

Relatório de **recomendação**

Agosto/2020

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

**Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Diagnóstico Etiológico
de Deficiência Intelectual**

2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT para Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual é uma demanda proveniente do Relatório nº 142 da Conitec, publicado em maio de 2015, sobre a Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. No Relatório nº 142 da Conitec foram priorizadas 43 doenças ou grupo de doenças, incluindo a deficiência intelectual com o propósito de desenvolvimento de protocolos clínicos.

Assim a proposta de elaboração do PCDT foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 89ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 89ª reunião do plenário, realizada nos dias 05 e 06 de agosto de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

1. INTRODUÇÃO

A deficiência intelectual (DI) é uma condição complexa que envolve impedimentos de longo prazo, os quais em interação com diversas barreiras, podem obstruir a participação plena e efetiva do indivíduo na sociedade em igualdade de condições com as demais pessoas, conforme a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu protocolo facultativo, do qual o Brasil é signatário ¹.

O termo deficiência intelectual corresponde ao retardo mental na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). De acordo com a nova Classificação Internacional de Doenças (CID-11), que deverá entrar em vigor em 2022, a DI é incluída entre os distúrbios (ou transtornos) do neurodesenvolvimento, especificamente os do desenvolvimento intelectual, que correspondem a um amplo contingente de condições etiológicamente distintas. Sua definição envolve diversos aspectos relacionados ao conceito de inteligência, devendo sempre ser analisada no contexto da avaliação global do indivíduo. É identificada pela redução substancial das funções intelectuais, concomitante a déficits do comportamento adaptativo, com limitações em habilidades sociais e práticas cotidianas, iniciada durante o período de desenvolvimento (antes dos 18 anos) ^{2; 3; 4; 5}.

O diagnóstico da DI, independente dos fatores causais, se fundamenta em testes padronizados para a análise da capacidade cognitiva (ou psicométricos), os quais permitem estabelecer o quociente de inteligência (QI). A partir do QI, a DI é classificada em leve (QI entre 50 a 69), moderada (QI entre 35 e 49), grave (QI entre 20 e 34) e profunda (QI inferior a 20), segundo a Organização Mundial da Saúde ^{2; 4; 6; 7}. Como não é possível aplicar e validar tais testes antes dos cinco anos de idade, para crianças mais novas que não atingem os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor esperados para a faixa etária, é utilizada a designação de “atraso global do desenvolvimento”, ou “atraso do desenvolvimento neuropsicomotor”, que pode indicar a possibilidade de DI no futuro. Seja como for, na forma de atraso global de desenvolvimento ou déficit intelectual já consolidado, é oportuno destacar que as duas condições representam a mesma entidade mórbida em momentos diferentes de um determinado espectro temporal e a investigação etiológica da mesma é indicada em qualquer

fase, sendo relevante para a prevenção de complicações associadas, instituição de terapias de estimulação e apoio, melhorando a qualidade de vida de pessoas com DI e suas famílias ^{5; 8}.

Historicamente, a DI tem sido designada por diversos termos, tais como *retardo* ou *retardamento mental*, *deficiência mental* ou *intelectual*, *dificuldades de aprendizagem*, dentre outros. Entretanto, desde 2004, após ampla discussão sobre o tema, motivada pelo estigma social do termo “retardo mental”, se tornou consenso o uso do termo “deficiência intelectual”, já compreendendo os fatores relacionados ao comportamento adaptativo, e não apenas a capacidade cognitiva do indivíduo ^{4; 8; 9; 10; 11}.

A DI acomete de 1% a 3% da população global ^{5; 8}. Além disso, estudos registram um predomínio do sexo masculino, com razão de sexo de 1,5:1 ^{2; 6}. No Brasil, conforme dados do Censo Demográfico 2010, há pelo menos 2,6 milhões (1,4%) de pessoas com deficiência mental ou intelectual ¹². Sobre a prevalência do atraso global de desenvolvimento, não há informações precisas, mas uma estimativa razoável situa-se entre 1% a 3% das crianças com menos de cinco anos de idade, correspondente à prevalência de deficiência intelectual na população geral ⁶.

