conclusions: Behavioral disorders are a relevant element of Monosomy 1p36 phenotype. either to its description or to the description of therapeutic interventions aimed at its treatment. The therapeutic interventions described are scarce and there is no information on their effectiveness. In this sense, future investigations should focus on the development of intervention models or the evaluation of ongoing therapeutic interventions.

Keywords: Monosomy 1p36, 1p36 deletion, behavioral phenotype, rare genetic disorder.

Índice geral

Agradecimentos.....	ix
Resumo	xi
<i>Abstract</i>	xiii
Índice geral	xv
Índice de tabelas	xvii
Índice de figuras	xix
Lista de abreviaturas	xxi
INTRODUÇÃO	1
PARTE I - ENQUADRAMENTO TEÓRICO	7
Capítulo 1. Monossomia 1p36.....	9
1.1 Manifestações clínicas	11
1.2 Prevalência e incidência.....	12
1.3 Diagnóstico	13
1.4 Prognóstico.....	14
1.5 Fatores de risco e fatores de proteção.....	14
Capítulo 2. Perturbações do comportamento.....	17
Capítulo 3. Intervenções terapêuticas.....	23
3.1 Intervenções terapêuticas farmacológicas	25
3.2 Intervenções terapêuticas não farmacológicas	26
PARTE II - ESTUDO EMPÍRICO	29
Capítulo 4. Objetivos	31
Capítulo 5. Método	35
5.1 Estratégia de pesquisa	37
5.2 Recolha e categorização da informação	39
Capítulo 6. Resultados	42
6.1 Análise descritiva dos artigos analisados.....	44
6.2 Análise descritiva dos casos de Monossomia 1p36.....	45
6.3 Caracterização da categoria “Perturbações de comportamento”	46
6.4 Caracterização da categoria “Intervenções Terapêuticas”	47

Capítulo 7. Discussão	48
7.1 Perturbações de comportamento	50
7.2 Intervenções terapêuticas	51
7.3 Limitações.....	52
CONCLUSÃO	54
IMPLICAÇÕES	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXOS.....	79
Anexo A - Subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”.....	81
Anexo B - Caracterização dos artigos analisados	83
Anexo C - Casos com perturbações de comportamento”.....	85
Anexo D - Casos com intervenções terapêuticas	87
Anexo E - Registos na categoria “Perturbações de comportamento”.....	89
Anexo F - Registos na categoria “Intervenções Terapêuticas”	97

Índice de tabelas

Tabela 1: Subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”	39
Tabela 2: Caracterização dos artigos.....	44
Tabela 3: Caracterização dos casos	45
Tabela 4: Caracterização dos casos com perturbações de comportamento”.....	45
Tabela 5: Caracterização dos casos com intervenções terapêuticas”.....	46
Tabela 6: Caracterização das subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”	46

Índice de figuras

Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa	38
--	----

Lista de abreviaturas

AS	Síndrome de Angelman
CDL	Síndrome de Cornélia de Lange
CdCS	Síndrome de Cri du Chat
FXS	Síndrome de X Frágil
DS	Síndrome de Down
ID	Incapacidade Intelectual
LNS	Síndrome de Lesch-Nyhan
OCRL	Síndrome de Lowe
PWS	Síndrome de Prader-Willi
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RTT	Síndrome de Rett
SMS	Síndrome de Smith-Magenis
TSC	Síndrome de Esclerose Tuberosa
WBS	Síndrome de Williams-Beuren

INTRODUÇÃO

As doenças raras englobam um conjunto vasto de diagnósticos que normalmente afetam o sistema nervoso e que na sua maioria envolvem sintomas crônicos (Kvarnung & Norddgren, 2017).

São patologias multissistêmicas, incuráveis, não evitáveis, que, muitas vezes, colocam em risco a vida do indivíduo (Van der Zeijden & Huizer, 2010), e esta complexidade dificulta a obtenção do diagnóstico, o que determina consequências significativas na vida do indivíduo e da sua família (Battaglia et al., 2008; Ferreira, 2019).

Não existindo um critério universalmente aceite, a definição de doença rara assenta numa razão matemática da sua prevalência: nos Estados Unidos da América tem uma prevalência de 1 para cada 200.000 indivíduos num dado momento (Franco, 2013); na União Europeia tem uma prevalência inferior a 5 em cada 10 000 pessoas (União Europeia, 2002).

Apesar de se caracterizarem por uma baixa prevalência, tal não significa que estas doenças tenham um impacto reduzido, uma vez que cada uma afeta poucos indivíduos, mas combinadas afetam uma percentagem importante da população (Nutt & Limb, 2011).

De facto, estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes (Direção-Geral da Saúde, 2008), e um estudo recente sugere que as doenças raras afetam entre 3,5% a 5,9% da população mundial, o que se traduz entre 18 e 30 milhões de pessoas na União Europeia e entre 263 a 446 milhões de pessoas no mundo inteiro (Wakap et al., 2020).

Cerca de 71,9% das doenças raras têm origem genética (Wakap et al., 2020), sendo as restantes causadas por fatores ambientais, infecciosos ou imunológicos (Bavisetty, Grody & Yazdani, 2013). De acordo com Lewis (2003), as que têm origem genética resultam de alterações no genoma, podendo estar associadas a anomalias dos cromossomas, ou constituir doenças monogénicas (mutações num único gene), poligénicas (mutações em vários genes) ou multifatoriais (combinação de fatores ambientais e mutações em vários genes).

A caracterização de uma síndrome genética tem como principais objetivos facilitar o reconhecimento do seu fenótipo pelos profissionais da área da saúde, documentar o seu desenvolvimento e possibilitar um aconselhamento mais eficaz aos seus portadores e famílias (Slavotinek, Shaffer & Shapira, 1999).

Em particular, a caracterização do fenótipo comportamental, além do seu valor clínico, poderá conduzir à identificação de genes que contribuem para a biologia de padrões de comportamento humano específicos (Skuse, 2000), podendo representar um passo importante em direção à caracterização molecular do comportamento (Flint, 1998).

Além disso, muitas doenças raras partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico, o que significa que o avanço no tratamento de uma pode contribuir para o conhecimento e tratamento de outras (Robertoux & Vries, 2011).

Do ponto de vista das intervenções terapêuticas, a investigação sobre tratamentos e estratégias de gestão das síndromes raras é dificultada pela heterogeneidade entre as doenças e pela dispersão geográfica dos indivíduos. As populações reduzidas comprometem a realização de estudos robustos e determinam uma preocupação acrescida com as metodologias de investigação adotadas (Whicher, Philbin & Aronson, 2018).

Assim, e apesar dos progressos recentes no diagnóstico e na prevenção, e da evolução legislativa que regula e incentiva o desenvolvimento de terapias específicas, a maioria das doenças raras permanece sem tratamento, resultando em parte, tal como relatado por Tambuyzer et. al. (2019), de uma lacuna translacional entre as modalidades terapêuticas disponíveis.

Este cenário é agravado pelos défices ao nível da formação dos profissionais de saúde sobre a temática das doenças raras, decorrente de falhas nos currículos académicos e também no acesso a informação fidedigna (Domaradzki & Walkowiak, 2021).

As dificuldades descritas refletem-se nos desafios enfrentados pelas famílias dos indivíduos com doenças raras, essencialmente de carácter emocional, social e de acesso a informação, desafios esses agravados pelo atraso ou mesmo falta de diagnóstico, pelo número reduzido de grupos de apoio e dispersos geograficamente, e acesso a recursos limitados nos sistemas de saúde (Pelentsov, Laws & Esterman, 2015).

A Monossomia 1p36 (*Online Mendelian Inheritance in Man*¹ (OMIM) #607872, ORPHA² 1606), também designada por síndrome de deleção 1p36, é uma doença rara, com origem genética, cuja caracterização clínica inclui dimorfismos faciais distintos, hipotonia, atraso de desenvolvimento global, incapacidade intelectual, epilepsia e anomalias congénitas múltiplas (Bello & Rodriguez-Moreno, 2016; Greco et al., 2018; Rocha et al., 2016).

A primeira deleção terminal no cromossoma 1p36 foi reportada em 1980 (Hain et al., 1980), tendo sido descrita uma translocação desequilibrada com o cromossoma 15.

Posteriormente, outros casos de deleções no cromossoma 1p36 com translocações com outros cromossomas foram reportados (Barbi, Kennerknecht & Klett, 1992; Steele et al., 1984; Yunis, Quintero & Leibovici, 1981).

No entanto, apenas em 1987 foi publicado o primeiro caso de um indivíduo com uma deleção pura do cromossoma 1p36 (Magenis et al., 1987, citado em Battaglia, 2005), que foi seguido nos anos seguintes por outros trabalhos sobre deleções puras (Keppler-Noreuil et al., 1995; Reish, Berry & Hirsh, 1995).

Uma década depois, em 1997, foi finalmente estabelecido o fenótipo característico da síndrome: reunindo os dados relativos aos pacientes conhecidos até então com deleções 1p36 puras (no total de 13), Shapira et al. (1997) isolaram as manifestações clínicas resultantes da deleção, eliminando o efeito das alterações nos restantes cromossomas.

¹ Ver em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (Consultado em 2022-01-31).

² Ver em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (Consultado em 2022-01-31).

Posteriormente, estudos de grupos maiores de portadores da síndrome, que reuniram entre 22 e 91 casos, possibilitaram uma caracterização mais completa dos défices funcionais, anomalias congénitas e características físicas associadas (Bahi-Buisson et al., 2008; Heilstedt et al., 2001, 2003a, 2003b; Kurosawa et al., 2005; Lahortiga et al., 2005; Rodriguez-Ravenga et al., 2004; Sangu et al., 2014; Shimada et al., 2015; Verrotti et al., 2018; Wu et al., 1999).

No entanto, e considerando que os problemas de comportamento estão presentes em cerca de 50% dos portadores de Monossomia 1p36 (Battaglia et al., 2008), os estudos na área comportamental são escassos (Kurosawa et al., 2005), o que motivou a realização desta investigação.

A estrutura deste trabalho encontra-se dividida em duas partes: a Parte I que inclui o enquadramento teórico e a Parte II em que é efetuada a apresentação do estudo empírico. Na Parte I é efetuado o enquadramento teórico, que inclui o Capítulo 1 onde se apresenta a caracterização da Monossomia 1p36, o Capítulo 2 que aclara o tema das perturbações de comportamento associadas a síndromes genéticas e associadas a incapacidade intelectual, e o Capítulo 3 em que se abordam intervenções terapêuticas nessas perturbações de comportamento. A Parte II, em que se descreve o estudo empírico, inicia-se com a identificação dos objetivos da investigação (Capítulo 4) e a descrição do método de trabalho adotado (Capítulo 5), sendo depois apresentados os resultados da análise efetuada (Capítulo 6), e efetuada uma discussão dos mesmos (Capítulo 7). Finalmente, apresenta-se a conclusão acerca da investigação efetuada e as suas implicações.

PARTE I - ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Capítulo 1. Monossomia 1p36

A Monossomia 1p36 é uma doença rara, de origem genética, originada por uma deleção constitucional do braço curto (p) do cromossoma humano 1 na região 36 (Heilstedt et al., 2003b).

Resulta da perda parcial da parte mais distal do braço curto do cromossoma 1, com pontos de quebra muito varáveis, entre as regiões 1p36.13 e 1p36.33, ocorrendo na maioria na banda 1p36.2 (Slavotinek et al., 1999).

Apesar de Kurosawa et al. (2005) concluírem que existe correlação entre a severidade das manifestações clínicas e o tamanho da deleção na região do cromossoma 1p36, outras investigações não encontraram uma correlação entre estas as duas variáveis (Gajecka, Mackay & Shafer, 2007).

Nos pontos seguintes, descreve-se a síndrome com mais pormenor, abordando os seguintes aspetos: principais manifestações clínicas, prevalência, diagnóstico, prognóstico e os principais fatores de risco e proteção associados.

1.1 Manifestações clínicas

O atraso no desenvolvimento psicomotor, a incapacidade intelectual (ID) e múltiplas anomalias congénitas são as principais manifestações clínicas da Monossomia 1p36, presentes na maioria dos casos (Battaglia et al., 2008; Brazil et al., 2014; Heilstedt et al., 2003a; Radio et al., 2021).

O fenótipo clínico desta síndrome inclui, ainda, vários dimorfismos craniofaciais, comuns a todos os indivíduos observados: sobrancelhas retas, olhos fundos, hipoplasia da face média, ponte nasal ampla e deprimida, filtro labial longo e queixo pontiagudo (Battaglia, 2005; Battaglia et al., 2008; Shapira et al., 1997).

Ainda que com prevalência inferior, outros dimorfismos foram registados: fontanela anterior ampla, microcefalia, braquicefalia, dobra epicantal e orelhas de implantação baixa ou posteriorizadas (Battaglia et al., 2008; Heilstedt et al., 2003b; Shapira et al., 1997).

No que se refere às malformações congénitas, várias condições cardíacas estão presentes em cerca de 75% das crianças com Monossomia 1p36. Em específico, está registada cardiomiopatia entre 27%-31% dos indivíduos (Battaglia et al., 2008; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007).

A epilepsia, outro dos grandes desafios associados à síndrome, está presente em 50%-80% das crianças portadoras de Monossomia 1p36 (Heilstedt et al., 2003b; Battaglia, 2005; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007), sendo esta manifestação mais frequente nos casos com alterações cerebrais (Verrotti et al., 2018).

Quanto à linguagem expressiva, verifica-se que está ausente em 75% dos casos, e limitada ao uso de poucas palavras em 17% (Battaglia et al., 2008). No entanto, estudos relativos a adolescentes e adultos, referem que as competências de comunicação tendem a melhorar ao longo do tempo e 38% dos indivíduos conseguem comunicar através de frases curtas (Brazil et al., 2014). Além disso, estão descritos na literatura indivíduos com deleções pequenas que adquiriram competências de linguagem complexas (Battaglia, 2005).

A perda de audição foi registrada em 47%-77% dos indivíduos (Battaglia et al., 2008; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007) e anomalias oftalmológicas são também patologias frequentemente observadas nestes indivíduos (Battaglia et al., 2008; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007; Slavotinek, Shaffer & Shapira, 1999; Wu et al., 1999).

Cerca de 22% dos casos com Monossomia 1p36 apresentam alterações nos tratos genital e urinário (Battaglia et al., 2008) e infecções renais recorrentes estão assinaladas em adolescentes e adultos (Brazil et al., 2014).

Anomalias gastrointestinais são também frequentes nos casos estudados, tendo sido descrita obstipação em 40%-65% dos indivíduos (Battaglia et al., 2008; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007).

A síndrome está ainda associada a hipotonia generalizada e anomalias no crescimento (Battaglia et al., 2008; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007; Shapira et al., 1997), dificuldades na alimentação e no período infantil, atraso no crescimento pré-natal e puberdade precoce (Kurosawa et al., 2005).

Estão confirmados dois padrões de desenvolvimento nestes indivíduos: um caracterizado pelo atraso no crescimento; outro assinalado por obesidade e atributos físicos semelhantes à síndrome de Prader-Willy (D'Angelo et al., 2006; Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007; Keppler-Noreuil et al., 1995; Sangu et al., 2014; Tsuyusaki et al., 2010).

A obesidade, nalguns casos associada a hiperfagia, é também descrita em pacientes com a síndrome (D'Angelo et al., 2006, 2010).

Ainda que considerando a existência de poucos estudos nesta área, as perturbações de comportamento são observáveis em cerca de 50% dos portadores de Monossomia 1p36 (Battaglia et al., 2008).

Considerando a informação disponibilizada pela Orphanet (2021)³, entre as múltiplas manifestações clínicas da Monossomia 1p36 encontra-se com muita frequência a ID (HP:0001249), e frequentemente comportamentos mal adaptativos (HP:0000708), autismo (HP:0000717), estereotipias (HP:0100716) e autoagressão (HP:0100716).

1.2 Prevalência e incidência

Os dados epidemiológicos sobre a prevalência da Monossomia 1p36 são escassos, quer a nível nacional quer a nível global, tal como acontece para as doenças raras em geral (Groft & Paz, 2017).

³Vêr em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_HPOTerms.php?lng=EN&data_id=1738&Typ=Pat&diseaseType=Pat&from=rightMenu (Consultado em 2022-01-31).

Inicialmente, foi estimada para os Estados Unidos da América uma incidência de 1 em cada 10.000 nascimentos (Shapira et al., 1997). No entanto, estudos mais recentes concluíram que essa estimativa se aproxima antes de 1 em cada 5.000 nascimentos, uma vez que métodos citogénicos de rotina falham na identificação de cerca de metade dos casos (Battaglia et al., 2008; Heilstedt et al., 2003a).

Investigações publicadas sobre a causa de perturbação do desenvolvimento intelectual idiopática sugerem que as deleções 1p36 estão presentes entre 0,5%-0,7% desta população (Giraudeau et al., 1997, 2001), e dados mais recentes apontam para percentagens ainda superiores, com cerca de 20% das alterações clinicamente significativas (Ballif et al., 2007).

Esta síndrome tem uma incidência superior no sexo feminino, na razão de 2:1 (Bahi-Buisson et al., 2008; Battaglia et al., 2008; Shimada et al., 2015; Slavotinek, Shaffer & Shapira, 1999).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da Monossomia 1p36 é sugerido pelos dimorfismos craniofaciais que, no entanto, podem não estar presentes no período neonato, pelo que nesta altura outras manifestações clínicas da síndrome, como sejam a fontanela anterior alargada, epilepsia e cardiomiopatia, deverão alertar os profissionais de saúde para esta condição (Heilstedt et al., 2003a).