A determinação do diagnóstico etiológico da DI pode ser um processo bastante complexo devido à significativa heterogeneidade causal dessa condição, que tanto pode resultar de causas genéticas, como da participação adversa do ambiente, ou ainda da interação entre ambos ¹³, sendo que a maioria deles já exerce seus efeitos durante o período pré-natal. Fatores ambientais diversos são considerados, como exposição a teratógenos, com destaque para o álcool, prematuridade, encefalopatia hipóxico-isquêmica, intercorrências perinatais, desnutrição proteico-calórica, entre outros. As causas pré-natais têm incidência de 55% a 75%, as perinatais (do início do trabalho de parto até o 30º dia de vida) de 10% e as pós-natais (do 30º dia de vida até o final da adolescência) de 5% ^{14; 15}.

As causas genéticas respondem por parcela significativa dos casos de DI, notadamente entre as formas mais graves, que em sua maioria correspondem a condições de ocorrência rara, relacionadas a alterações cromossômicas, gênicas e epigenéticas. Estima-se que 25% a 50% do atraso global de desenvolvimento e da DI moderada ou grave tenham origem genética ^{5; 8; 16; 17; 18}. A DI também pode se associar a mecanismo multifatorial, caracterizado pela interação de fatores genéticos e ambientais diversos e, como essa situação se caracteriza por ser de grau leve e não associada a quadro clínico específico, o diagnóstico usualmente é corroborado pela exclusão de outras causas ^{17; 19; 20}. E, em quase 40% dos casos, a DI tem causa indeterminada ^{5; 8; 16; 17; 18}.

Dentre os benefícios alcançados com o diagnóstico etiológico da DI, para os profissionais da saúde e especialmente para as pessoas afetadas e suas famílias, destacam-se: o fornecimento de prognóstico e medidas específicas de apoio familiar, permitindo uma orientação mais adequada sobre expectativas e gerenciamento de cuidados; a promoção da discussão sobre mecanismos genéticos e riscos de recorrência, com acesso a protocolos de tratamento e a aconselhamento genético^{8; 21}. Neste contexto, o presente documento tem como objetivo orientar os profissionais de saúde sobre a investigação diagnóstica da DI, com ênfase nas causas genéticas, a fim de reduzir tempo, minimizar custos com procedimentos desnecessários e reduzir a carga imposta às famílias na busca por diagnóstico e tratamento.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- F70 - Retardo Mental Leve
- F71 - Retardo Mental Moderado
- F72 - Retardo Mental Grave
- F73 - Retardo Mental Profundo
- F78 - Outro Retardo Mental
- F79 - Retardo Mental Não Especificado

3. DIAGNÓSTICO

3.1. História Clínica

Os sinais clínicos indicativos da deficiência intelectual variam conforme a faixa etária. Antes dos cinco anos de idade devem ser avaliados os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor; após os cinco anos, o ideal seria a avaliação neuropsicológica com aplicação de testes psicométricos, nem sempre disponíveis. Sendo assim, recomenda-se a investigação direcionada de manifestações comumente associadas a condições que cursam com atraso do desenvolvimento ou DI²², as quais em geral podem ser verificadas sem dificuldade, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Manifestações que podem ocorrer na infância em associação a atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual por faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	MANIFESTAÇÕES
Recém-nascido (0 a 28 dias)	Hipotonia; descoordenação de sucção-deglutição; dismorfismos; anomalias congênitas do SNC.
Lactente (28 dias a 11 meses)	Interação reduzida com a mãe e/ou ambiente; suspeita de déficit auditivo ou visual; atraso do desenvolvimento motor e alterações de comportamento.
Infante (12 a 36 meses)	Atraso/Dificuldade de fala; dificuldade de interação social e padrões incomuns de comportamento. ¹
Pré-escolar (3 a 7 anos)	Atraso ou distúrbio de linguagem; déficit na coordenação motora fina (dificuldade para recortar, colorir, desenhar); alterações de comportamento como dificuldade de interação social e agitação psicomotora.
Escolar (8 a 11 anos)	Dificuldade escolar; déficit de atenção; agitação psicomotora; ansiedade; distúrbios de humor.