No diagnóstico clínico são ainda de considerar as restantes características mais prevalentes da Monossomia 1p36, nomeadamente: hipotonia, atraso neuropsicomotor, ID (na maioria dos casos severa ou profunda) e fala pobre ou ausente (Battaglia et al., 2008).

Vários autores sugerem que devam ser testados para esta síndrome os indivíduos com fenótipo que inclua combinações de hipotonia, atraso do desenvolvimento, obesidade, hiperfagia, epilepsia e perturbações de comportamento (Bahi-Buisson et al., 2008; D'Angelo et al., 2006; Greco et al., 2018; Haimi et al., 2011; Verrotti et al., 2018; Zagalo et al., 2012).

O estabelecimento ou confirmação desse diagnóstico é efetuado pela deteção da deleção de banda mais distal do braço curto do cromossoma 1 (1p36), confirmada por análise citogénica ou testes genéticos moleculares (Battaglia et al., 2008).

De acordo com um estudo de Slavotinek, Shaffer & Shapira (1999), a idade do diagnóstico varia entre o recém-nascido e os 47 anos, sendo que apenas 5 pacientes foram diagnosticados com menos de 10 anos de idade. No entanto, de acordo com um estudo mais recente, 67% dos pacientes foi diagnosticada com Monossomia 1p36 antes dos 2 anos de idade (Heilstedt et al., 2003a).

O diagnóstico diferencial da Monossomia 1p36 inclui quatro patologias genéticas raras patologias, que podem apresentar algumas manifestações clínicas coincidentes: Angleman (AS, OMIM #105830), Prader-Willi (PWS, OMIM #176270), Smith-Magenis (SMS, OMIM #182290) e Rett (RTT, OMIM #312750) (Battaglia et al., 2008; D'Angelo et al., 2006, 2010; Vieira et al., 2011).

No que se refere à AS que, na maioria dos casos, resulta deleções maternas na região 15q11-q13, as manifestações clínicas principais incluem atraso de desenvolvimento severo, acentuadas dificuldades na comunicação, ID, perturbações no movimento (ataxia, tremores), epilepsia, dificuldades no sono e comportamentos únicos, como o riso frequente (Samanta, 2021).

Por seu lado, a PWS, que resulta deleções paternas na região 15q11-q13, é reconhecida por hiperfagia, hipotonia infantil, atraso de desenvolvimento, problemas de comportamento e dimorfismos craniofaciais (Angulo, Butter & Cataletto, 2015).

A SMS caracteriza-se por perturbações progressivas no comportamento e no sono, características faciais distintas, hipotonia, atraso na linguagem e grau de funcionamento intelectual muito variável (Smith & Gropman, 2021).

Finalmente, a RTT, causada por uma mutação na codificação do gene MECP2 no cromossoma Xq28, é uma patologia que afeta quase exclusivamente indivíduos do sexo feminino, e tem como características principais um severo ou profundo atraso psicomotor, que começa por uma fase de estagnação e evolui para um período de regressão (entre o ano de idade e os quatro anos), resultando eventualmente em incapacidade de andar, falar e usar as mãos funcionalmente (Amoako & Hare, 2019).

1.4 Prognóstico

O prognóstico relativamente à Monossomia 1p36 é difícil de estabelecer, uma vez que o número reduzido de indivíduos adultos descritos na literatura não permite uma avaliação do potencial nesta fase da vida.

O único estudo longitudinal encontrado na literatura (Battaglia et al., 2008), relata um progresso no desenvolvimento presente em todos os casos observados, com a aquisição gradual de comportamentos adaptativos, a melhoria da interação social e a melhoria das capacidades de comunicação e compreensão verbal. Outros autores confirmam que todos os indivíduos portadores da síndrome mostram melhorias lentas, mas constantes, no seu desenvolvimento ao longo do tempo (Brazil et al., 2014).

Um estudo que relata casos de adolescentes e adultos confirma a persistência ao longo do tempo das complicações médicas principais: epilepsia, hipotonia, malformações cardíacas, perda de audição e problemas de visão (Brazil et al., 2014). No entanto, esse artigo descreve também melhorias ao nível das competências funcionais, superiores ao anteriormente antecipado, considerando que a maioria dos casos adquiriu marcha independente e alimentação via oral, o que prediz uma melhoria no nível de qualidade de vida e de funcionalidade.

Ainda de referir um estudo que descreve dois irmãos adultos, ambos portadores de Monossomia 1p36, ambos considerados com um nível intelectual quase normal, apesar de nenhum dos indivíduos ter efetuado uma avaliação formal de comportamento ou desenvolvimento (Di Donato et al., 2014). Estes indivíduos, apesar de terem frequentado escolas especiais, vivem de forma independente, com empregos regulares (um como pintor e outro como trabalhador na construção civil) e sem necessidade de representantes legais.

1.5 Fatores de risco e fatores de proteção

As anomalias congênitas são o maior grupo de doenças raras, sendo na sua maioria multifatoriais, resultando não só de fatores genéticos, mas também de interações entre estes e fatores de risco (Taruscio et al., 2017).

Um dos principais fatores de risco das anomalias congênitas é a exposição a elementos tóxicos, que incluem a poluição do ar, a exposição ocupacional a solventes e poluentes orgânicos, e os pesticidas (Nieuwenhuijsen et al., 2013).

Outros fatores de risco significativos destas doenças incluem a saúde materna, em particular a obesidade e diabetes (Morris et al., 2018), a idade avançada materna (Goetzinger et al., 2017) e paterna (Brandt et al., 2019), assim como a consanguinidade dos pais (Oniya et al., 2019).

As infecções virais e bacterianas são também fatores de risco para as alterações congênitas, podendo conduzir a variadas manifestações clínicas, consoante o agente, e dependendo do período em que ocorrem: no útero, durante o parto ou no período pós-parto (Maldonado et al., 2011).

No que respeita a fatores de prevenção, destacam-se as intervenções nos períodos de pré-conceção e gestação, existindo atualmente evidência acerca das áreas a priorizar, em especial no âmbito da saúde materna: dieta saudável, suplementação de ácido fólico, controlo de diabetes, cessação do consumo de álcool e de tabaco, gestão da epilepsia e redução da obesidade (Shannon et al., 2013).

É ainda recomendado o diagnóstico neonatal, que contribui para o diagnóstico precoce e para a gestão de um conjunto de doenças raras para as quais existem intervenções efetivas, capazes de mitigar consequências graves ou mesmo a morte (Dharssi et al., 2017).

No que se refere a fatores de risco e de proteção especificamente ligados à Monossomia 1p36, os estudos disponíveis fazem apenas referência à análise da idade dos pais, mas não foram encontradas relações significativas (Heilstedt et al., 2003a).

Capítulo 2. Perturbações do comportamento

O fenótipo comportamental é um padrão característico de observações associado de forma consistente a uma desordem genética, envolvendo aspetos sociais, linguísticos, cognitivos e motores, sendo a sua investigação importante para identificar a expressão do genótipo, e permitir identificar a intervenção adequada (Lowe & Zimbelman, 2006).

No entanto, e de acordo com Dykens & Hodapp (2007), os indivíduos com uma síndrome genética apresentam apenas uma probabilidade aumentada de apresentar o fenótipo comportamental dessa síndrome, face à variabilidade considerável entre os indivíduos portadores. Os autores consideram que essa variabilidade decorre quer de fatores genéticos e ambientais, quer de características do próprio sujeitos (idade, nível de desenvolvimento, sexo ou outros fatores que podem influenciar os comportamentos mal adaptativos).

O fenótipo comportamental de muitas síndromes genéticas incluiu ID, sendo estas patologias responsáveis por 15% a 50% dos casos de ID (Abbeduto et al., 2019).

A ID é uma perturbação do neurodesenvolvimento, definida por limitações significativas no funcionamento cognitivo e no comportamento adaptativo, com diagnóstico eminentemente clínico, sendo que os critérios diagnósticos mais comumente utilizados são aqueles estabelecidos pela “*American Psychiatric Association*”, contidos no DSM-V (American Psychiatric Association, 2014), os critérios da Organização Mundial de Saúde, contidos na Classificação Internacional de Doenças (Organização Mundial de Saúde, 2019), e os da “*American Association on Intellectual and Developmental Disabilities*” (Schalock et al., 2010).

A prevalência de problemas de comportamento em indivíduos com ID situa-se entre 10% a 55%, com uma média de 10% de indivíduos a exibirem problemas graves de comportamento (Cooper et al., 2007; Lowe et al., 2007). Segundo alguns autores, esta elevada prevalência resulta do facto desta população estar mais exposta a eventos traumáticos que a população em geral, quer durante a infância quer na idade adulta (Dion et al., 2018; Nixon et al., 2017).

Assim, o fenótipo comportamental de uma síndrome genética associada a incapacidade intelectual inclui na maioria das vezes perturbações de comportamento, estando a gravidade dos problemas de comportamento diretamente relacionada com a sua severidade (Kildahl et al., 2020; Lakhan & Kishore, 2018).

As perturbações de comportamento associadas à ID incluem normalmente estereotípias, agressividade e autoagressão (Kerr et al., 2013; Mason-Roberts et al., 2018; Ruddick et al., 2015), que não sendo comportamentos exclusivos desta população, são muito comuns nestes indivíduos (Popes et al., 2010).

No que se refere a estereotípias, estas são compostas por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, que apesar de poderem parecer incomuns, estranhos ou inapropriados, não provocam dano físico, mas podem interferir com o funcionamento quotidiano do indivíduo (Rojahn et al., 2001). Incluem movimentos como abanar os braços e as mãos, posições dos dedos e outros padrões complexos de movimentos rítmicos e repetitivos (Joosten et al., 2008).

A autoagressão pode ser definida como comportamentos autodirigidos que causam ou têm o potencial de causar lesões físicas, ocorrendo repetidamente e requerem intervenção, estando positivamente correlacionada com a severidade da ID e com as dificuldades de comunicação, e apresentando-se normalmente com comportamentos como bater com a cabeça, morder-se, arranhar-se e arrancar o cabelo (Rojahn et al., 2007).

Esta perturbação de comportamento apresenta uma prevalência de cerca de 10%-15% em indivíduos com ID, aumentando a sua prevalência após os 10 anos de idade e até aos 30/40 anos (Davies & Oliver, 2013).

Finalmente, a agressividade inclui ações ofensivas ou ataques deliberados e diretos contra indivíduos ou objetos, sendo característicos do indivíduo e ocorrendo repetidamente do mesmo modo (Rojahn et al., 2001). Os comportamentos relacionados com a agressividade incluem a agressão física (p.ex., bater, cuspir, pontapear, empurrar, bater, agarrar, atirar objetos na direção ou para perto de outros, causar danos ou destruição de objetos) ou a agressão verbal (gritar, berrar, vocalizações altas dirigidas a outro e acompanhadas de linguagem corporal ameaçadora, ameaças ou chamar nomes a outro), e o seu impacto pode incluir danos físicos, emocionais ou destruição de propriedade (De Wein & Miller, 2009).

De realçar que a agressividade é o maior obstáculo à sua integração social dos indivíduos com ID, quer na comunidade quer em contexto de institucionalização, apresentando nesta população uma prevalência entre 2% e 20%, e com tendência a aumentar desde a infância até à idade adulta, não sendo clara a sua evolução após os 50 anos de idade (Davies & Oliver, 2013).

Atualmente estão descritos na literatura os fenótipos comportamentais de muitas síndromes genéticas associadas a ID, como é o caso das quatro síndromes que integram o diagnóstico diferencial da Monossomia 1p36 (ponto 1.4), sendo que todos incluem, de facto, problemas de comportamento.

A AS é caracterizada por impulsividade e elevada prevalência de agressividade (Arron et al., 2011); na PWS, é observável a prevalência de autoagressão, caracterizada ainda por severidade e persistência no tempo (Whittington & Holland, 2020); os portadores da SMS apresentam comportamentos agressivos com uma prevalência de 87%, associados a elevada impulsividade (Sloneem et al., 2011); e, finalmente, na RTT, comportamento associados a ansiedade e a depressão estão presentes na maioria dos casos (Buchanan et al., 2019).

É importante referir que, apesar da prática de agregação de síndromes genéticas raras associadas a incapacidade intelectual quando se avaliam tendências e necessidades de intervenção (Morris et al, 2018; Ferreira, 2019), vários estudos comparativos (Huissman et al., 2018; Moss et al., 2009; Oliver et al., 2011) evidenciam diferenças clinicamente significativas entre síndromes, não só a nível físico cognitivo e emocional, mas também ao nível comportamental.

Por exemplo, relativamente à autoagressão, um estudo elaborado por Arron et al. (2011) demonstrou que este comportamento tem mais prevalência nas síndromes Cornélia de Lange (CDL, OMIM #122470, #300590, #610759, #614701, #300882), Cri du Chat (CdCS, OMIM #123450), X Frágil (FXS, OMIM #300624), Lowe (OCRL, OMIM #309000), PWS e SMS, enquanto que a prevalência de agressividade é superior em indivíduos com as síndromes de AS e SMS. Neste estudo ficou ainda demonstrado que a autoagressão estava associada com comportamentos repetitivos e impulsividade nas síndromes CDL,

FXS, PWS e OCRL, sendo que a impulsividade e hiperatividade eram significativamente superiores nos indivíduos com comportamentos agressivos em todas as síndromes analisadas.

Realçando a importância da relação entre fenótipo e genótipo, outro estudo concluiu que certas síndromes evidenciam uma associação mais forte à agressividade que outras: nas síndromes CdCS, SMS, PWS, AS, CDL e FXS esta característica estima-se numa percentagem superior a 70%, enquanto que nas síndromes de Williams-Beuren (WBS, OMIM #194050) e de Down (DS, OMIM #190685) estima-se abaixo dos 15% (Powis & Oliver, 2014).

Uma revisão da literatura mais recente, efetuada por Huissman et al. (2018), em que foram analisados dados disponíveis sobre 12 síndromes genéticas (AS, CDL, CdCS, DS, FXS, síndrome de Lesch-Nyhan – LNS, OMIM #300322 -, OCRL, PWS, RTT, SMS, Esclerose Tuberosa – TSC, OMIM #191100, #613254, - e WBS) demonstrou que a prevalência de autoagressão nestas é significativamente superior que nos indivíduos com incapacidade intelectual em geral, atingindo os 30% e agravando-se para 40% nos casos de indivíduos institucionalizados.

Noutro estudo comparativo, Oliver et al. (2011) compararam aspetos do fenótipo comportamental de várias síndromes genéticas (AS, CdCS, CDL, FXS, PWS, SMS and OCRL), concluiu que a prevalência de características autistas está aumentada nas síndromes de CDL e FXS, e verifica-se maiores níveis de impulsividade nas síndromes SMS, AS e CdCS e adultos com CDL. Este estudo demonstrou ainda que se observam níveis aumentados de hiperatividade e impulsividade nas síndromes FXS, AS e SMS.

Noutro estudo, que envolveu indivíduos portadores da AS, CDL e CdCS, Moss et al. (2009) verificaram a presença de características autistas em todas as síndromes, mas concluíram que o perfil de comportamento social de cada uma é muito diferente, o que pode ser justificado pelo elevado impacto que os fatores ambientais que têm nesta dimensão.

Além disso, uma revisão sistemática da literatura sobre a prevalência de autismo demonstrou que, além da fenomenologia variar entre síndromes, é significativamente mais elevado em indivíduos com síndromes genéticas do que na população em geral (Richards et al., 2015).

No que se refere especificamente a estereotípias, e comparando síndromes genéticas associadas a ID (AS, CDL, CdCS, FXS, PWS, OCRL e SMS), apesar de estarem presentes em todas patologias estudadas, é evidente a heterogeneidade entre as síndromes - a prevalência destes comportamentos é muito superior na FXS, com uma probabilidade reduzida na AS, e com perfis únicos de tipo de comportamento repetitivo nas síndromes de PWS, CdCS e SMS (Moss et al., 2009).

Concluindo, sendo a ID um dos elementos preponderantes do fenótipo comportamental da Monossomia 1p36, presente na maioria dos casos estudados (Battaglia et al., 2008; Heilstedt et al., 2003a; Shaffer, 2001; Shapira et al, 1997), os portadores desta síndrome apresentam um risco elevado de desenvolverem problemas de comportamento, não obstante a variabilidade nas características dos sujeitos e a influência do contexto em que se desenvolvem.

Capítulo 3. Intervenções terapêuticas

Neste capítulo abordam-se algumas intervenções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, dirigidas a perturbações de comportamento, em particular a indivíduos com ID, considerando que esta é uma manifestação clínica presente em quase todos os casos de Monossomia 1p36.

3.1 Intervenções terapêuticas farmacológicas

Uma revisão sistemática recente concluiu que os estudos sobre intervenções farmacológicas em indivíduos com ID, além de escassos, apresentam fraca evidência de efetividade (Vereenooghe et al., 2018).

No entanto, na prática clínica, a intervenção farmacológica em indivíduos com ID é frequentemente o tratamento de primeira escolha, sendo que cerca de 50% desta população toma medicação psicotrópica, dirigida ao tratamento de doenças psiquiátricas e/ou problemas de comportamento (Holden & Glitsen, 2004), e durante longos períodos de tempo (Matson & Neal, 2009).

Entre profissionais de saúde, de acordo com um estudo de Unwin & Deb (2008), os antipsicóticos atípicos, com destaque para a risperidona, foram referidos como a medicação preferencial para controlo de perturbações de comportamento, como agressividade e autoagressão, seguidos por antidepressivos (citalopram) e estabilizadores de humor/antiepiléticos (carbamazepina).