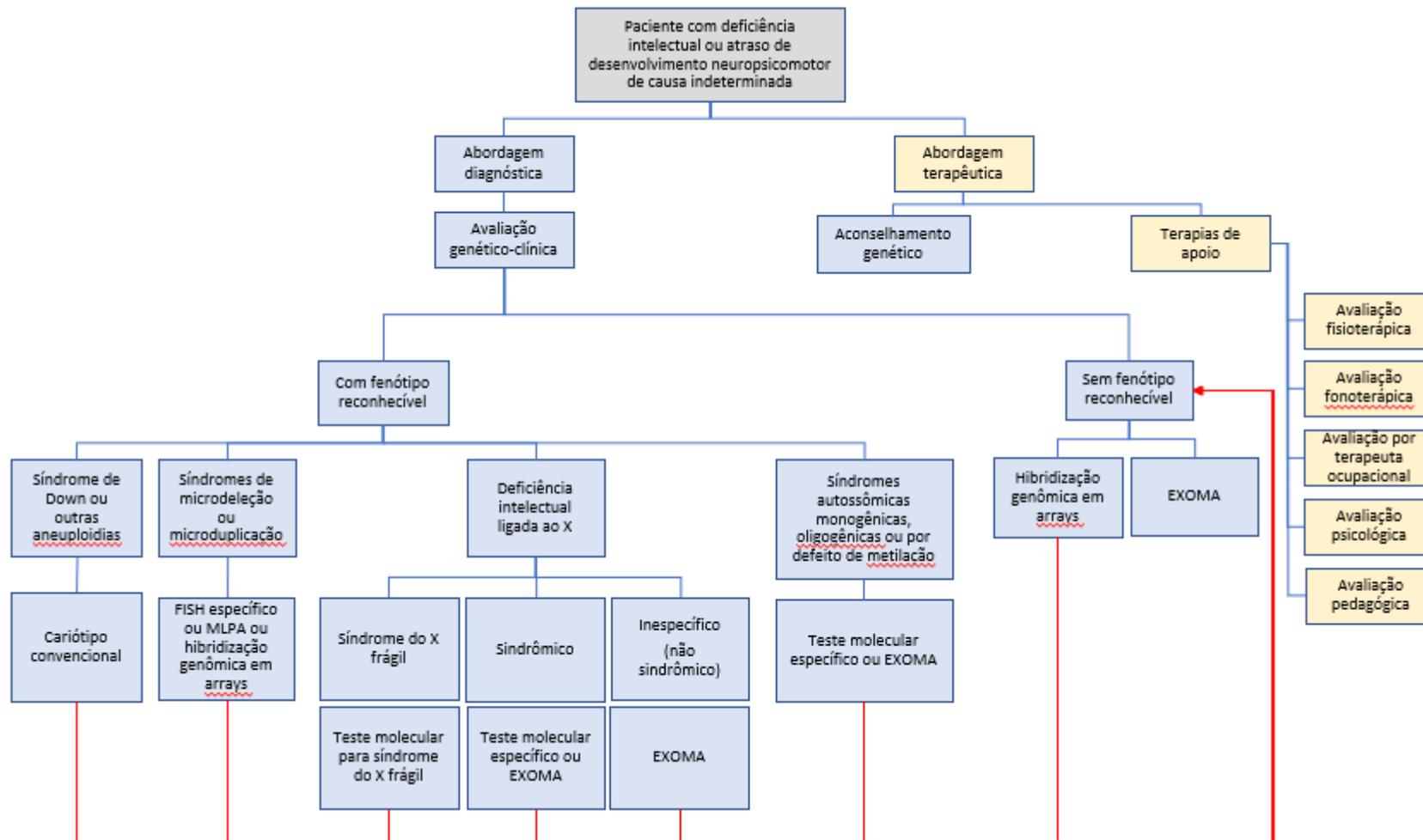
Adaptado de Shapiro and Batshaw. Mental Retardation. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2008²³.

3.2. Investigação etiológica

A investigação etiológica da deficiência intelectual pode envolver diversos testes e a recomendação a favor do uso racional deles está representada no fluxograma da Figura1, considerando as múltiplas causas genéticas da deficiência intelectual e as melhores evidências disponíveis relacionadas ao tema, conforme detalhado no Anexo Metodológico (Apêndice).