Um estudo mais recente confirma que as medicações mais frequentes na intervenção em problemas de comportamento em indivíduos com ID são antipsicóticos atípicos: risperidona e aripiprazol (O'Dwayer et al., 2019).

Quanto à utilização de estabilizadores de humor e antiepiléticos para a gestão de problemas de comportamento, uma revisão sistemática da literatura em adultos com ID determinou que existe alguma evidência da sua eficácia, demonstrando uma melhoria nos comportamentos alvo numa elevada proporção dos participantes, mas, devido a graves e variadas questões metodológicas dos estudos, os autores advertem que estes resultados devem ser interpretados com reservas (Deb et al., 2008).

É ainda de assinalar que frequentemente os comportamentos desafiantes persistem no tempo, o que conduz à toma de medicação psicótica durante longos períodos, o que pode conduzir a efeitos adversos graves (De Leon et al., 2009).

Nos indivíduos com ID, esses efeitos adversos, superiores aos registados em grupos de controlo sem ID, podem incluir incluem queixas físicas, lesões neurológicas, alterações no movimento e problemas fisiológicos, razão pela qual devem ser considerados a situações muito específicas (Sheehan et al., 2017). Estudos recentes advogam que, quando possível, é desejável a redução ou descontinuação da toma de antipsicóticos prescrita para tratamento de problemas de comportamento, apesar de haver evidência de que não é tolerada em muitos casos (Sheehan & Hassiotis, 2017).

Uma revisão sistemática sobre o tratamento da autoagressão, identificou antipsicóticos atípicos (aripiprazol), naltrexona e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, considerando, no entanto, que a escassez de estudos robustos não permite concluir com confiança a eficácia ou efetividade de nenhum destes fármacos (Turner, Austin & Chapman, 2014).

Sabus et al. (2019) confirmam que, não obstante o seu uso generalizado, a evidência disponível para fármacos destinados ao tratamento da autoagressão é muito reduzida, sendo que a maioria dos estudos é efetuada com indivíduos com autismo, com subsequente extrapolação para outras perturbações do desenvolvimento.

Em resumo, o uso de medicação psicotrópica na intervenção em problemas de comportamento de indivíduos com ID, em especial de antipsicóticos, é uma prática clínica frequente (Deb et al., 2007; Matson & Neal, 2009).

No entanto, a evidência disponível é inconclusiva acerca da sua efetividade no tratamento de problemas de comportamento (Lunsky et al, 2018), facto ao qual acresce a controvérsia do uso destes fármacos sem a presença de uma comorbidade psiquiátrica (Tsiouris, 2010),

No entanto, alguns autores defendem que a toma de medicação pode ser considerada em situações específicas, quando a terapia comportamental não é suficiente para gerir os problemas de comportamento e estes colocam em risco os pacientes ou os seus cuidadores, mas nestas situações essa toma deve ser monitorizada, com atenção aos possíveis efeitos colaterais (Kallumka, Jacob & Edwards, 2021),

Ainda de realçar que muitos adultos com ID são medicados em simultâneo com outros medicamentos, em resultado de várias comorbidades, pelo que é aconselhável a administração da dose mínima para minimizar as reações adversas (O'Dwyer et al., 2019).

3.2 Intervenções terapêuticas não farmacológicas

Apesar de muitas vezes recomendadas para o tratamento de perturbações de comportamento, a efetividade de intervenções não farmacológicas, em particular quando dirigidas a indivíduos com ID, permanece pouco clara.

De facto, enquanto alguns estudos advogam a efetividade destas intervenções (Harvey et al. 2009; Heyvaert, Meas & Onghena, 2010), outros apontam para uma efetividade limitada (Gustafsson et al., 2009; Hassiotis et al., 2008), ou moderada, quer no curto prazo quer no longo prazo (Bruinsma et al, 2020).

Estes resultados díspares podem ficar a dever-se não só à variabilidade na população a que os estudos publicados se referem (por exemplo, quanto ao nível de severidade de ID), mas também à heterogeneidade das intervenções terapêuticas (Bruinsma et al, 2020).

A principal metodologia de avaliação e intervenção não farmacológica é a análise funcional, que assenta na compreensão das variáveis ambientais que originam e mantêm os comportamentos mal adaptativos, e que através da aplicação de reforço positivo a comportamentos alternativos adequados e reforço negativo a comportamentos desadequados, conduz à redução da frequência destes últimos (Beavers, Iwata & Leman, 2013).

Uma revisão de literatura sobre práticas baseadas na evidência em comportamentos desafiantes em pessoas com ID, conclui que as abordagens com base em análise comportamental aplicada, cujo objetivo principal é resolver problemas com relevância social, têm uma grande base de evidência, tendo este estudo confirmado também a necessidade de realização de análise funcional prévia quando este tipo de intervenção é aplicado (Grey & Hastings, 2005).

O apoio positivo ao comportamento é uma das metodologias baseadas na análise aplicada do comportamento em foi encontrada evidência de efetividade: aplica esses princípios na comunidade, redesenhando o ambiente em o indivíduo vive e expandindo o repertório de comportamentos do indivíduo para reduzir os problemas de comportamento, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida (Carr, Svertson & Lepper, 2009). Uma revisão da literatura concluiu que esta metodologia é efetiva nos problemas de comportamento severos, e de elevada frequência, sendo uma abordagem de baixo custo e de fácil treino nos cuidadores, que funcional quer em ambiente institucional quer na comunidade (LaVigna & Willis, 2012).

Outro estudo demonstrou que o treino de pessoal de serviços de assistência em apoio positivo ao comportamento reduz a presença de comportamentos desafiadores nos utentes, embora o impacto na qualidade de vida destes não tenha sido avaliado de forma sistemática (MacDonald & McGill, 2013).

Outro tipo de intervenção recomendada para problemas de comportamento é a comunicação alternativa e aumentativa (CAA), sendo constituída por uma variedade de técnicas, estratégias e sistemas para apoiar a comunicação verbal e não verbal, com vista a apoiar em simultâneo a comunicação recetiva e expressiva (Griffiths et al., 2019). Walker and Snell (2013) estudaram os efeitos da CAA no comportamento desafiante, concluindo que esta intervenção é efetiva em indivíduos com várias incapacidades, e superior quando baseado em análise funcional do comportamento, e quando aplicado em indivíduos mais jovens (12 anos de idade ou menos).

No entanto, e particularizando para indivíduos com ID, é mais difícil concluir acerca do efeito dos sistemas de CAA, quer por causa quer da heterogeneidade desta população quer pela ocorrência de comorbidades (Allen et al., 2017).

No que se refere à efetividade da terapia cognitiva comportamental (TCC), a psicoterapia dominante nos serviços de saúde mental, que tem como objetivo a alteração das crenças mal adaptativas (Roth & Fonagy, 2006), a sua aplicação em indivíduos com ID pode ter sucesso em alguns dos problemas apresentados, apesar de não estarem estabelecidos os pré-requisitos e a extensão da severidade de ID necessários para a sua aplicabilidade (Sturmey, 2004).

Especificamente no âmbito das perturbações de comportamento, a TCC foi avaliada para intervenções dirigidas à raiva, admitindo que esta é um determinante causal do comportamento agressivo, que concluíram que a sua efetividade não está ainda bem estabelecida, o que poderá decorrer do facto dos estudos analisados terem um número de participantes reduzido (Nicoll, Beail & Saxon, 2012).

De facto, alguns estudos evidenciam uma efetividade elevada da TCC para tratamento da raiva adultos com ID (Nicoll et al., 2012; Nicoll, Beail & Saxon, 2012), mas outros concluem que essa efetividade é moderada (Hoffmann et al., 2012), sendo, no entanto, de realçar que entre as abordagens estudadas esta é a mais efetiva para pacientes com esse problema (Nicoll et al., 2013).

Finalmente, no que se refere a terapias de terceira geração, uma revisão da literatura relativa a estudo em adultos com ID realizada por Patterson, Williams & Jones (2019), revelou que a intervenção mais procurada é a atenção plena. Estes autores concluíram que estas intervenções se revelam muito eficazes quando dirigidas a comportamentos desafiantes, melhorando o autocontrolo e reduzindo a agressividade, e consequentemente a necessidade de contenção física, os níveis de observação e a medicação de emergência. Outro estudo apurou que as intervenções que combinam atenção plena com técnicas comportamentais mostraram-se mais efetivas do que as que não contemplam essa componente (Bruinsma et al, 2020).

Além dos estudos sobre efetividade de metodologias nas perturbações de comportamento, foram encontradas evidências sobre a efetividade sobre intervenções no caso particular da autoagressão.

Relativamente a esta perturbação do comportamento, um estudo recente concluiu que a intervenção não-farmacológica é fundamental no plano de tratamento, reforçando que, mesmo quando a farmacológica é considerada, devem ser sempre administradas em conjunto (Sabus et al., 2019).

Além disso, também no caso da autoagressão, em particular nos adultos, a análise funcional é considerada o método mais comum utilizado para identificar a sua função operante, sendo as intervenções baseadas no reforço as mais comuns (Gregory et al., 2017). Estes dados contrastam com revisões da literatura mais antigas que evidenciavam as intervenções aversivas como as mais frequentes, apesar das questões éticas que levantam (Prangnell, 2010).

Não obstante, alguns estudos sugerem que o surgimento de comportamentos da autoagressão ou o seu agravamento podem ser prevenidos com efetividade com intervenção precoce – que inclui treino dos cuidadores e treino de comunicação funcional (Fahmie, Iwata & Mead, 2016; Luszynski & Hanley, 2013; Richman, 2008).

Existe ainda evidência publicada sobre a efetividade de intervenções nas perturbações de comportamento relativamente a algumas síndromes genéticas específicas, associadas a ID.

Por exemplo, uma revisão sistemática conclui na AS a evidência disponível sobre intervenção terapêutica é reduzida, não sendo possível fazer uma comparação entre os estudos analisados, identificando deferentes tipos de intervenção para problemas motores, funcionais e de comunicação. No que respeita a problemas de comportamento em específico, este estudo indica que o uso de equipamentos computadorizados pode ao mesmo tempo melhorar a manipulação de objetos e reduzir os comportamentos provocatórios (Sommese & Corrado, 2021).

Outro exemplo, uma revisão sistemática sobre intervenções não farmacológicas na RTT conclui que, apesar destas terem como primeiro objetivo a comunicação, a sua implementação conduz à redução das estereotipias, realçando a importância de intervenções individualizadas (Amoako & Hare, 2019). Estes resultados são confirmados por Lim et al. (2020), que além de evidenciarem que as intervenções na comunicação diminuem os níveis de ansiedade e de frequência de estereotipias, também as dirigidas à motricidade fina, cujo objetivo principal é melhorar a função das mãos, reduziram as estereotipias e os comportamentos de autoagressão.

PARTE II - ESTUDO EMPÍRICO

Capítulo 4. Objetivos

A presente investigação tem como objetivo principal caracterizar o fenótipo comportamental dos indivíduos portadores de Monossomia 1p36, identificando as perturbações de comportamento associadas à síndrome e as intervenções terapêuticas dirigidas a estas, através de uma revisão da literatura publicada.

Para a prossecução do objetivo geral foram definidos como objetivos específicos deste trabalho:

- i) identificar as perturbações de comportamento associadas à Monossomia 1p36, e analisar a sua distribuição no que se refere à idade e ao sexo dos portadores da síndrome;
- ii) verificar quais as intervenções terapêuticas direcionadas às perturbações de comportamento, recolhendo informação sobre o seu objetivo e resultado obtido e/ou esperado.

Capítulo 5. Método

O método adotado para alcançar os objetivos estabelecidos consistiu num processo de revisão da literatura, realizado através passos sequenciais para recolher, tomar conhecimento, sintetizar e avaliar os estudos publicados, de modo a encontrar uma base firme sobre as perturbações de comportamento e as intervenções terapêuticas na Monossomia 1p36 (Levy & Ellis, 2006). Este é um método sistemático, explícito e reproduzível, sendo indicado para identificar, avaliar e sintetizar a informação (Fink, 2019).

A revisão da literatura foi conduzida de acordo com a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que tem como objetivo melhorar a qualidade das revisões sistemáticas e meta-análises (Moher et al., 2009).

Nos pontos seguintes é apresentada a estratégia de pesquisa adotada e a categorização da informação efetuada.

5.1 Estratégia de pesquisa

Considerando as diretrizes da PRISMA, na estratégia de pesquisa da revisão da literatura efetuada foram consideradas quatro etapas (ver Figura 1), descritas seguidamente:

- **identificação:** foram pesquisados os termos “Monossomia 1p36” e “deleção 1p36” (“*Monosomy 1p36*” e “*1p36 deletion*”, em inglês), nas bases de dados eletrónicas Medline (via PubMed), Scientific Electronic Library (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via BVS, APA (PsycINFO, ARTICLES, PsycBOOKS, APA PsycNET), e PePSIC, via BVS. Foram considerados os artigos publicados em revistas científicas, escritos em português, inglês e espanhol, com data de publicação entre 1980 e junho de 2021 (data da última pesquisa). Após serem excluídos os artigos em duplicado (2), foram considerados 232 artigos para a fase seguinte.

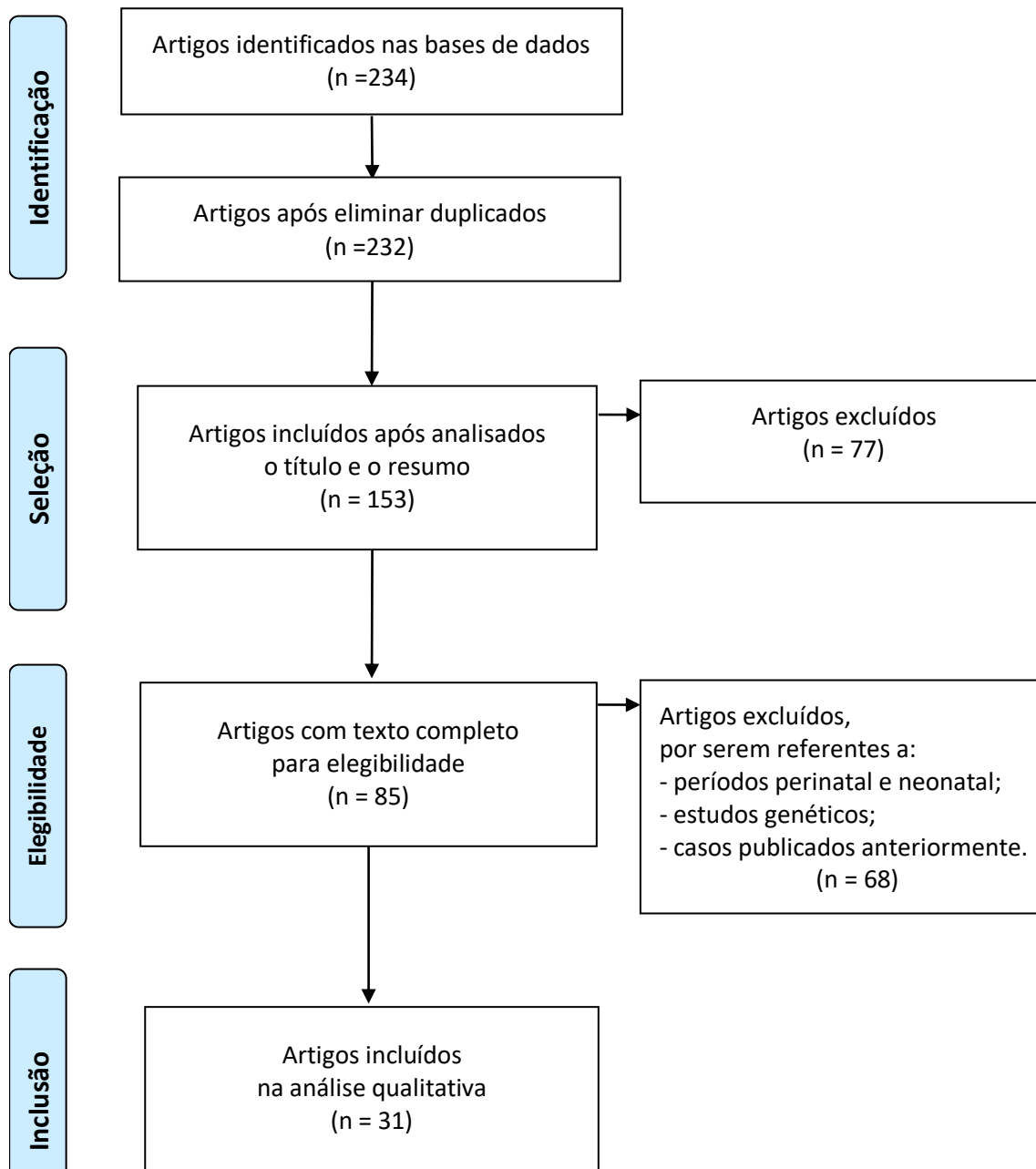
- **seleção:** através da análise do título e do resumo, foram selecionados os estudos que cumprem dois critérios de inclusão: publicações referentes ao estudo da síndrome Monossomia 1p36 e com tipologia estudo de caso ou estudo de séries de casos. Foram excluídos 77 artigos, considerando os seguintes critérios de exclusão: i) artigos que abordam deleções no cromossoma 1p36 associadas a outras patologias (52); ii) artigos sobre estudos com animais (3); iii) revisões de literatura (13); iv) artigos não disponíveis *online* (9). Da aplicação destes critérios de seleção, resultou uma seleção de 153 artigos.

- **elegibilidade:** considerando a leitura do texto integral dos artigos anteriormente selecionados, foram excluídos 68 artigos da seleção efetuada: i) relativos à descrição dos períodos perinatal ou neonatal (8); ii) referentes a estudos genéticos (genótipo da síndrome, caracterização molecular e diagnóstico genético) (55); iii) cujos casos foram incluídos em estudos de séries de casos publicadas posteriormente (5). Foram, assim, considerados elegíveis um total de 85 artigos.

- **inclusão:** foram incluídos para análise os artigos: i) com referências a perturbações do comportamento (31); ii) que mencionam intervenções terapêuticas direcionadas a perturbações de comportamento (2). Os trabalhos que mencionam intervenções terapêuticas também fazem referência a perturbações de comportamento, pelo que cumprem em simultâneo ambos os critérios, pelo que a análise dos estudos recaiu sobre um total de 31 artigos.

Figura 1

Fluxograma da estratégia de pesquisa



Nota. Adaptado de Moher et al. (2009).

5.2 Recolha e categorização da informação

De cada artigo selecionado para análise, foram extraídos os seguintes dados: autores, ano de publicação, país de origem do estudo (posteriormente agrupados por continente), número de casos com Monossomia 1p36 em cada estudo e referências a comportamento. Estes dados foram agrupados em classes, permitindo a análise descritiva dos artigos em questão.

De seguida, e face aos objetivos específicos traçados, dos artigos selecionados foram recolhidos registos relativos a casos com Monossomia 1p36.

Esses registos foram organizados em duas categorias: “Perturbações de comportamento”, que inclui os referentes a perturbações de comportamento, e “Intervenções terapêuticas” que inclui os relativos a intervenções terapêuticas direcionadas a perturbações de comportamento.

A categoria “Perturbações de comportamento” foi dividida em várias subcategorias, considerando as perturbações de comportamento mais frequentes nos registos recolhidos, e uma categoria residual para as restantes, conforme critérios descritos (Tabela 1; Anexo A).

Tabela 1

Subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”

Subcategoria	Critério
Agressividade	ações ofensivas e diretas contra indivíduos ou objetos
Autismo	autismo e traços autistas
Autoagressão	comportamentos autodirigidos que causam/têm o potencial de causar lesões físicas
Birras	episódios de angústia ou raiva
Estereotipias	movimentos rítmicos e repetitivos
Hiperatividade/ Défice de Atenção	hiperatividade e/ou défice de atenção
Hiperfagia	hiperfagia, comportamentos obsessivos de procura de comida
Outras PC	outras perturbações de comportamento não incluídas nas restantes categorias

De referir que nesta recolha não foram consideradas as referências genéricas a perturbações de comportamento, como “problemas de comportamento” (Fregeau et al., 2016; Stagi et al., 2014) ou “comportamento errático” (Jordan et al., 2018).

Não foram ainda considerados registos relativos a perturbações referenciadas em conjunto, sem indicação do número de casos a que se refere cada uma delas, uma vez que isso impossibilita a categorização dos registos nas categorias definidas, como por exemplo “comportamento anormal, agressividade/comportamento autoagressivo” (Radio et al., 2021) ou “comportamento abusivo que inclui morder as mãos, bater ou atirar objetos, bater em pessoas e episódios de violência física” (Shapira et al., 1997).

Os registos recolhidos incluem, sempre que essa informação estava disponível, o número de casos com Monossomia 1p36 a que se referem, e a idade e o sexo dos indivíduos em questão.

Capítulo 6. Resultados

Os resultados obtidos neste estudo decorrem da análise ao conteúdo dos artigos selecionados, considerando os objetivos estabelecidos (capítulo 4), a estratégia de pesquisa definida (ponto 5.1) e a categorização da informação recolhida (ponto 5.2). Nos pontos seguintes, além de uma análise descritiva dos artigos selecionados, apresentam-se os resultados obtidos por cada categoria e subcategorias criadas.

6.1 Análise descritiva dos artigos analisados

Foram incluídos neste estudo um total de 31 artigos, todos referentes a estudos de caso e estudos de séries de casos, e reunindo dados de um total de 284 casos de indivíduos portadores de Monossomia 1p36 (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**2,

Anexo B).

Tabela 2

Caracterização dos artigos

Variável	Classe	Artigos		Casos	
		N.º	%	N.º	%
Ano da publicação	1995-1999	4	13%	20	7%
	2000-2004	3	10%	9	3%
	2005-2009	5	16%	74	26%
	2010-2014	13	42%	69	24%
	2015-2019	3	10%	69	24%
	2020-2021	3	10%	43	15%
N.º de casos	1-10	25	81%	76	27%
	11-49	4	13%	98	35%
	Mais de 50	2	6%	110	39%
Origem do estudo	América do Norte	8	26%	72	25%
	América do Sul	1	3%	1	0%
	Ásia	4	13%	65	23%
	Europa	9	29%	26	9%
	Oceania	2	6%	2	1%
	Vários	7	23%	118	42%
Referência a PC/IT	Perturbações de comportamento	31	100%	284	100%
	Intervenções terapêuticas	2	6%	15	5%

Nota. PC/IT: Perturbações de Comportamento/Intervenções terapêuticas

A maioria dos artigos foi publicada entre 2010-2014 (42%), e refere-se a estudos que envolvem entre 1 e 10 casos (81%).

No entanto, e ainda que apenas 2 estudos incluam amostras com mais de 50 indivíduos portadores da síndrome, estes englobam 39% dos casos estudados.

Os estudos selecionados têm origem em vários continentes, sendo essencialmente provenientes da Europa (29%) e da América do Norte (26%). No entanto, 7 dos estudos analisados comportam várias origens, reunindo investigadores dos Estados Unidos da América com outros de vários pontos do mundo (Itália, Reino Unido, França, Países Baixos, Israel, Dinamarca, França, Canadá e Brasil). Estes estudos reúnem a parte mais significativa dos casos estudados (42%), seguidos dos estudos com origem na América do Norte (25%) e na Ásia (23%).

6.2 Análise descritiva dos casos de Monossomia 1p36

Os estudos analisados incluem a descrição de um total de 284 casos de Monossomia 1p36, que pertencem a um amplo intervalo de idades, variando entre recém-nascidos e 47 anos de idade (Tabela 33;

Anexo B), tendo num dos estudos sido incluído um feto (Radio et al., 2021).

No que respeita ao sexo dos indivíduos incluídos na análise, e considerando que um dos artigos não discrimina o sexo dos 13 casos relatados (Shapira et al., 1997), a maioria dos casos refere-se a indivíduos do sexo feminino, numa percentagem muito superior à dos casos masculinos (pelo menos 60% dos casos são do sexo feminino).

A idade média⁴ dos casos descritos nos artigos analisados é de 11 anos.

Tabela 3

Caracterização dos casos

N.º de casos	Feminino	Masculino	Casos sem informação sobre sexo	Intervalo de idades	Idade média dos casos
284	170(60%)	101(36%)	13(5%)	feto - 47 anos	11 anos

Dos 284 casos totais, são identificadas perturbações de comportamento em 171 indivíduos com Monossomia 1p36, conforme resumido na Tabela 44 (

⁴ O cálculo da idade média considerou os anos de idade completos e os valores médios da idade foram arredondados por defeito. Relativamente aos estudos que indicaram apenas o intervalo de idades em que se enquadravam todos os casos (Battaglia et al., 2008; Brazil et al., 2014; Radio et al., 2021), foi considerada a média dos limites do intervalo.

Anexo C), que correspondem a 60% do total

Relativamente ao sexo e à idade dos casos em questão, não existe informação discriminada por caso sobre estas variáveis a 56% dos indivíduos, o que condiciona as conclusões retiradas. Não obstante, considerando a informação disponível, dos casos com perturbações de comportamento, pelo menos 48 são do sexo feminino e 28 do sexo masculino, sendo a idade média⁵ destes casos também de 11 anos.

Tabela 4

Caracterização dos casos com perturbações de comportamento”

N.º de casos	Feminino	Masculino	Casos sem informação sobre sexo/idade	Idade média dos casos⁵
171	47	28	96	11 anos

As referências a intervenções terapêuticas abrangem um total de 15 casos de Monossomia 1p36, (Tabela 55; Anexo D), representando apenas uma percentagem de 5% do total do casos descritos.

Quanto ao sexo e à idade dos casos, existe informação apenas relativamente a um caso (masculino, 9 anos).

Tabela 5

Caracterização dos casos com intervenções terapêuticas”

N.º de casos	Feminino	Masculino	Casos sem informação sobre sexo/idade
15	-	1(9 anos)	15

⁵ O cálculo da idade média considerou os anos de idade completos e os valores médios da idade foram arredondados por defeito. Neste cálculo foram apenas considerados os casos com perturbações de comportamento com a idade descrita nos artigos analisados.

6.3 Caracterização da categoria “Perturbações de comportamento”

Na categoria “Perturbações de comportamento” foram recolhidos 445 registos⁶ (Tabela 66; Anexo E - Registos na categoria “Perturbações de comportamento Anexo E), que seguidamente foram enquadrados nas 8 subcategorias definidas (Tabela 1).

Tabela 6

Caracterização das subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”

Subcategoria	N.º de registos	Feminino	Masculino	Idade média ⁷ (anos)	Registos sem informação sobre sexo/idade
Agressividade	9 (2%)	7 (8%)	2 (5%)	16	
Autismo	72 (16%)	14 (15%)	9 (24%)	8	49
Autoagressão	88 (20%)	26 (29%)	6 (16%)	11	56
Birras	38 (9%)	18 (20%)	7 (18%)	12	13
Estereotipias	46 (10%)	4 (4%)	3 (8%)	14	39
Hiperatividade/Défice de Atenção	89 (20%)	8 (9%)	5 (13%)	13	76
Hiperfagia	18 (4%)	7 (8%)	3 (8%)	10	8
Outras PC	85 (19%)	7 (8%)	3 (8%)	13	75
TOTAL	442	91 (20%)	38 (9%)	12	316 (71%)

⁶ Na recolha dos registos de perturbações de comportamento, foi considerado um registo por cada perturbação de comportamento descrita para cada um dos casos, pelo que cada caso pode estar relacionado com um ou mais registo de perturbações de comportamento.

⁷ O cálculo da idade média dos casos incluídos em cada categoria considerou os anos de idade completos (não foram tidos em conta os meses) e os valores médios da idade foram arredondados por defeito.

Da análise da informação recolhida, conclui-se que as subcategorias “Autoagressão” e “Hiperatividade/Défice de Atenção” são as que acolhem o maior número de registos, representando cada uma 20% dos registos totais. A subcategoria “Autismo”, tem reúne também uma percentagem relevante dos registos totais (16%).

No seu conjunto, estas 3 subcategorias representam mais de metade dos registos recolhidos (56%), sendo as mais representativas das perturbações de comportamento dos casos constantes dos artigos analisados.

Sobre as variáveis sexo e idade, não existe informação relativamente a 71% dos casos sobre os quais foram recolhidos os registos (Battaglia et al., 2008; Brazil et al., 2014; Radio et al., 2021), o que condiciona a análise dos resultados.

A subcategoria “Agressividade” é a única que tem essa informação completa – apesar de ser pouco expressiva relativamente ao total de registos (apenas 2%), pode constatar-se que existe uma clara superioridade numérica dos casos femininos caracterizados pelos comportamentos aqui incluídos. A idade média dos casos incluídos nesta categoria é de 16 anos.

Nas restantes subcategorias, ainda que com os condicionamentos referidos, os registos relativos ao sexo feminino são sempre superiores ao do sexo masculino, e a idade média dos casos é de 12 anos de idade.

6.4 Caracterização da categoria “Intervenções Terapêuticas”

A categoria “Intervenções terapêuticas” reúne um total de 15 registos, um para cada um dos 15 casos a que se referem, remetendo na totalidade para a intervenção terapêutica farmacológica (Nota. F: Feminino; M: Masculino)

Anexo F).

Desses 15 registos, 14 provêm do mesmo artigo (Brazil et al., 2014), que faz referência à intervenção de forma genérica (medicação), tal como ao mesmo objetivo da mesma (ajudar nos problemas de comportamento), não existindo, no entanto, informação sobre o sexo e idade dos casos em questão.

O outro registo, relativo a um caso masculino, com 9 anos de idade (Zagalo et al., 2012), refere a administração de medicação específica (metformina e topiramato), apesar de não indicar posologia ou outras indicações sobre a administração desta medicação, sendo descrita com o objetivo de intervenção no comportamento agressivo.

Em nenhum dos registos mencionados é referido o resultado esperado ou obtido da intervenção mencionada.

Capítulo 7. Discussão

Este trabalho teve como principal objetivo caracterizar o fenótipo comportamental dos indivíduos portadores de Monossomia 1p36, identificando as perturbações de comportamento associadas à síndrome descritas na literatura disponível, e também identificar as intervenções terapêuticas realizadas.

Partindo de um universo de 232 artigos, e em resultado da estratégia de pesquisa efetuada (descrita no ponto 5.1), foram analisados 31 artigos, os únicos que mencionam perturbações de comportamento (categoria “Perturbações de comportamento”). Entre estes, apenas 2 fazem referência a intervenções terapêuticas direcionadas a essas perturbações (categoria “Intervenções terapêuticas”).

Nos pontos seguintes discutem-se os resultados obtidos, por categoria.

7.1 Perturbações de comportamento

Análise dos registos incluídos na categoria “Perturbações de comportamento” mostra que o fenótipo comportamental da Monossomia 1p36 inclui perturbações de comportamento em 60% dos casos, superior aos 47% já mencionados na literatura (Battaglia et al., 2008).

Apesar da informação sobre o sexo e a idade estar disponível apenas para 43% dos indivíduos descritos com perturbações de comportamento, considerando os dados conhecidos, a maioria é são do sexo feminino e com uma idade média de 11 anos, facto possivelmente relacionado com a prevalência deste sexo nos portadores da síndrome (Battaglia et al., 2008; Heilstedt et al., 2003b; Slavotinek, Shaffer & Shapira, 1999; Rocha et al., 2016).

As perturbações de comportamento com maior prevalência incluem comportamentos associados a autoagressão, hiperatividade/défice de atenção e autismo, representando no conjunto mais de metade dos registos descritos na literatura.

Outras perturbações descritas, ainda que com menor prevalência, incluem estereotípias e birras. Uma percentagem residual de casos descritos apresenta sintomas de hiperfagia e agressividade.

No que se refere especificamente aos comportamentos de autoagressão, os resultados obtidos confirmam estudos anteriores, que consideram esta uma característica muito comum nos indivíduos com Monossomia 1p36 (Gajicka, Mackay & Shaffer, 2007; Shapira et al., 1997; Windpassinger et al., 2002).

Os comportamentos de autoagressão podem estar correlacionados com as manifestações clínicas mais comuns da síndrome, nomeadamente, o atraso de desenvolvimento psicomotor e perturbação do desenvolvimento intelectual, e associados a um grau mais profundo de incapacidade, tal como descrito nos casos descritos por Reish, Berry & Hirsch (1995).

De referir que, quando se verifica o diagnóstico dual de autismo e perturbação do desenvolvimento intelectual, situação que ocorre numa elevada percentagem de casos de Monossomia 1p36, está demonstrada uma tendência de agravamento dos comportamentos de autoagressão com a idade (Oubrahim & Combalbert, 2019).

As conclusões relativas à autoagressão e ao autismo são confirmadas pela Orphanet⁸, considerados comportamentos frequentes na Monossomia 1p36. Esta entidade considera também frequentes as estereotípias, mas nos resultados deste estudo têm uma representatividade inferior às outras categorias. No entanto, as estereotípias são reconhecidas como uma perturbação relevante, ainda que com características heterogéneas em várias síndromes genéticas (Moss et al., 2009).

No que se refere à agressividade, e apesar de existirem poucos registos nesta categoria, a sua observação está associada a ID, presente na maioria dos casos de Monossomia 1p36, e ao uso de psicotrópicos, cujo uso é frequente para controlo de problemas de comportamento em indivíduos com ID (Hill et al, 2014). Segundo Reish, Berry & Hirsch (1995), estes comportamentos, associados a casos com Monossomia 1p36, podem ainda estar relacionados com a institucionalização de pacientes com perturbação do desenvolvimento intelectual.

Finalmente, é importante referir que, as perturbações de comportamento mais internalizantes, como sejam as que envolvem sintomas relacionados com ansiedade e depressão, são de diagnóstico mais difícil nesta população, em especial devido à falta de competências de comunicação para uma descrição adequada dos sintomas (Davis, Saeed & Antonacci, 2008), e talvez por isso não tenham sido encontrados registos sobre estas.

7.2 Intervenções terapêuticas

Da análise efetuada, conclui-se que as referências na literatura a intervenções terapêuticas direcionadas a perturbações de comportamento nos casos de Monossomia 1p36 são escassas, referentes a um número reduzido de casos, e sem informações que permitam aferir a sua efetividade. As duas intervenções terapêuticas identificadas são farmacológicas, dirigidas a apenas 15 casos, e apesar de ser mencionado como objetivo o tratamento de problemas de comportamento, apenas uma delas especifica o comportamento agressivo como alvo. Também apenas uma destas intervenções identifica a medicação administrada (metformina e topiramato), apesar de não ser mencionada a posologia adotada nem outras indicações sobre a sua administração.

Além disso, em nenhum dos registos recolhidos foram descritos nem resultados obtidos/esperados nem efeitos colaterais.

Apesar da evidência disponível na literatura sobre a efetividade de várias intervenções não farmacológicas nas perturbações de comportamento (ponto 3.2), e de estas serem consideradas preferenciais pelos profissionais de saúde, que recomendam a sua manutenção mesmo que se adotem as farmacológicas (Unwin & Deb, 2008), não foram reportadas intervenções deste tipo em nenhum dos artigos analisados.