¹ O registro de padrões incomuns de comportamento é relevante, pois são frequentemente incluídos no espectro clínico de várias síndromes genéticas associadas a DI. Esses transtornos subjacentes muitas vezes acabam sendo os que chamam a atenção da família, ou de professores, cuidadores e outros profissionais em contato com a criança. Entre eles, destacam-se dificuldade de interação social, hiperatividade, agitação psicomotora, déficit de atenção, auto e heteroagressividade, estereotípias motoras, aversão a contato físico ou ocular, hiperacusia, compulsão alimentar, crises de birra, riso imotivado, aumento do limiar para dor, automutilação, distúrbios do sono, entre outros. Como parte dessas manifestações são descritas no transtorno do espectro autista, esse diagnóstico deve ser secundário ao de deficiência intelectual.

Figura 1. Algoritmo da investigação genético-clínica em indivíduos com deficiência intelectual ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor de causa indeterminada.



No âmbito dessa investigação, diversos exames poderão ser indicados para melhor caracterização do quadro clínico, estabelecimento do diagnóstico e da intervenção terapêutica mais adequada, com o destaque para testes genéticos, exames laboratoriais e de imagem. E, independente da definição etiológica da DI, assim que for constatado o atraso de desenvolvimento ou deficiência intelectual, devem ser iniciados cuidados em saúde com base em terapias de apoio, possibilitando a habilitação/reabilitação do paciente em tempo oportuno²⁴.

3.2.1. Avaliação genético-clínica e testes genéticos

A estratégia proposta para a investigação etiológica da deficiência intelectual, fundamentada no fluxograma incluído neste protocolo, se inicia com a avaliação genético-clínica (SIGTAP 03.01.01.020-0), que possibilitará classificar os indivíduos com DI em dois grandes grupos: os que possuem um fenótipo clinicamente reconhecível e os que não possuem, norteando os exames complementares subsequentes.

Para o grupo de indivíduos que apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor/deficiência intelectual cujo quadro clínico é inespecífico, ou seja, não associado a um fenótipo reconhecível ou que permita estabelecer o diagnóstico de uma síndrome específica, são propostos dois testes genéticos, o *microarray* cromossômico (SIGTAP (SIGTAP 02.02.10.010-3) e o sequenciamento do exoma, a serem feitos em série. A propósito desses testes, vale destacar a orientação recente de se iniciar a investigação dos quadros inespecíficos, também designados como não-sindrômicos, pelo sequenciamento do exoma, dado o maior rendimento diagnóstico do mesmo quando comparado ao do *microarray* cromossômico²⁵.

Entretanto, a indicação de começar a investigação por um ou outro exame continua sendo prerrogativa do médico assistente, uma vez que achados da história familiar e do exame físico podem apontar para uma causa cromossômica mais plausível e, nesse caso, se justifica iniciar a investigação da deficiência intelectual pelo *microarray* cromossômico (SIGTAP 02.02.10.010-3). Por outro lado, quando o processo for iniciado pelo sequenciamento do exoma e este for negativo, está indicado prosseguir com *microarray* cromossômico, e vice-versa^{25; 26; 27}.

Ainda para os indivíduos com DI sem fenótipo reconhecível, também é oportuno salientar que não está indicada, *a priori*, a realização de testes específicos, como o teste molecular para síndrome do X

frágil (SIGTAP 02.02.10.008-1: análise de DNA por PCR; ou SIGTAP 02.02.10.006-5: análise de DNA por *Southern blot*).

Já quando for possível, a partir da avaliação genético-clínica, identificar um fenótipo específico, os testes devem ser norteados pela hipótese estabelecida, considerando a disponibilidade do serviço. Exemplificando o que foi dito, em paciente cuja hipótese diagnóstica inicial é uma síndrome de microdeleção ou microduplicação, como, por exemplo, a síndrome da deleção 22q11.2, e o teste de FISH específico (SIGTAP 02.02.10.009-0) ou MLPA específico (SIGTAP 02.02.10.007-3) para o cromossomo 22 estiver disponível no serviço, é desejável iniciar a investigação pelo mesmo. No entanto, caso não se disponha de tal exame e(ou) havendo dúvida quanto ao diagnóstico clínico específico, preconiza-se iniciar a investigação pelo *microarray* cromossômico. O mesmo vale para a hipótese diagnóstica da síndrome de Williams, relacionada à microdeleção 7q11.23, que tanto pode ser detectada por FISH (SIGTAP 02.02.10.009-0) como por *microarray* cromossômico (SIGTAP 02.02.10.010-3)^{26; 27}.