Não obstante, alguns estudos sobre esta síndrome mencionam a importância de uma abordagem multidisciplinar para gestão dos inúmeros desafios que se colocam à gestão da síndrome (Bello & Rodríguez-Moreno, 2016; Zagalo et al., 2012).

⁸Vêr em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_HPOTerms.php?lng=EN&data_id=1738&Typ=Pat&diseaseType=Pat&from=rightMenu (Consultado em 2022-01-31).

Também é recomendada por alguns autores a referenciação para intervenção precoce (Battaglia et al., 2008; Seo et al., 2016), sendo esta abordagem determinante para evitar que perturbações de comportamento evoluam para ações que podem colocar a vida em risco quando os indivíduos crescem fisicamente e entram na fase da adolescência e na vida adulta (Grey & Hastings, 2005),

No entanto, nos estudos publicados sobre Monossomia 1p36 as intervenções terapêuticas referidas são essencialmente orientadas para manifestações clínicas da síndrome: fisioterapia para maximizar as competências motoras (Battaglia et al., 2008; Brazil et al., 2014; Hussen et al., 2020; Shimojima et al., 2009), terapia da fala para potenciar a comunicação (Seo et al., 2020; Villaroel et al., 2011) e terapia ocupacional para o atraso motor (Seo et al., 2020).

No que respeita à intervenção psicológica nas perturbações de comportamento, também não se encontra descrita em nenhum dos artigos analisados, sendo, no entanto recomendada para os portadores de Monossomia 1p36 por Bello & Rodríguez-Moreno (2016).

7.3 Limitações

A principal limitação deste trabalho resultou do estudo do comportamento dos indivíduos com Monossomia 1p36 estar descrito num número escasso de artigos científicos.

Relativamente às intervenções terapêuticas especificamente direcionadas às perturbações de comportamento, os trabalhos publicados são ainda em menor número (apenas 2), o que tornou a análise deste campo muito restrita.

Além disso, apesar de indicarem a presença de perturbações de comportamento, alguns estudos não discriminam nem o tipo de perturbação de comportamento, nem o sexo e idade dos indivíduos afetados por estas, mencionando os dados de forma global – incluindo o estudo que reúne o maior número de casos e maior número de casos com perturbações de comportamento (Battaglia et al., 2008).

Outra questão que se coloca é a inexistência de menções à avaliação formal do comportamento ou das perturbações, o que permitiria uma categorização mais assertiva dos resultados e traçar um perfil psicológico sistemático, por comparação do nível de comportamento desajustado ou mal adaptativo com valores normativos.

No entanto, e apesar de ser sugerida para a gestão da síndrome a avaliação de desenvolvimento continuada (Battaglia et al., 2008; Seo et al., 2016) e até o uso de baterias de testes neuropsicológicos e de comportamento (Flint, 1998), apenas um dos estudos analisados refere a avaliação formal das perturbações do comportamento, através do teste *Aberrant Behavior Checklist* (ABC), utilizado em populações de crianças com atraso de desenvolvimento (Lennon et al., 2006).

Outra limitação do trabalho deriva dos estudos incluídos se referirem em simultâneo a indivíduos com deleções puras e não puras. Este condicionalismo não permite distinguir as características comportamentais resultantes da Monossomia 1p36 das alterações resultantes dos restantes rearranjos, tal como acontece noutros estudos sobre realizados sobre manifestações clínicas (Gajecka, Mackay & Shaffer, 2007).

Resta referir que não foi analisada neste estudo a correlação entre o genótipo e o fenótipo comportamental, informação pertinente para o estabelecimento de prognósticos mais exatos, e o desenvolvimento de planos de intervenção individualizados mais adequados a cada indivíduo portador

da síndrome. No entanto, alguns autores afirmam que essa correlação é difícil de estabelecer uma vez que fenótipos similares correspondem a deleções de tamanhos díspares (Rosenfeld et al., 2010).

Os condicionamentos apresentados, relativos ao acesso à informação, com um peso importante no conjunto dos casos estudados, poderão ter enviesado os resultados obtidos e/ou ocultado dados importantes para a análise comportamental.

De acordo com Waite et al. (2014), a falta de ênfase colocada no estudo das perturbações de comportamento nos indivíduos com ID pode resultar de estas serem entendidas como comportamentos aprendidos e mantidos por reforços positivos no contexto. Estes autores sublinham que, no entanto, o conhecimento do fenótipo comportamental de síndromes genéticas associados a incapacidade intelectual pode ajudar a compreender como o indivíduo interage com o seu contexto e como se poderá ajustar esse contexto para se adequar às suas necessidades.

CONCLUSÃO

As perturbações de comportamento são uma característica importante do fenótipo comportamental da Monossomia 1p36, considerando que afetam mais de metade dos indivíduos portadores da síndrome, sendo os comportamentos associados ao autismo, autoagressão e hiperatividade/défice de atenção as perturbações de comportamento mais prevalentes.

Contudo, os resultados aqui apresentados revelam que este tema não tem merecido muita atenção na literatura publicada, nem na descrição dos casos com perturbações de comportamento, nem na descrição das intervenções terapêuticas propostas/realizadas direcionadas para o seu tratamento.

No que se refere a intervenções farmacológicas, foram obtidos dados específicos apenas relativamente a uma intervenção farmacológica (metformina e topiramato), administrada a um caso do sexo masculino com 9 anos, direcionada ao comportamento agressivo. No entanto, mesmo relativamente a este registo, não existe descrição sobre a administração efetuada, o período de intervenção, o resultado esperado/obtido da intervenção ou os efeitos colaterais da mesma.

Conclui-se que, apesar da crescente preocupação com a aplicação de práticas baseadas na evidência, continua a existir uma grande disparidade entre a investigação e a prática (Schalock, Verdugo & Gomez, 2011).

De facto, face à evidência disponível acerca de intervenções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, e considerando a elevada prevalência de perturbações de comportamento em Monossomia 1p36, o maior desafio no estudo dos fenótipos comportamentais é a translação dos resultados dos estudos de observação e experimentais para a prática clínica (Adams, Heussler & Gray, 2018).

IMPLICAÇÕES

Este trabalho revelou-se importante na medida em que permitiu melhor caracterizar o fenótipo comportamental da Monossomia 1p36, que abrange um conjunto de perturbações de comportamento com elevada prevalência, algumas com tendência a agravar-se ao longo da vida.

Revelou ainda que as intervenções terapêuticas direcionadas às perturbações de comportamento descritas na literatura são apenas do tipo farmacológicas, direcionadas a um número de casos não representativo, não se encontrando documentada a eficácia nem a efetividade da sua administração.

Face a estes resultados, estudos futuros deverão focar-se no desenvolvimento e avaliação de modelos de intervenção dirigidos às perturbações de comportamento e na descrição de intervenções terapêuticas, com o objetivo de avaliação da sua eficácia e pertinência de aplicação nos indivíduos portadores de Monossomia 1p36.

Importa ainda aprofundar os estudos existentes, acrescentando informação sobre variáveis como sexo, idade e distinção entre deleções puras e não puras, e incluir na investigação resultados da avaliação formal das perturbações de comportamento, permitindo uma melhor compreensão e análise das conclusões apresentadas.

No que se refere a intervenções terapêuticas, ainda que a importância da intervenção na dimensão do comportamento seja negligenciada nos estudos analisados, apesar da elevada prevalência de perturbações de comportamento nos portadores de Monossomia 1p36, uma intervenção adequada e atempada será fundamental para um prognóstico mais favorável.

Existem atualmente bases científicas que sustentam o uso de intervenções preventivas relativamente às perturbações de comportamento, que permitam o desenvolvimento adequado de competências e contextos que facilitem o desenvolvimento do indivíduo, e que incluem fatores de proteção familiares, competências de comunicação, competências sociais e funcionais (Kennedy & Richman, 2019).

Relativamente a intervenções farmacológicas, e considerando que duas importantes manifestações clínicas da síndrome, a epilepsia (Battaglia et al., 2008, Heilstedt et al., 2001, Kurosawa et al., 2005; Greco et al., 2018) e a cardiopatia (Battaglia et al., 2008) são controladas por medicação, os estudos a desenvolver deverão de avaliar os potenciais efeitos de possíveis interações medicamentosas.

Deverão ainda ser efetuados estudos que permitam efetuar recomendações relativas a intervenções não farmacológicas, uma vez que estas devem ter primazia sobre as farmacológicas (Kallumkal, Jacob & Edwards, 2021), específicas quanto à metodologia de intervenção e as áreas de atuação dos técnicos a envolver.

Tal como advogado por Murakoshi et al. (2016), a elaboração de um prognóstico mais preciso exigiria também um seguimento dos casos a longo prazo, até à idade adulta, dados estes que proporcionariam ainda informação para classes etárias específicas (por exemplo, infância, adolescência, adultos).

Uma vez que a ID e perturbação do desenvolvimento intelectual são manifestações clínicas comuns à maioria dos casos de Monossomia 1p36, seria também interessante a realização de estudos comparativos sobre as perturbações de comportamento com base na avaliação do grau de atraso de desenvolvimento psicomotor, quociente intelectual, competências de comunicação comportamento e o contexto em que os indivíduos vivem (com a família vs. institucionalização).

Finalmente, sendo a participação em grupos de apoio considerada uma estratégia importante para os pais lidarem com as crianças portadoras de Monossomia 1p36 (Battaglia et al., 2008), seria pertinente

conhecer o número de pais que tem acesso a esses grupos e a avaliação do seu impacto na gestão dos comportamentos disruptivos e na qualidade de vida quer dos portadores de Monossomia 1p36, quer dos seus cuidadores.

Concluindo, os resultados apresentados por este estudo evidenciam que as perturbações do comportamento são uma componente importante do fenótipo da síndrome em estudo, devendo ser objeto da atenção dos investigadores, apostando no envolvimento destes com clínicos, terapeutas, doentes e cuidadores numa estratégia de cocriação de soluções inovadoras de cuidados de saúde, que potencie a melhoria da qualidade de vida dos portadores de Monossomia 1p36.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbeduto, L., Thurman, A. J., Bullard, L., Nelson, S., & McDuffie, A. (2019). Genetic syndromes associated with intellectual disabilities. In: Armstrong C., Morrow L. (Eds.), *Handbook of medical neuropsychology* (pp. 263-299). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14895-9_13
- Adams, D.; Heussler, H.; Gray, K. M. (2018). Behavioural phenotypes: Working towards translational research through research partnerships. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(8), 661–663. <https://doi.org/10.1111/jir.12513>
- Anderson, M., Elliott, E. J., & Zurynski, Y. A. (2013). Australian families living with rare disease: Experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-22>
- Allen, A.A., Schlosser, R.W., Brock, K.L., Shane, H.C. (2017). The effectiveness of aided augmented input techniques for persons with developmental disabilities: A systematic review. *AAC: Augmentative and Alternative Communication* 33(3), 149–159. <https://doi.org/10.1080/07434618.2017.1338752>
- American Psychiatric Association (2014). DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (5ª ed.). Lisboa: Climepsi Editores. ISBN-13: 978-0890425558
- Amoako, A. N., & Hare, D. J. (2019). Non-medical interventions for individuals with Rett syndrome: A systematic review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 33 (5), 808-827. <https://doi.org/10.1111/jar.12694>
- Angulo, M. A., Butler, M. G., & Cataletto, M. E. (2015). Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of endocrinological investigation*, 38(12), 1249-1263. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>
- Arron, K., Oliver, C., Moss, J., Berg, K., & Burbidge, C. (2011). The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2), 109-120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01337.x>
- Bahi-Buisson, N., Gutterrez-Delicado, E., Soufflet, C., Rio, M., Cormier Daire, V., Lacombe, D., & Afenjar, A. (2008). Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia*, 49(3), 509-515. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01424.x>
- Ballif, B. C., Sulpizio, S. G., Lloyd, R. M., Minier, S. L., Theisen, A., Bejjani, B. A., & Shaffer, L. G. (2007). The clinical utility of enhanced subtelomeric coverage in array CGH. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(16), 1850-1857. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31842>
- Barbi, G., Kennerknecht, I., & Klett, C. (1992). Reciprocal translocation t(1;15)(p36.2;p11.2): Confirmation of a suggestive cytogenetic diagnosis by in situ hybridization and clinical case report on resulting monosomy (1p). *American Journal of Medical Genetics*, 43(4), 722–725. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430414>
- Battaglia, A. (2005). Del 1p36 syndrome: A newly emerging clinical entity. *Brain and Development*, 27(5), 358-361. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.03.011>
- Battaglia, A., Hoyme, H. E., Dallapiccola, B., Zackai, E., Hudgins, L., McDonald-McGinn, D., Bahi-Buisson, N., Romano, C., Williams, C., Brailey, L., Zuberi, S. M., & Carey, J. (2008). Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: A recognizable phenotype and common

- cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*, 121(2), 404-410. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0929>
- Bavisetty, S., Grody, W. W., & Yazdani, S. (2013). Emergence of pediatric rare diseases: Review of present policies and opportunities for improvement. *Rare Diseases*, 1(1), e23579. <http://dx.doi.org/10.4161/rdis.23579>
- Beavers, G. A., Iwata, B. A., & Lerman, D. C. (2013). Thirty years of research on the functional analysis of problem behavior. *Journal of applied behavior analysis*, 46(1), 1-21. <https://doi.org/10.1002/jaba.30>
- Bello, S., & Rodríguez-Moreno, A. (2016). Una revisión actualizada del síndrome de deleción (monosomía) 1p36. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(5), 411-421. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.004>
- Blennow, E., Bui, T. H., Wallin, A., & Kogner, P. (1996). Monosomy 1p36.31–33→pter due to a paternal reciprocal translocation: Prognostic significance of FISH analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 65(1), 60-67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19961002\)65:1<60::AID-AJMG10>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19961002)65:1<60::AID-AJMG10>3.0.CO;2-P)
- Brandt, J. S., Cruz Ithier, M. A., Rosen, T., & Ashkinadze, E. (2019). Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenatal diagnosis*, 39(2), 81-87. <https://doi.org/10.1002/PC.5402>
- Brazil, A., Stanford, K., Smolarek, T., & Hopkin, R. (2014). Delineating the phenotype of 1p36 deletion in adolescents and adults. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(10), 2496-2503. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36657>
- Bruinsma, E., van den Hoofdakker, B. J., Groenman, A. P., Hoekstra, P. J., De Kuijper, G. M., Klaver, M., & De Bildt, A. A. (2020). Non-pharmacological interventions for challenging behaviours of adults with intellectual disabilities: A meta-analysis. *Journal of Intellectual Disability Research*, 64(8), 561-578. <https://doi.org/10.1111/jir.12736>
- Buchanan, C. B., Stallworth, J. L., Scott, A. E., Glaze, D. G., Lane, J. B., Skinner, S. A., Tierney, A., Percy, A., Jeffrey, N., & Kaufmann, W. E. (2019). Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study. *Brain and Development*, 41(2), 123-134. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.08.008>
- Carr, J. E., Severtson, J. M., & Lepper, T. L. (2009). Noncontingent reinforcement is an empirically supported treatment for problem behavior exhibited by individuals with developmental disabilities. *Research in developmental disabilities*, 30(1), 44-57. <https://10.1016/j.ridd.2008.03.002>
- Cooper, S. A., Smiley, E., Morrison, J., Williamson, A., & Allan, L. (2007). Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: Prevalence and associated factors. *The British journal of psychiatry*, 190(1), 27-35. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.022483>
- D'Angelo, C. S., Da Paz, J. A., Kim, C. A., Bertola, D. R., Castro, C. I., Varela, M. C., & Koiffmann, C. P. (2006). Prader-Willi-like phenotype: Investigation of 1p36 deletion in 41 patients with delayed psychomotor development, hypotonia, obesity and/or hyperphagia, learning disabilities and

- behavioral problems. *European Journal of Medical Genetics*, 49(6), 451-460. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2006.02.001>
- D'Angelo, C. S., Kohl, I., Varela, M. C., de Castro, C. I., Kim, C. A., Bertola, D. R., ... & Koiffmann, C. P. (2010). Extending the phenotype of monosomy 1p36 syndrome and mapping of a critical region for obesity and hyperphagia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(1), 102-110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33160>
- Davies, L., & Oliver, C. (2013). The age related prevalence of aggression and self-injury in persons with an intellectual disability: A review. *Research in Developmental Disabilities*, 34(2), 764–775. <https://10.1016/j.ridd.2012.10.004>
- Davis, E., Saeed, S. A., & Antonacci, D. J. (2008). Anxiety disorders in persons with developmental disabilities: Empirically informed diagnosis and treatment. *Psychiatric Quarterly*, 79(3), 249-263. <https://doi.org/10.1007/s11126-008-9081-3>
- Deb, S., Chaplin, R., Sohanpal, S., Unwin, G., Soni, R., & Lenotre, L. (2008). The effectiveness of mood stabilizers and antiepileptic medication for the management of behaviour problems in adults with intellectual disability: A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(2), 107-113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00965.x>
- De Leon, J., Greenlee, B., Barber, J., Sabaawi, M., & Singh, N. N. (2009). Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 30(4), 613-669. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.10.010>
- De Wein, M., & Miller, L. K. (2009). The Teaching-Family Model. *Journal of Positive Behavior Interventions*, 11(4), 235–251. <https://10.1177/1098300709332344>
- Dharsai, S., Wong-Rieger, D., Harold, M., & Terry, S. (2017). Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0>
- Di Donato, N., Klink, B., Hahn, G., Schrock, E., & Hackmann, K. (2014). Interstitial deletion 1p36. 32 in two brothers with a distinct phenotype—overgrowth, macrocephaly and nearly normal intellectual function. *European Journal of Medical Genetics*, 57(9), 494-497. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.05.004>
- Dion, J., Paquette, G., Tremblay, K. N., Collin-Vezina, D., & Chabot, M. (2018). Child maltreatment among children with intellectual disability in the Canadian incidence study. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 123(2), 176–188. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-123.2.176>
- Direção-Geral da Saúde. (2008). *Programa Nacional para Doenças Raras*. <https://www.dgs.pt/areas-em-destaque/plano-nacional-de-saude/programas-nacionais/programa-nacional-para-doencas-raras.aspx>
- Domaradzki, J., & Walkowiak, D. (2021). Knowledge and attitudes of future healthcare professionals towards rare diseases. *Frontiers in Genetics*, 12, 860. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.639610>