Outro grande subgrupo que engloba parte dos indivíduos com fenótipo clinicamente reconhecível é o da deficiência intelectual ligada ao cromossomo X, muitas vezes considerada a partir da história familiar. Quando, além da recorrência familiar com distribuição sugestiva de herança ligada ao X, é possível reconhecer um fenótipo particular, como o da síndrome do X frágil, deve ser indicado o teste molecular específico para essa condição (em geral, uma combinação de análises por PCR (SIGTAP 02.02.10.008-1) ou por *Southern blot* (SIGTAP 02.02.10.006-5) como exame de primeira linha e, sendo o mesmo negativo, prossegue-se a investigação com exoma e *microarray* cromossômico, como recomendado para os casos inespecíficos de deficiência intelectual. Por outro lado, para os indivíduos com avaliação clínica inespecífica, está indicado o exoma como teste de primeira linha^{25; 28; 29}.

No caso de indivíduos com deficiência intelectual ligada ao X síndrômica, o exame a ser realizado inicialmente dependerá da hipótese diagnóstica estabelecida. Por exemplo, pacientes com quadro clínico de síndrome de Rett, ou outros fenótipos relacionados ao gene *MECP2*, devem ser investigados por meio de sequenciamento e pesquisa de deleções e duplicações desse gene pela técnica de MLPA. E, se o exame específico para a hipótese inicial resultar negativo, a investigação deve prosseguir com o sequenciamento do exoma^{25; 28}.

Quando a avaliação genético-clínica sugere síndromes gênicas autossômicas como causa da deficiência intelectual, o sequenciamento do exoma novamente está indicado como exame de

primeira linha ²⁵. Entretanto, deve-se considerar a indicação de teste molecular específico, se ele estiver disponível, sobretudo quando houver suspeição de alteração sequencial do DNA.

Para pacientes com quadro clínico sugestivo e história familiar de deficiência intelectual de causa indefinida é indicado realizar a análise por *microarray* cromossômico ou o sequenciamento do exoma como exames de primeira linha para iniciar a investigação diagnóstica de DI ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor de causa indeterminada, ficando a critério clínico a decisão de fazer primeiramente um ou outro ^{25; 27; 28}.

Vale acrescentar que diante do baixo rendimento diagnóstico nessa população, o exame de cariótipo convencional (SIGTAP 02.02.10.003-0) não deve ser utilizado como teste diagnóstico de primeira linha para a investigação de pacientes com DI ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, salvo nos indivíduos com quadro clínico de síndrome de Down. Trata-se da causa genética mais comum de deficiência intelectual, em geral associada a fenótipo conhecido, determinado na maioria das vezes por trissomia regular do cromossomo 21, identificada pelo exame de cariótipo. Outras aneuploidias autossômicas, como as trissomias dos cromossomos 13 e 18, em geral se apresentam como síndromes de anomalias congênitas múltiplas e dificilmente são investigadas como casos de deficiência intelectual de causa indeterminada. Já os pacientes com deficiência intelectual com fenótipo reconhecível e relacionado a alguma síndrome de microdeleção ou microduplicação, devem inicialmente fazer o teste específico para a sua hipótese diagnóstica (FISH específico [02.02.10.009-0] ou MLPA [SIGTAP 02.02.10.007-03]), considerando a capacidade instalada do serviço em questão, ou o *microarray* cromossômico, quando o teste específico não estiver disponível ^{27; 28}.

O teste molecular para síndrome do X frágil está indicado inicialmente para todos os indivíduos do sexo masculino com quadro clínico sugestivo dessa condição ou, em um segundo momento, para aqueles com deficiência intelectual (sem quadro clínico sugestivo da síndrome do X frágil) e *microarray* cromossômico dentro da normalidade ou exoma dentro da normalidade.