- Dykens, E. M., & Hodapp, R. M. (2007). Three steps toward improving the measurement of behavior in behavioral phenotype research. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16(3), 617-630. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.02.001>
- Eugster, E. A., Berry, S. A., & Hirsch, B. (1997). Mosaicism for deletion 1p36.33 in a patient with obesity and hyperphagia. *American Journal of Medical Genetics*, 70(4), 409-412. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970627\)70:4<409::AID-AJMG14>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19970627)70:4<409::AID-AJMG14>3.0.CO;2-L)
- Fahmie, T. A., Iwata, B. A., & Mead, S. C. (2016). Within-subject analysis of a prevention strategy for problem behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 49(4), 915-926. <https://doi.org/10.1002/jaba.343>
- Ferreira, C. R. (2019). The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics Part A*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
- Finelli, P., Giardino, D., Russo, S., Gottardi, G., Cogliati, F., Grugni, G., & Larizza, L. (2001). Refined FISH characterization of a de novo 1p22-p36.2 paracentric inversion and associated 1p21-22 deletion in a patient with signs of 1p36 microdeletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 99(4), 308–313. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1181>
- Fink, A. (2019). *Conducting research literature reviews: From the internet to paper* (5th ed.). Sage publications. ISBN: 9781544318462
- Flint, J. (1998). Behavioral phenotypes: Conceptual and methodological issues. *American Journal of Medical Genetics*, 81(3), 235–240. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980508\)81:3<235::AID-AJMG6>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980508)81:3<235::AID-AJMG6>3.0.CO;2-V)
- Franco, P. (2013). Orphan drugs: The regulatory environment. *Drug Discovery Today*, 18(3-4), 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.08.009>
- Fregeau, B., Kim, B. J., Hernández-García, A., Jordan, V. K., Cho, M. T., Schnur, R. E., Monaghan, K., Juusola, J., Rosenfeld, J., Bhoj, E., Zackai, E., Scharow, S., Baranano, K., Bosh, D., Vries, B., Lindstrom, K., Schoroeder, A., James, P., ... Sherr, E. H. (2016). De novo mutations of RERE cause a genetic syndrome with features that overlap those associated with proximal 1p36 deletions. *The American Journal of Human Genetics*, 98(5), 963-970. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.002>
- Gajecka, M., Mackay, K. L., & Shaffer, L. G. (2007). Monosomy 1p36 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 145(4), 346-356. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30154>
- Giannikou, K., Fryssira, H., Oikonomakis, V., Symou, A., Kosma, K., Tzetis, M., Kitsiou-Tzeli, S., & Kanavakis, E. (2012). Further delineation of novel 1p36 rearrangements by array-CGH analysis: Narrowing the breakpoints and clarifying the “extended” phenotype. *Gene*, 506(2), 360-368. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.060>
- Giraudeau, F., Taine, L., Biancalana, V., Delobel, B., Journal, H., Missirian, C., Lacombe, D., Bonneau, D., Parent, P., Aubert, D., Hauck, Y., Croquette, M. F., Toutain, A., Mattei, M. G., Loiseau, H., David, A. & Vergnaud, G. (2001). Use of a set of highly polymorphic minisatellite probes for the identification of cryptic 1p36.3 deletions in a large collection of patients with idiopathic mental retardation. *Journal of Medical Genetics*, 38(2), 121-125. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.38.2.121>

- Giraudeau, F., Aubert, D., Young, I., Horsley, S., Knight, S., Kearney, L., Vergnaud, G., & Flint, J. (1997). Molecular-cytogenetic detection of a deletion of 1p36. 3. *Journal of medical genetics*, 34(4), 314-317. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.34.4.314>
- Goetzinger, K. R., Shanks, A. L., Odibo, A. O., Macones, G. A., & Cahill, A. G. (2017). Advanced maternal age and the risk of major congenital anomalies. *American journal of perinatology*, 7(03), 217-222. <http://doi.org/10.1055/s-0036-1585410>
- Greco, M., Ferrara, P., Farello, G., Striano, P., & Verrotti, A. (2018). Electroclinical features of epilepsy associated with 1p36 deletion syndrome: A review. *Epilepsy Research*, 139, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.016>
- Gregori, E., Rispoli, M., Gerow, S., & Lory, C. (2018). Treatment of self-injurious behavior in adults with intellectual and developmental disabilities: A systematic review. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 30(1), 111-139. <https://doi.org/10.1007/s10882-017-9568-7>
- Grey, I. M., & Hastings, R. P. (2005). Evidence-based practices in intellectual disability and behaviour disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(5), 469–475. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000179482.54767.cf>
- Griffiths, T., Bloch, S., Price, K., & Clarke, M. (2019). Alternative and Augmentative Communication. In Cowan, D. & Najafi, L. (Eds), *Handbook of Electronic Assistive Technology*, 181–213. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812487-1.00007-7>
- Groft, S. C., & Paz, M. P. (2017). Rare diseases: Joining mainstream research and treatment based on reliable epidemiological data. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*, 3-21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_1
- Gustafsson, C., Öjehagen, A., Hansson, L., Sandlund, M., Nyström, M., Glad, J., Cruce, g., Jonsson, A., & Fredriksson, M. (2009). Effects of psychosocial interventions for people with intellectual disabilities and mental health problems: A survey of systematic reviews. *Research on social work practice*, 19(3), 281-290. <https://doi.org/10.1177/1049731508329403>
- Haimi, M., Lancu, T. C., Shaffer, L. G., & Lerner, A. (2011). Severe lysosomal storage disease of liver in del (1)(p36): A new presentation. *European Journal of Medical Genetics*, 54(3), 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.11.012>
- Hain, M., Leversha, M., Campbell, N.; Daniel, A., Barr, P., Rogers, J. (1980). The ascertainment and implications of an unbalanced translocation in the neonate. Familial 1:15 translocation. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 16(3), 196-200. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1980.tb01296.x>
- Harvey, S. T., Boer, D., Meyer, L. H., & Evans, I. M. (2009). UPCating a meta-analysis of intervention research with challenging behaviour: Treatment validity and standards of practice. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 34(1), 67-80. <https://doi.org/10.1080/13668250802690922>
- Hassiotis, A., Parkes, C., Jones, L., Fitzgerald, B., & Romeo, R. (2008). Individual characteristics and service expenditure on challenging behaviour for adults with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 21(5), 438-445. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2007.00413.x>

- Heilstedt, H. A., Burgess, D. L., Anderson, A. E., Chedrawi, A., Tharp, B., Lee, O., Kashork, C. D., Starkey, D.E., Wu, Y., Noebels, J.L, Shaffer, L.G., & Shapira, S. K. (2001). Loss of the potassium channel β -subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia*, 42(9), 1103-1111. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.08801.x>
- Heilstedt, H. A., Ballif, B. C., Howard, L. A., Kashork, C. D., & Shaffer, L. G. (2003a). Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clinical genetics*, 64(4), 310-316. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00126.x>
- Heilstedt, H. A., Ballif, B. C., Howard, L. A., Lewis, R. A., Stal, S., Kashork, C. D., ... & Shaffer, L. G. (2003b). Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1200-1212. <https://doi.org/10.1086/375179>
- Heyvaert M., Meas B. & Onghena P. (2010) A meta-analysis of intervention effects on challenging behaviour among persons with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research* 54(7), 634–649. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01291.x>
- Hill, A. P., Zuckerman, K. E., Hagen, A. D., Kriz, D. J., Duvall, S. W., Van Santen, J., Nigg, J., Fair, D., & Fombonne, E. (2014). Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(9), 1121-1133. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.05.006>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). *The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses*. *Cognitive Therapy and Research*, 36(5), 427–440. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
- Holden, B., & Gitlesen, J. P. (2004). Psychotropic medication in adults with mental retardation: prevalence, and prescription practices. *Research in developmental disabilities*, 25(6), 509-521. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.03.004>
- Huisman, S., Mulder, P., Kuijk, J., Kerstholt, M., van Eeghen, A., Leenders, A., Balkom, I., Oliver, C., Peening, S., Hennekam, R. (2018). Self-injurious behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.027>
- Hussen, D. F., Kamel, A. K., Mekkawy, M. K., Ashaat, E. A., & El Ruby, M. O. (2020). Phenotypic and Molecular Cytogenetic Analysis of a Case of Monosomy 1p36 Syndrome due to Unbalanced Translocation. *Molecular Syndromology*, 11(5-6), 284-295. <https://doi.org/10.1159/000510428>
- Jordan, V. K., Fregeau, B., Ge, X., Giordano, J., Wapner, R. J., Balci, T. B., Carter, M. T., Bernat, J. A., Moccia, A. N., Srivastava, A., Martin, D. M., Bielas, S. L., Pappas, J., Svoboda, M. D., Rio, M., Boddart, N., Cantagrel, V., Lewis, A. M., Scaglia, F., Undiagnosed Diseases Network, ... & Scott, D. A. (2018). Genotype–phenotype correlations in individuals with pathogenic RERE variants. *Human Mutation*, 39(5), 666-675. <https://doi.org/10.1002/humu.23400>
- Joosten, A. V., Bundy, A. C., & Einfeld, S. L. (2008). Intrinsic and Extrinsic Motivation for Stereotypic and Repetitive Behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(3), 521–531. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0654-7>

- Kallumkal, G. H., Jacob, R., & Edwards, L. (2021). Etiology and management of behavioral disorder in adults with intellectual and developmental disabilities. *Cureus*, 13(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.14221>
- Karunakaran, S., Menon, R. N., Nair, S. S., Santhakumar, S., Nair, M., & Sundaram, S. (2020). Clinical and Genetic Profile of Autism Spectrum Disorder–Epilepsy (ASD-E) Phenotype: Two Sides of the Same Coin!. *Clinical EEG and Neuroscience*, 51(6), 390-398. <https://doi.org/10.1177/1550059420909673>
- Kildahl, A. N., Helverschou, S. B., Bakken, T. L., & Oddli, H. W. (2020). 'If we do not look for it, we do not see it': Clinicians' experiences and understanding of identifying post-traumatic stress disorder in adults with autism and intellectual disability. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 33(5), 1119–1132. <https://doi.org/10.1111/jar.12734>
- Kennedy, C. H., & Richman, D. M. (2019). Preventing Challenging Behaviors in People with Neurodevelopmental Disabilities. *Current Developmental Disorders Reports*, 6(4), 188-194. <https://doi.org/10.1007/s40474-019-00177-7>
- Kepler-Noreuil, K., Carroll, A., Finley, W., Rutledge, S. (1995). Chromosome 1p terminal deletion: Report of new findings and confirmation of two characteristic phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 32(8), 619-622. <https://doi.org/10.1136/jmg.32.8.619>
- Kerr, M., Gil-Nagel, A., Glynn, M., Mula, M., Thompson, R., & Zuberi, S. M. (2013). Treatment of behavioral problems in intellectually disabled adult patients with epilepsy. *Epilepsia*, 54, 34-40. <https://doi.org/10.1111/epi.12103>
- Knight-Jones, E., Knight, S., Heussler, H., Regan, R., Flint, J., & Martin, K. (2000). Neurodevelopmental profile of a new dysmorphic syndrome associated with submicroscopic partial deletion of 1p36.3. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42(3), 201-206. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00071.x>
- Kurosawa, K., Kawame, H., Okamoto, N., Ochiai, Y., Akatsuka, A., Kobayashi, M., ... & Kawawaki, H. (2005). Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. *Brain and Development*, 27(5), 378-382. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.02.004>
- Kvarnung, M., & Nordgren, A. (2017). Intellectual disability & rare disorders: a diagnostic challenge. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*, 39-54. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_3
- Lahortiga, I., Vazquez, I., Belloni, E., Roman, J. P., Gasparini, P., Novo, F. J., ... & Odero, M. D. (2005). FISH analysis of hematological neoplasias with 1p36 rearrangements allows the definition of a cluster of 2.5 Mb included in the minimal region deleted in 1p36 deletion syndrome. *Human Genetics*, 116(6), 476-485. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1268-1>
- Lakhan, R., & Kishore, M. T. (2018). Behaviour Problems in Children with Intellectual Disabilities in a Resource-Poor Setting in India–Part 1: Association with Age, Sex, Severity of Intellectual Disabilities and IQ. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31(1), 43-50. <https://doi.org/10.1111/jar.12278>

- LaVigna, G. W., & Willis, T. J. (2012). The efficacy of positive behavioural support with the most challenging behaviour: The evidence and its implications. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 37(3), 185-195. <https://doi.org/10.3109/13668250.2012.696597>
- Lennon, P. A., Cooper, M. L., Curtis, M. A., Lim, C., Ou, Z., Patel, A., ... & Bacino, C. A. (2006). Array-based comparative genomic hybridization facilitates identification of breakpoints of a novel der (1)t(1;18)(p36.3;q23)dn in a child presenting with mental retardation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(11), 1156-1163. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31243>
- Levy, Y., & Ellis, T. J. (2006). A systems approach to conduct an effective literature review in support of information systems research. *Informing Science*, 9, 181-212. <https://doi.org/10.28945/479>
- Lewis, R. (2003). *Human Genetics: Concepts and applications* (12th edition). McGraw-Hill Higher Education. ISBN: 1259700933/9781259700934
- Lim, J., Greenspoon, D., Hunt, A., & McAdam, L. (2020). Rehabilitation interventions in Rett syndrome: a scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(8), 906-916. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14565>
- Lloyd, B. P., & Kennedy, C. H. (2014). Assessment and Treatment of Challenging Behaviour for Individuals with Intellectual Disability: A Research Review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 27(3), 187–199. <https://doi.org/10.1111/jar.12089>
- Lowe, K., Allen, D., Jones, E., Brophy, S., Moore, K., & James, W. (2007). Challenging behaviours: Prevalence and topographies. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(8), 625–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2006.00948.x>
- Lowe, K., & Zimelman, K., (2002). Behavioural approaches to the management of children with behavioural phenotypes of genetic syndromes. In O'Brien, G. (Ed.), *Behavioural phenotypes in clinical practice* (pp. 104-). Mac Keith Press. ISBN 1898691271
- Luczynski, K. C., & Hanley, G. P. (2013). Prevention of problem behavior by teaching functional communication and self-control skills to preschoolers. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 46(2), 355-368. <https://doi.org/10.1002/jaba.44>
- Lunsky, Y., Khuu, W., Tadrous, M., Vigod, S., Cobigo, V., & Gomes, T. (2018). Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(6), 361-369. <https://doi.org/10.1177/0706743717727240>
- MacDonald, A., & McGill, P. (2013). Outcomes of Staff Training in Positive Behaviour Support: A Systematic Review. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 25(1), 17–33. <https://doi.org/10.1007/s10882-012-9327-8>
- Maldonado, Y. A., Nizet, V., Klein, J. O., Remington, J. S., & Wilson, C. B. (2011). Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (pp.3-25). Elsevier. ISBN: 9780323340960
- Mason-Roberts, S., Bradley, A., Karatzias, T., Brown, M., Paterson, D., Walley, R., Truesdale, M., Taggart, L., & Sirisena, C. (2018). Multiple traumatisation and subsequent psychopathology in people with intellectual disabilities and DSM-5 PTSD: A preliminary study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/jir.12505>

- Matson, J. L., & Neal, D. (2009). Psychotropic medication use for challenging behaviors in persons with intellectual disabilities: An overview. *Research in Developmental Disabilities, 30*(3), 572-586. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.08.007>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of internal medicine, 151*(4), 264-269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Morris, J. K., Springett, A. L., Greenlees, R., Loane, M., Addor, M. C., Arriola, L., Barisic, I., Bergman, J. E., Csaky-Szunyogh, M., Dias, C., Draper, E. S., Garne, E., Gatt, M., Khoshnood, B., Klungsoyr, K., Lynch, C., McDonnell, R., Nelen, V., Neville, A. J., O'Mahony, M., ... & Dolk, H. (2018). Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PloS one, 13*(4), e0194986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>
- Moss, J., Oliver, C., Arron, K., Burbidge, C., & Berg, K. (2009). The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 39*(4), 572-588. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0655-6>
- Murakoshi, M., Takasawa, K., Nishioka, M., Asakawa, M., Kashimada, K., Yoshimoto, T., ... & Shimohira, M. (2017). Abdominal paraganglioma in a young woman with 1p36 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A, 173*(2), 495-500. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38020>
- Nicoll, M., Beail, N., & Saxon, D. (2013). Cognitive behavioural treatment for anger in adults with intellectual disabilities: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 26*(1), 47-62. <https://doi.org/10.1111/jar.12013>
- Nicoll, M., Beail, N., & Saxon, D. (2012). Cognitive Behavioural Treatment for Anger in Adults with Intellectual Disabilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 26*(1), 47-62. <https://doi.org/10.1111/jar.12013>
- Nieuwenhuijsen, M. J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D., & Vrijheid, M. (2013). Environmental risk factors of pregnancy outcomes: A summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environmental health, 12*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-6>
- Nixon, M., Thomas, S. D. M., Daffern, M., & Ogloff, J. R. P. (2017). Estimating the risk of crime and victimisation in people with intellectual disability: A data-linkage study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 52*(5), 617-626. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1371-3>
- Nolting, L. A., Brasch-Andersen, C., Cox, H., Kanani, F., Parker, M., Fry, A. E., Loddo, S., Novelli, A., Dentici, M. L., Joss, S., Jorgensen, J. P., & Fagerberg, C. R. (2020). A new 1p36.13-1p36.12 microdeletion syndrome characterized by learning disability, behavioral abnormalities, and ptosis. *Clinical Genetics, 97*(6), 927-932. <https://doi.org/10.1111/cge.13739>
- Nutt, S., & Limb, L. (2011). Survey of patients' and families' experiences of rare diseases reinforces calls for a rare disease strategy. *Social Care and Neurodisability, 2*(4), 195-99. <https://doi.org/10.1108/2042091111188443>
- O'Dwyer, C., McCallion, P., Henman, M., McCarron, M., O'Leary, E., Burke, E., ... & O'Dwyer, M. (2019). Prevalence and patterns of antipsychotic use and their associations with mental health and