Familiares de pacientes que tenham indicação e desejarem se submeter a exames para fins de aconselhamento genético serão orientados para realização do teste genético específico relacionado ao diagnóstico do caso-índice.

3.2.2. Testes metabólicos

Os erros inatos do metabolismo também podem interferir no desenvolvimento do indivíduo e testes metabólicos devem ser solicitados preferencialmente para aqueles com involução neurológica, quadros metabólicos episódicos ou progressivos, consanguinidade parental ou qualquer sinal/sintoma sugestivo de doença metabólica, como visceromegalia não infecciosa, alterações osteoarticulares, odor incomum da urina e (ou) do suor, entre outros ³⁰.

A investigação dessas condições é tema de protocolos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras – EIXO 1 – Doenças Raras de origem genética – Grupo: Erros Inatos do Metabolismo ²⁴.

3.2.3. Ressonância magnética

A ressonância magnética de crânio (SIGTAP 02.07.01.006-4) pode ser indicada para indivíduos com alteração de perímetro cefálico (micro ou macrocefalia), epilepsia, sinal neurológico focal, distúrbios do movimento, involução neuropsicomotora, entre outros.

A tomografia computadorizada de crânio não está indicada na investigação diagnóstica da deficiência intelectual, tendo em vista sua contribuição ínfima e relacionada a achados diagnósticos inespecíficos ^{30; 31}.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT indivíduos com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual de causa indeterminada, sem restrição de sexo, idade ou grau de perda funcional.

Quando necessário, para fins de aconselhamento e realização de testes genéticos, serão considerados como população-alvo também os parentes consanguíneos dos pacientes cuja deficiência intelectual venha a ter sua origem estabelecida por este PCDT, desde que sejam maiores de 18 anos capazes, ou menores de 18 anos legalmente emancipados, ou ainda que demonstrem interesse e capacidade de discernir. Não serão realizados testes em crianças assintomáticas.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT os indivíduos com diagnóstico etiológico de deficiência intelectual estabelecido, seja genético ou ambiental.

6. RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

No contexto da deficiência intelectual, independentemente do estabelecimento do diagnóstico etiológico e quando for de interesse do indivíduo ou de seus familiares, são recomendados:

- **Acompanhamento médico clínico e/ou especializado:** indicado para todos os casos que tenham diagnóstico estabelecido, seja o mesmo clínico, citogenômico ou molecular.

- **Aconselhamento genético:** indicado para todos os casos/famílias nos quais for possível reconhecer um padrão de herança e/ou que tenham diagnóstico estabelecido, seja clínico, citogenômico ou molecular (SIGTAP 03.01.01.022-6).

- **Avaliação por fisioterapeuta, fonoaudiólogo(a) e terapeuta ocupacional:** para instituição de terapias de habilitação e apoio, quando cabíveis, visando estimular de forma orientada e tão logo quanto possível, o desenvolvimento das potencialidades dos indivíduos avaliados.

- **Avaliação por psicólogo(a) e(ou) pedagogo(a):** para avaliação, estimulação e orientação relacionados ao neurodesenvolvimento do paciente, assim como para a educação/reeducação de suas funções cognitivas, sensoriais e executivas. Também pode ser recomendado para familiares ou cuidadores com evidências de sofrimento e desajuste psicossocial. A avaliação psicopedagógica é indicada para indivíduos em idade escolar, sendo destinada à elaboração de situação de ensino que favoreça a superação da dificuldade apresentada pelo paciente com déficit de aprendizagem.

7. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento clínico e de reabilitação necessários.

Pacientes com suspeita de doença de deficiência intelectual devem, preferencialmente, ser encaminhados para um centro de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com deficiência intelectual deve ocorrer com equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a realização de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional, e o estabelecido nas Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS.

Seguem abaixo os procedimentos incluídos neste protocolo que estão no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>:

03.01.01.020-0 - Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 2- Deficiência Intelectual

02.02.10.010-3 - Identificação de alteração cromossômica submicroscópica por ARRAY-CGH

02.02.10.008-1 - Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível a metilação

02.02.10.006-5 - Análise de DNA pela técnica de southern blot

02.02.10.009-0 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença

02.02.10.007-3 - Análise de DNA por MLPA

02.02.10.008-1 - Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e QPCR sensível a metilação

02.02.10.003-0 - Determinação de cariótipo em sangue periférico (c/ técnica de bandas)

02.02.10.009-0 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença

02.02.10.007-3 - Análise de DNA por MLPA

02.07.01.006-4 - Ressonância magnética de crânio

03.01.01.022-6 - Aconselhamento Genético

8. REFERÊNCIAS

- 1 BRASIL. Promulga a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu Protocolo Facultativo, assinados em Nova York, em 30 de março de 2007. 2009.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-10 guide for mental retardation**. Geneva: World Health Organization. 1996
- 3 WHO. World Health Organization. International Classification of Diseases [ICD 11]. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>>, 2018. Acesso em: 05 de maio de 2020.
- 4 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, ISBN 9531917876.
- 5 BATTAGLIA, A.; CAREY, J. C. **Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview**. 3-14, AMJ Med Genetics: Part C - Seminars in Medical Genetics 2003; 117C: 3-14
- 6 ROELEVELD, N.; ZIELHUIS, G. A. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 39, n. 2, p. 125-132, 1997. ISSN 0012-1622.
- 7 CROW, Y. J.; TOLMIE, J. L. Recurrence risks in mental retardation. **Journal of Medical Genetics**, v. 35, n. 3, p. 177-182, 1998. ISSN 0022-2593.
- 8 MOESCHLER, J. B.; SHEVELL, M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. **Pediatrics**, v. 134, n. 3, p. e903-e918, 2014. ISSN 0031-4005.
- 9 SCHALOCK, R. L.; LUCKASSON, R. A.; SHOGREN, K. A. **The renaming of mental retardation: Understanding the change to the term intellectual disability**. Intellectual and developmental disabilities, p.116-124. 2007
- 10 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Atlas: Global resources for persons with intellectual disabilities: 2007**. World Health Organization, 2007. ISBN 9241563508.
- 11 BERTELLI, M. O. et al. "Intellectual developmental disorders": reflections on the international consensus document for redefining "mental retardation-intellectual disability" in ICD-11. **Advances in mental health and intellectual disabilities**, 2016.
- 12 IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico: 2010 - resultados gerais da amostra**. Rio de Janeiro, 2010.

- 13 **BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS . 41 p. 2014.**
- 14 **AAMR. American Association on Mental Retardation. Retardo mental: definição, classificação e sistemas de apoio. Porto Alegre: ARTMED, 2006.**
- 15 **SÃO PAULO (ESTADO). Secretaria da Educação. Núcleo de Apoio Pedagógico Especializado – CAPE. Deficiência intelectual: realidade e ação/Secretaria da Educação. Núcleo de Apoio Pedagógico Especializado – CAPE; organização, Maria Amélia Almeida. – São Paulo:SE,: 153 p. 2012.**
- 16 **RAUCH, A. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. American journal of medical genetics Part A, v. 140, n. 19, p. 2063-2074, 2006. ISSN 1552-4825.**
- 17 **CHIURAZZI, P.; PIROZZI, F. Advances in understanding—genetic basis of intellectual disability. F1000Research, v. 5, 2016.**
- 18 **ELLISON, J. W.; ROSENFELD, J. A.; SHAFFER, L. G. Genetic basis of intellectual disability. Annual review of medicine, v. 64, p. 441-450, 2013. ISSN 0066-4219.**
- 19 **LAMONT, M. A.; DENNIS, N. R. Aetiology of mild mental retardation. Archives of disease in childhood, v. 63, n. 9, p. 1032-1038, 1988. ISSN 0003-9888.**
- 20 **TOPPER, S.; OBER, C.; DAS, S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. Clinical genetics, v. 80, n. 2, p. 117-126, 2011. ISSN 0009-9163.**
- 21 **MAKELA, N. L. et al. Parental perceived value of a diagnosis for intellectual disability (ID): a qualitative comparison of families with and without a diagnosis for their child's ID. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 149, n. 11, p. 2393-2402, 2009. ISSN 1552-4825.**
- 22 **BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, nº 33. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília: Ministério da Saúde. 2012. 272**
- 23 **KLIEGMAN, R. M. et al. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia. Elsevier/Saunders, 2008. ISBN 143772180X.**
- 24 **BRASIL. Portaria Nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União, 2014.**