- problem behaviours among older adults with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 32(4), 981-993. <https://doi.org/10.1111/jar.12591>
- Õiglane-Shlik, E., Puusepp, S., Talvik, I., Vaher, U., Rein, R., Tammur, P., Reimandade, T., Teekad, R., Žilindf, O., Tombergg, T., & Õunap, K. (2014). Monosomy 1p36 – A multifaceted and still enigmatic syndrome: Four clinically diverse cases with shared white matter abnormalities. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(3), 338-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.01.008>
- Oliver, C., Berg, K., Moss, J., Arron, K., & Burbidge, C. (2011). Delineation of behavioral phenotypes in genetic syndromes: Characteristics of autism spectrum disorder, affect and hyperactivity. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(8), 1019-1032. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1125-5>
- Oniya, O., Neves, K., Ahmed, B., & Konje, J. C. (2019). A review of the reproductive consequences of consanguinity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 232, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.042>
- Organização Mundial de Saúde (2019). ICD-11 implementation or transition guide. https://icd.who.int/docs/ICD-11%20Implementation%20or%20Transition%20Guide_v105.pdf
- Oubrahim, L., & Combalbert, N. (2019). Frequency and origin (reactive/proactive) of aggressive behavior in young people with intellectual disability and autism spectrum disorder. *International Journal of Developmental Disabilities*, 67(3), 209-2016. <https://doi.org/10.1080/20473869.2019.1640972>
- Patterson, C. W., Williams, J., & Jones, R. (2019). Third-wave therapies and adults with intellectual disabilities: A systematic review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 32(6), 1295-1309. <https://doi.org/10.1111/jar.12619>
- Pelentsov, L. J., Laws, T. A., & Esterman, A. J. (2015). The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. *Disability and Health Journal*, 8(4), 475-491. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2015.03.009>
- Poppes, P., Van der Putten, A. J. J., & Vlaskamp, C. (2010). Frequency and severity of challenging behaviour in people with profound intellectual and multiple disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1269-1275. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.07.017>
- Powis, L., & Oliver, C. (2014). The prevalence of aggression in genetic syndromes: A review. *Research in Developmental Disabilities*, 35(5), 1051-1071. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.01.033>
- Prangnell, S. J. (2010). Behavioural interventions for self injurious behaviour: a review of recent evidence (1998-2008). *British Journal of Learning Disabilities*, 38(4), 259-270. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3156.2009.00598.x>
- Radio, F. C., Pang, K., Ciolfi, A., Levy, M. A., Hernández-García, A., Pedace, L., Pantaleoni, F., Liu, Z., Boer, E., Jackson, A., Bruselles, A., McConkey, H., Stellacci, E., Lo Cicero, S., Motta, M. L., Carrozzo, R., Dentici, M. L., McWalter, K., Desai, M., ... & Tartaglia, M. (2021). SPEN haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder overlapping proximal 1p36 deletion syndrome with an epismutation of X chromosomes in females. *The American Journal of Human Genetics*, 108(3), 502-516. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.015>

- Reish, O., Berry, S. A., & Hirsch, B. (1995). Partial monosomy of chromosome 1p36.3: Characterization of the critical region and delineation of a syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 59(4), 467-475. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320590413>
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 909-916. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
- Richman, D. (2008). Annotation: Early intervention and prevention of self-injurious behaviour exhibited by young children with developmental disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(1), 3-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.01027.x>
- Rocha, C. F., Vasques, R. B., Santos, S. R., & Paiva, C. L. A. (2016). Monosomy 1p36 syndrome: Reviewing the correlation between deletion sizes and phenotypes. *Genetics and Molecular Research*, 15(1). <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15017942>
- Rodriguez-Revenge, L., Badenas, C., Sanchez, A., Mallolas, J., Carrio, A., Pedrinaci, S., & Mila, M. (2004). Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clinical Genetics*, 65(1), 17-23. <https://doi.org/10.1111/j..2004.00167.x>
- Rojahn, J., Matson, J. L., Lott, D., Esbensen, A. J., & Smalls, Y. (2001). The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotyped behavior, and aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(6), 577-588. <https://doi.org/10.1023/A:1013299028321>
- Rojahn, J., Schroeder, S. R., & Hoch, T. A. (2007). *Self-injurious behavior in intellectual disabilities* (1st ed.). Elsevier. ISBN: 978-0-08-044889-3
- Roth, A., & Fonagy, P. (2006). *What works for whom?: A critical review of psychotherapy research* (2nd ed.). The Guilford Press. ISBN: 1-57230-650-5
- Rosenfeld, J. A., Crolla, J. A., Tomkins, S., Bader, P., Morrow, B., Gorski, J., Troxell, R., Forster-Gibson, C., Cilliers, D., Hislop, R. G., Lamb, A., Torchia, B., Ballif, B. C., Shaffer, L. G. (2010). Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(8), 1951-1959. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33516>
- Roubertoux, P. L., & de Vries, P. J. (2011). From molecules to behavior: Lessons from the study of rare genetic disorders. *Behavior genetics*, 41(3), 341-348. <https://doi.org/10.1007/s10519-011-9469-y>
- Ruddick, L., Davies, L., Bacarese-Hamilton, M., & Oliver, C. (2015). Self-injurious, aggressive and destructive behaviour in children with severe intellectual disability: Prevalence, service need and service receipt in the UK. *Research in developmental disabilities*, 45, 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.019>
- Sabus, A., Feinstein, J., Romani, P., Goldson, E., & Blackmer, A. (2019). Management of self-injurious behaviors in children with neurodevelopmental disorders: A pharmacotherapy overview. *Pharmacotherapy*, 39(6), 645–664. <https://doi.org/10.1002/phar.2238>

- Samanta, D. (2021). Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain and Development*, 43(1), 32-44. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>
- Sangu, N., Shimojima, K., Shimada, S., Ando, T., & Yamamoto, T. (2014). Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenital Anomalies*, 54(2), 82-86. <https://doi.org/10.1111/cga.12029>
- Schalock, R. L., Borthwick-Duffy, S. A., Bradley, V. J., Buntinx, W. H., Coulter, D. L., Craig, E. M., Gomez, S. C., Lachapelle, Y., Luckasson, R., Reeve, A., Shogren, K. A., Snell, M. E., Spreat, S., Tasse, M. J., Thompson, J. R., Verdugo-Alonso, M. A., Wehmeyer, M. L., ... & Yeager, M. H. (2010). *Intellectual disability: Definition, classification, and systems of supports*. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities. ISBN: 978-1-9353-0404-3
- Schalock, R. L., Verdugo, M. A., & Gomez, L. E. (2011). Evidence-based practices in the field of intellectual and developmental disabilities: An international consensus approach. *Evaluation and program planning*, 34(3), 273-282. <https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2010.10.004>
- Seo, G. H., Kim, J. H., Cho, J. H., Kim, G., Seo, E., Lee, B. H., Choi, J., & Yoo, H. (2016). Identification of 1p36 deletion syndrome in patients with facial dysmorphism and developmental delay. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(1), 16. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.1.16>
- Shaffer, L. G., & Heilstedt, H. A. (2001). Terminal deletion of 1p36. *The Lancet*, 358, S9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)07022-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)07022-2)
- Shannon, G. D., Alberg, C., Nacul, L., & Pashayan, N. (2014). Preconception healthcare and congenital disorders: Systematic review of the effectiveness of preconception care programs in the prevention of congenital disorders. *Maternal and child health journal*, 18(6), 1354-1379. <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1370-2>
- Shapira, S. K., McCaskill, C., Northrup, H., Spikes, A. S., Elder, F. F. B., Sutton, V. R., Korenberg, J. R., Greenberg, F., & Shaffer, L. G. (1997). Chromosome 1p36 deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 61(3), 642-650. <https://doi.org/10.1086/515520>
- Sheehan, R., & Hassiotis, A. (2017). Reduction or discontinuation of antipsychotics for challenging behaviour in adults with intellectual disability: A systematic review. *The Lancet Psychiatry*, 4(3), 238-256. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30191-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30191-2)
- Sheehan, R., Horsfall, L., Strydom, A., Osborn, D., Walters, K., & Hassiotis, A. (2017). Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ open*, 7(8), e017406. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017406>
- Shiba, N., Daza, R. A., Shaffer, L. G., Barkovich, A. J., Dobyns, W. B., & Hevner, R. F. (2013). Neuropathology of brain and spinal malformations in a case of monosomy 1p36. *Acta Neuropathologica Communications*, 1(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-45>
- Shimada, S., Shimojima, K., Okamoto, N., Sangu, N., Hirasawa, K., Matsuo, M., Ikeuchi, M., Shimakawa, S., Shimizu, K., Mizuno, S., Kubota, M., Adachi, M., Saito, Y., Tomiwa, K., Haginoya, K., Numabe, H., Kako, Y., Hayashi, A., Sakamoto, H., ... & Yamamoto, T. (2015). Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36

- deletion syndrome-related complications. *Brain and Development*, 37(5), 515-526. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.08.002>
- Shimajima, K., Páez, M. T., Kurosawa, K., & Yamamoto, T. (2009). Proximal interstitial 1p36 deletion syndrome: The most proximal 3.5-Mb microdeletion identified on a dysmorphic and mentally retarded patient with inv(3)(p14.1q26.2). *Brain and Development*, 31(8), 629-633. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.08.013>
- Skuse, D. H. (2000). Behavioural phenotypes: What do they teach us?. *Archives of Disease in Childhood*, 82(3), 222-225. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.82.3.222>
- Slavotinek, A., Rosenberg, M., Knight, S., Gaunt, L., Fergusson, W., Killoran, C., Clayton-Smith, J., Kingstona, H., R H A Campbell, R. H. A., Flint, J., D Donnaia, D., & Biesecker, L. (1999). Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *Journal of Medical Genetics*, 36(5), 405-411. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.36.5.405>
- Slavotinek, A., Shaffer, L., & Shapira, S. (1999). Monosomy 1p36. *Journal of Medical Genetics*, 36(9), 657-663. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.36.9.657>
- Sloneem, J., Oliver, C., Udwin, O., & Woodcock, K. A. (2011). Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith-Magenis syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2), 138-151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01371.x>
- Smith, A. C., & Gropman, A. L. (2021). Smith–Magenis Syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*, 863-893. <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch54>
- Sommese, M., & Corrado, B. (2021). A comprehensive approach to rehabilitation interventions in patients with Angelman syndrome: A systematic review of the literature. *Neurology International*, 13(3), 359-370. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030036>
- Stagi, S., Lapi, E., Pantaleo, M., Chiarelli, F., Seminara, S., & De Martino, M. (2014). Type II diabetes and impaired glucose tolerance due to severe hyperinsulinism in patients with 1p36 deletion syndrome and a Prader-Willi-like phenotype. *BMC Medical Genetics*, 15(1), 1-6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-15-16>
- Steele, M. W., Wenger, S. L., Geweke, L. O., & Golden, W. L. (1984). The level of 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PGD) activity in a patient with a 1p terminal deletion suggests that the gene locus is not distal to sub-band p36.3 on chromosome 1. *Clinical Genetics*, 25(1), 59-62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1984.tb00463.x>
- Sturmey, P. (2004). Cognitive therapy with people with intellectual disabilities: A selective review and critique. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An international journal of theory & practice*, 11(4), 222-232. <https://doi.org/10.1002/cpp.409>
- Tambuyzer, E., Vandendriessche, B., Austin, C. P., Brooks, P. J., Larsson, K., Needleman, K. I. M., Valentine, J., Davies, K., Groft, S. C., Preti, R., Oprea, T. I., & Prunotto, M. (2019). Therapies for rare diseases: Therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(2), 93–111. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9>
- Tan, T. Y., Bankier, A., Slater, H. R., Northrop, E. L., Zacharin, M., & Savarirayan, R. (2005). A patient with monosomy 1p36, atypical features and phenotypic similarities with Cantu syndrome.

- American Journal of Medical Genetics Part A*, 139(3), 216-220.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31013>
- Taruscio, D., Baldi, F., Carbone, P., Neville, A. J., Rezza, G., Rizzo, C., & Mantovani, A. (2017). Primary prevention of congenital anomalies: special focus on environmental chemicals and other toxicants, maternal health and health services and infectious diseases. *Rare Diseases Epidemiology: UPCase and Overview*, 301–322. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_18
- Tsiouris, J. A. (2010). Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: Treatment or mistreatment?. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2009.01232.x>
- Tsuyusaki, Y., Yoshihashi, H., Furuya, N., Adachi, M., Osaka, H., Yamamoto, K., & Kurosawa, K. (2010). 1p36 deletion syndrome associated with Prader–Willi-like phenotype. *Pediatrics International*, 52(4), 547-550. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03090.x>
- Turner, B. J., Austin, S. B., & Chapman, A. L. (2014). Treating nonsuicidal self-Injury: A systematic review of psychological and pharmacological interventions. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(11), 576–585. <https://doi.org/10.1177/070674371405901103>
- União Europeia (2002). Decisão 1786/2002/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 23-09-2002. <http://data.europa.eu/eli/dec/2002/1786/2008-01-01>
- Unwin, G. L., & Deb, S. (2008). Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: A clinicians' consensus survey. *American Journal on Mental Retardation*, 113(1), 19-31. <https://doi.org/10.1352/06-034.1>
- Van der Zeijden, A., & Huizer, J. (2010). Recommendations for the development of national plans for rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1-1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-S1-O3>
- Vereenoghe, L., Flynn, S., Hastings, R. P., Adams, D., Chauhan, U., Cooper, S., Gore, N., Hatton, C., Hood, K., Jahoda, A., Langdon, P. E., McNamara, R., Oliver, C., Roy, A., Totsika, V., & Waite, J. (2018). Interventions for mental health problems in children and adults with severe intellectual disabilities: A systematic review. *BMJ Open*, 8(6), e021911. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021911>
- Verrotti, A., Greco, M., Varriale, G., Tamborino, A., Savasta, S., Carotenuto, M., Elia, M., Operto, F., Margari, L., Belcastro, V., Selicorni, A., Freri, E., Matricardi, S., Granata, T., Ragona, F., Capovilla, G., Spalice, A., Coppola, G., & Striano, P. (2018). Electroclinical features of epilepsy monosomy 1p36 syndrome and their implications. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(6), 523-530. <https://doi.org/10.1111/ane.13006>
- Vieira, G. H., Rodriguez, J. D., Boy, R., de Paiva, I. S., DuPont, B. R., Moretti-Ferreira, D., & Srivastava, A. K. (2011). Differential diagnosis of Smith–Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(5), 988-992. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33960>
- Villarroel, C. E., Álvarez, R. M., Gómez-Laguna, L., Ramos, S., & Ángela, G. D. (2011). Primeros casos de monosomía 1p36 en México: Diagnóstico a considerar en pacientes con retraso mental y dismorfas. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 109(3), e55-e58. ISSN 0325-0075

- Waite, J., Heald, M., Wilde, L., Woodcock, K., Welham, A., Adams, D., & Oliver, C. (2014). The importance of understanding the behavioural phenotypes of genetic syndromes associated with intellectual disability. *Paediatrics and Child Health*, 24(10), 468-472. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2014.05.002>
- Wakap, S., Lambert, D., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Cam, Y., Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Walker, V. L., & Snell, M. E. (2013). Effects of augmentative and alternative communication on challenging behavior: A meta-analysis. *Augmentative and Alternative Communication*, 29(2), 117-131. <https://doi.org/10.3109/07434618.2013.785020>
- Whicher, D., Philbin, S. & Aronson, N. (2018). An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0755-5>
- Windpassinger, C., Kroisel, P. M., Wagner, K., & Petek, E. (2002). The human γ -aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: Molecular characterisation and tissue-specific expression. *Gene*, 292(1), 25-31. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(02\)00649-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(02)00649-2)
- Winship, I., & Braue, A. (2014). Dermatitis artefacta presenting as a recurrent skin eruption in a patient with 1p36 deletion syndrome. *The Australasian Journal of Dermatology*, 55(1), 90-90. <https://doi.org/10.1111/ajd.12131>
- Whittington, J., & Holland, A. (2020). Developing an understanding of skin picking in people with Prader-Willi syndrome: A structured literature review and re-analysis of existing data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 48-61. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.029>
- Wu, Y. Q., Heilstedt, H. A., Bedell, J. A., May, K. M., Starkey, D. E., McPherson, J. D., Shapira, S. K., & Shaffer, L. G. (1999). Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. *Human Molecular Genetics*, 8(2), 313-321. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.2.313>
- Yunis, E., Quintero, L., & Leibovici, M. (1981). Monosomy 1pter. *Human Genetics*, 56(3), 279–282. <https://doi.org/10.1007/bf00274679>
- Zagalo, A., Dias, P., Pereira, C., & Sampaio, M. (2012). Reminder of important clinical lesson: Morbid obesity in a child with monosomy 1p36 syndrome. *BMJ Case Reports*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.01.2012.5503>
- Zenker, M., Rittinger, O., Grosse, K., Speicher, M. R., Kraus, J., Rauch, A., & Trautmann, U. (2002). Monosomy 1p36 - A recently delineated, clinically recognizable syndrome. *Clinical Dysmorphology*, 11(1), 43–48. <http://dx.doi.org/10.1097/00019605-200201000-00009>

ANEXOS

Anexo A - Subcategorias da categoria “Perturbações de comportamento”

Categoria de “Perturbações de comportamento”	Critério	Descrição dos comportamentos nos registos
Agressividade	ações ofensivas ou ataques deliberados e diretos contra indivíduos ou objetos	agressividade agressivo comportamento agressivo agressão episódios de morder e gritar
Autismo	autismo e traços autistas	autismo comportamento autista perturbação do espectro do autismo traços autistas interação social reduzida/pobre dificuldades na interação social fraco contacto ocular curtos períodos de contacto visual cheirar objetos, bater ou rolar objetos de forma repetida e propositada
Auto-agressão	comportamentos auto-dirigidos que causam ou têm o potencial de causar lesões físicas, ocorrendo repetidamente	auto-agressão comportamento auto-agressivo morder-se (mãos, pulsos, dedos) comportamento auto-abusivo lesões cutâneas inflingidas por se coçar dermatite artefacta indução de escoriações (<i>skin picking</i>) onicotilomania
Birras	episódios de angústia ou raiva	birras raiva episódios de choro explosão de temperamento
Estereotipias	movimentos rítmicos e repetitivos	estereotipias comportamento estereotipado cheirar, rolar ou bater em objetos de modo repetitivo fazer o movimento de lavar as mãos balançar o corpo

Categoria de “Perturbações de comportamento”	Critério	Descrição dos comportamentos nos registos
		<p>abandar as mãos</p> <p>rilhar os dentes</p>
Hiperatividade/ Défice de Atenção	hiperatividade e/ou défice de atenção	<p>perturbação de hiperatividade e défice de atenção</p> <p>perturbação de défice de atenção</p> <p>características de perturbação de défice de atenção</p> <p>hiperatividade</p> <p>hiperativo</p> <p>curtos períodos de atenção</p> <p>agitação/agitação inexplicável</p>
Hiperfagia	hiperfagia, comportamentos obcessivos de procura de comida	<p>hiperfagia</p> <p>comportamentos de procura de comida</p>
Outras PC	outras perturbações de comportamento não incluídas nas restantes categorias	<p>procura de atenção</p> <p>nervoso</p> <p>irritabilidade excessiva</p> <p>impulsividade</p> <p>perturbação obcessivo-compulsiva</p> <p>ansiedade de separação</p> <p>pânico</p> <p>perturbação de apego reativo</p> <p>perturbação de personalidade emocional instável</p>

Anexo B - Caracterização dos artigos analisados

Autor (ano de publicação)	N.º de casos	País de origem	Categoria	Idade	Idade média (anos)	F	M
Battaglia et al. (2008)	60	EUA, Itália, RU, França	PC	RN-24A	12	41	19
Blennow et al. (1996)	1	Suécia	PC	3A	3	1	
Brazil et al. (2014)	40	EUA	PC, IT	12A- 46A	29	29	11
D'Angelo et al. (2006)	1	Brazil	PC	13A	13	1	
Di Donato et al. (2014)	2	Alemanha	PC	27A,30A	28		2
Eugster, Berry & Hirsch (1997)	1	USA	PC	4A	4	1	
Finelli et al. (2001)	1	Itália	PC	10A	10		1
Fregeau et al. (2016)	10	EUA, Países Baixos	PC	1A-14A	7	3	7
Giannikou et al. (2012)	7	Grécia	PC	6M-17A	5	4	3
Haimi et al. (2011)	1	EUA e Israel	PC	11A	11	1	
Jordan et al. (2018)	9	EUA	PC	RN-22A	8	4	5
Karunakaran et al. (2020)	2	Índia	PC	1A, 3A	2	1	1
Knight-Jones et al. (2000)	4	RU	PC, IT	5A-19A	12	1	3
Kurosawa et al. (2005)	11	Japão	PC	6M-17A	8	7	4
Lennon et al. (2006)	1	USA	PC	8A	8	1	
Nolting et al. (2020)	7	RU, Dinamarca, Itália	PC	2A-31A	14	4	3
Õiglane-Shlik et al. (2014)	4	Estónia	PC	3A-24A	10	4	
Radio et al. (2021)	34	EUA, França, Itália, Países Baixos, Canadá, RU	PC	feto-24A	12	17	17
Reish, Berry & Hirsch (1995)	5	EUA	PC	3A-47A	21	4	1
Rosenfeld et al. (2010)	5	EUA, Canadá, RU	PC	2A-20A	11	1	4
Shapira et al. (1997)	13	EUA	PC	6M-11A	3		

Autor (ano de publicação)	N.º de casos	País de origem	Categoria	Idade	Idade média (anos)	F	M
Shiba et al. (2013)	1	EUA	PC	10A	10	1	
Shimada et al. (2015)	50	Japão	PC	1A-25A	6	35	15
Stagi et al. (2014)	2	Itália	PC	6A,10A	8	2	
Tan et al. (2005)	1	Austrália	PC	16A	16		1
Tsuyusaki et al.(2010)	2	Japão	PC	9A,10A	9	1	1
Vieira et al. (2011)	1	EUA, Brazil	PC	15A	15	1	
Villarroel et al. (2011)	2	México	PC, IT	18M,6A	6	1	1
Winship & Braue (2014)	1	Australia	PC	22A	22	1	
Zagalo et al. (2012)	1	Portugal	PC, IT	9A	9		1
Zenker et al. (2002)	4	Austria e Alemanha	PC	4M-12A	5	3	1
TOTAL	284			RN- 47A	11	170	101

Nota. EUA: Estados Unidos da América; RU: Reino Unido; PC: Categoria “Perturbações de Comportamento”; IT: Categoria “Intervenções terapêuticas”; F: Feminino; M: Masculino; A: Anos; M: Meses

Anexo C - Casos com perturbações de comportamento”

Autor (ano de publicação)	N.º de casos total	N.º casos PC	Idade média casos PC (anos)	F	M	Sem informação sobre sexo/idade
Battaglia et al. (2008)	60	28				28
Blennow et al. (1996)	1	1	3	1		
Brazil et al. (2014)	40	38				38
D'Angelo et al. (2006)	1	1	13	1		
Di Donato et al. (2014)	2	1	30		1	
Eugster, Berry & Hirsch (1997)	1	1	4	1		
Finelli et al. (2001)	1	1	10		1	
Fregeau et al. (2016)	10	5	9	3	2	
Giannikou et al. (2012)	7	1	17		1	
Haimi et al. (2011)	1	1	11	1		
Jordan et al. (2018)	9	4	11	2	2	
Karunakaran et al. (2020)	2	2	2	1	1	
Knight-Jones et al. (2000)	4	3	13	1	2	
Kurosawa et al. (2005)	11	2	14	2		
Lennon et al. (2006)	1	1	8	1		
Nolting et al. (2020)	7	5	14	2	3	
Öiglane-Shlik et al. (2014)	4	3	13	2	1	
Radio et al. (2021)	34	27				27
Reish, Berry & Hirsch (1995)	5	5	21	4	1	
Rosenfeld et al. (2010)	5	4	10	1	3	
Shapira et al. (1997)	13	3				3
Shiba et al. (2013)	1	1	10	1		
Shimada et al. (2015)	50	22	7	15	7	
Stagi et al. (2014)	2	2	8	2		
Tan et al. (2005)	1	1	16		1	
Tsuyusaki et al.(2010)	2	2	8	1	1	
Vieira et al. (2011)	1	1	15	1		
Villarroel et al. (2011)	2	1	6	1		
Winship & Braue (2014)	1	1	22	1		
Zagalo et al. (2012)	1	1	9		1	
Zenker et al. (2002)	4	2	5	2		
TOTAL	284	171	11	47	28	96

Nota. PC: Perturbações de comportamento

Anexo D - Casos com intervenções terapêuticas

Autor (ano de publicação)	N.º de casos total	N.º casos IT	Feminino	Masculino	Idade
Brazil et al. (2014)	40	14			
Zagalo et al. (2012)	1	1		1	9
TOTAL	41	15		1	

Nota. IT: Intervenções terapêuticas

Anexo E - Registos na categoria “Perturbações de comportamento”

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
Battaglia et al. (2008)	18				18	morder-se nas mãos e nos pulsos	Auto-agressão
	13				13	birras	Birras
	31				31	interação social reduzida	Autismo
	20				20	estereotipias, como colocar as mãos à freste da cara, lavar ou abanar as mãos, abanar a cabeça, bater com a cabeça e balançar a cabeça	Estereotipias
	6				6	cheirar, rolar ou bater em objetos de modo repetitivo	Estereotipias
	8				8	hiperfagia	Hiperfagia
Blennow et al. (1996)	1	1		3		comportamento autista	Autismo
	1	1		3		fazer o movimento de lavar as mãos	Estereotipias
Brazil et al. (2014)	38				38	auto-agressão	Auto-agressão
	37				37	procura de atenção	Outras PC
	38				38	agitação inexplicável	Hiperatividade/Défice de Atenção
	38				38	agitação	Hiperatividade/Défice de Atenção
	38				38	nervoso	Outras PC
D’Angelo et al. (2006)	1	1		13		hiperfagia	Hiperfagia
	1	1		13		episódios de choro	Birras
	1	1		13		irritabilidade excessiva	Outras PC
	1	1		13		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
	1	1		13		características de perturbação de défice de atenção	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		13		indução de escoriações	Auto-agressão
Di Donato et al. (2014)	1		1	30		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção
Eugster, Berry & Hirsch (1997)	1	1		4		hiperfagia	Hiperfagia
	1	1		4		explosão de temperamento	Birras
	1	1		4		impulsividade	Outras PC
	1	1		4		auto-agressão, morder-se as mãos	Auto-agressão
Finelli et al. (2001)	1		1	10		hiperfagia	Hiperfagia
Fregeau et al. (2016)	1	1		9		autismo	Autismo
	1		1	10		autismo	Autismo
	1		1	7		autismo	Autismo
Giannikou et al. (2012)	1		1	17		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção
Haimi et al. (2011)	1	1		11		hiperfagia	Hiperfagia
Jordan et al. (2018)	1		1	21		perturbação obsessivo-compulsiva	Outras PC
	1	1		4		perturbação obsessiva-compulsiva	Outras PC
	1	1		13		birras	Birras
	1		1	8		perturbação do espectro do autismo	Autismo
	1	1		4		perturbação do espectro do autismo	Autismo
	1	1		4		ansiedade de separação	Outras PC

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
Karunakaran et al. (2020)	1	1		1		perturbação do espectro do autismo	Autismo
	1		1	3		perturbação do espectro do autismo	Autismo
Knight-Jones et al. (2000)	1		1			morder-se nos dedos, na infância tardia	Auto-agressão
	1		1	9		traços autistas	Autismo
	1	1		8		auto-agressão, sugando os dedos excessivamente e tornando-os doridos	Auto-agressão
Kurosawa et al. (2005)	1	1		17		agressivo	Agressividade
	1	1		12		agressivo	Agressividade
	1	1		12		pânico	Outras PC
	1	1		12		auto-agressão	Auto-agressão
Lennon et al. (2006)	1	1		8		traços autistas, que incluem fraco contacto ocular, tarefas repetitivas, comportamentos obsessivo- compulsivos e ritualísticos e uso da mão como ferramenta	Autismo
	1	1		8		comportamentos auto-agressivos, que incluem bater com a cabeça, beliscar-se e morder-se	Auto-agressão
	1	1		8		comportamentos agressivos	Agressividade
	1	1		8		birras	Birras
	1	1		8		estereotipias	Estereotipias
	1	1		8		comportamentos de procura de comida	Hiperfagia

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
Nolting et al. (2020)	1	1		8		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1		1	6		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1		1	16		birras	Birras
	1	1		31		perturbação de hiperatividade e défice de atenção	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1		1	10		perturbação de hiperatividade e défice de atenção	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		8		perturbação de apego reativo	Outras PC
	1	1		31		perturbação de personalidade emocional instável	Outras PC
Óiglanc-Shlik et al. (2014)	1	1		13		auto-agressão (morder-se nas mãos)	Auto-agressão
	1	1		3		auto-agressão (morder-se nas mãos)	Auto-agressão
Radio et al. (2021)	18				18	perturbação do espectro do autismo	Autismo
	13				13	comportamento estereotipado	Estereotipias
Reish, Berry & Hirsch (1995)	1	1		5		comportamento auto-abusivo	Auto-agressão
	1	1		44		comportamento auto-abusivo	Auto-agressão
	1	1		47		comportamento auto-abusivo	Auto-agressão
	1	1		6		comportamento auto-abusivo	Auto-agressão
	1		1	3		comportamento auto-abusivo	Auto-agressão

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
	1	1		6		períodos de atenção curtos	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		5		birras	Birras
	1	1		47		birras	Birras
	1	1		6		birras	Birras
	1		1	3		birras	Birras
	1	1		44		agressividade	Agressividade
	1	1		47		rilhar os dentes	Estereotipias
Rosenfeld et al. (2010)	1		1	2		abandar as mãos	Estereotipias
	1		1	20		perturbação de défice de atenção	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		20		raiva	Birras
	1		1	17		raiva	Birras
	1		1	20		impulsividade	Outras PC
	1	1		17		hiperfagia	Hiperfagia
	1		1	14		hiperfagia	Hiperfagia
	1	1		17		agressão	Agressividade
	1	1		17		indução de escoriação	Auto-agressão
	1		1	14		indução de escoriação	Auto-agressão
	1		1	14		episódios de morder e gritar	Agressividade
	1		1	14		balançar o corpo sentado	Estereotipias
Shiba et al. (2013)	1	1		10		comportamento auto-agressivo	Auto-agressão
	1	1		10		rilhar os dentes	Estereotipias

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
					sobre idade e sexo		
Shimada et al. (2015)	1		1	9		auto-agressão	Auto-agressão
	1		1	2		auto-agressão	Auto-agressão
	1		1	3		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		6		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		17		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		11		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		3		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		25		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		3		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		3		auto-agressão	Auto-agressão
	1	1		4		auto-agressão	Auto-agressão
	1		1	2		birras	Birras
	1		1	6		birras	Birras
	1		1	3		birras	Birras
	1	1		14		birras	Birras
	1	1		6		birras	Birras
	1	1		1		birras	Birras
	1	1		5		birras	Birras
	1	1		18		birras	Birras
	1	1		17		birras	Birras
1	1		11		birras	Birras	
1	1		17		birras	Birras	
1	1		25		birras	Birras	

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
	1	1		5		birras	Birras
	1		1	3		dificuldade na interação social	Autismo
	1		1	3		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		14		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		6		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		1		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		5		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		17		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		11		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		25		dificuldade na interação social	Autismo
	1	1		2		dificuldade na interação social	Autismo
Stagi et al. (2014)	1	1		10		hiperfagia	Hiperfagia
Tan et al. (2005)	1		1	16		interação social pobre	Autismo
	1		1	16		estereotipias	Estereotipias
	1		1	16		fraco contacto ocular	Autismo
Tsuyusaki et al.(2010)	1	1		6		hiperfagia	Hiperfagia
	1		1	10		hiperfagia	Hiperfagia
	1		1	10		explosões de temperamento	Birras
	1		1	10		impulsividade	Outras PC
Vieira et al. (2011)	1	1		15		onicotilomania	Auto-agressão
	1	1		15		morder-se nas mãos	Auto-agressão
	1	1		15		comportamento agressivo	Agressividade

Autor (ano de publicação)	N.º de registos	F	M	Idade (anos)	Sem informação sobre idade e sexo	Descrição do comportamento	Subcategoria de “Perturbações de Comportamento”
Villarroel et al. (2011)	1	1		6		hiperativo	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		6		curtos períodos de atenção	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		6		curtos períodos de contacto visual	Autismo
	1	1		6		lesões cutâneas inflingidas por se coçar	Auto-agressão
Winship & Braue (2014)	1	1		22		dermatite artefacta	Auto-agressão
Zagalo et al. (2012)	1		1	9		comportamento agressivo	Agressividade
Zenker et al. (2002)	1	1		2		comportamento auto-agressivo	Auto-agressão
	1	1		9		hiperatividade	Hiperatividade/Défice de Atenção
	1	1		9		comportamento agressivo	Agressividade
TOTAL DE REGISTOS	445	91	38	12	316		

Nota. F: Feminino; M: Masculino

Anexo F - Registos na categoria “Intervenções Terapêuticas”

Autor (ano de publicação)	N.º registos	F	M	Idade dos casos	Descrição da intervenção terapêutica
Brazil et al. (2014)	14				medicação, para problemas de comportamento
Zagalo et al. (2012)	1	-	1	9	medicação (metformina e topiramato), para comportamento agressivo
TOTAL	15	-			

Nota. F: Feminino; M: Masculino