- 25 VRIJENHOEK, T. et al. Whole-exome sequencing in intellectual disability; cost before and after a diagnosis. **European Journal of Human Genetics**, v. 26, n. 11, p. 1566-1571, 2018. ISSN 1476-5438.
- 26 MILLER, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 5, p. 749-764, 2010. ISSN 0002-9297.
- 27 BI, W. et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? **Genetics in Medicine**, v. 15, n. 6, p. 450-457, 2013. ISSN 1530-0366.
- 28 MICHELSON, D. J. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 77, n. 17, p. 1629-1635, 2011. ISSN 0028-3878.
- 29 TASSONE, F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 15, n. 11, p. 1465-1473, 2015. ISSN 1744-8352.
- 30 VAN KARNEBEEK, C. D. M. et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. **Molecular genetics and metabolism**, v. 111, n. 4, p. 428-438, 2014. ISSN 1096-7192.
- 31 MURIAS, K. et al. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. **Brain and Development**, v. 39, n. 8, p. 644-655, 2017. ISSN 0387-7604.

1. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de elaboração do PCDT para Diagnóstico Etiológico de Deficiência Intelectual foi apresentada na 79ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em maio de 2020. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 89ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

2. Busca da evidência

a) Metodologia

Para compor o corpo da evidência científica deste protocolo foram buscados estudos originais e revisões sistemáticas, contendo dados sobre o uso diagnóstico de vários testes genéticos realizados no contexto da investigação etiológica da deficiência intelectual, os quais nortearam as perguntas de pesquisa elaboradas por meio do acrônimo PICO indicadas no escopo deste PCDT.

As pesquisas foram feitas nas bases de dados do MEDLINE via Pubmed, The Cochrane Library e Embase. As estratégias de busca utilizadas e os fluxogramas de seleção dos artigos para cada PICO e em cada base de dados encontram-se detalhados a seguir. A primeira busca nas bases de dados foi realizada em 17/06/2015 e não houve restrição por idioma ou limitação no que diz respeito ao grau da deficiência intelectual ou a idade dos pacientes. Para atualizar o corpo da evidência, uma nova busca foi realizada em setembro de 2017, nas mesmas bases de dados acima referidas e com os mesmos critérios da seleção anterior, para todos os PICOS deste protocolo clínico.

Foram definidas seis questões de pesquisa apresentadas no Quadro A, para as quais foram realizadas buscas por evidências científicas.

Quadro A - Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

Número	Descrição
1	Há evidência científica para uso do <i>Microarray</i> cromossômico como teste genético de primeira linha (em substituição ao cariótipo convencional) para investigação etiológica de pacientes com deficiência intelectual de qualquer grau ou atraso global de desenvolvimento de causa indeterminada?
2	A realização de ressonância magnética de crânio deve ser indicada como método diagnóstico para todos os indivíduos em investigação por atraso global de desenvolvimento ou deficiência intelectual de qualquer grau de causa indeterminada?
3	A realização de testes metabólicos ² deve ser indicada como método diagnóstico para todos os indivíduos em investigação de atraso global de desenvolvimento e déficit intelectual e com achados sugestivos de doença metabólica ³ ?
4	A utilização de PCR como teste diagnóstico de primeira linha para suspeita de síndrome do X frágil apresenta melhor acurácia diagnóstica comparada ao uso do <i>Southern blotting</i> para pacientes com deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento?
5	Há evidência científica de maior rendimento diagnóstico do sequenciamento completo do exoma para deficiência intelectual de causa indeterminada em comparação ao uso de <i>Microarray</i> cromossômico?
6	Há evidência científica para indicação do exoma como teste diagnóstico de primeira linha para indivíduos com suspeita de deficiência intelectual ligada ao X inespecífica?

Visando sensibilizar as estratégias de busca e considerando que há limitações da indexação dos estudos de acurácia diagnóstica nas próprias bases de dados, as estratégias de busca foram

² Aqui considerados testes metabólicos de triagem, ou de primeira linha, não direcionados, indicados para rastreamento de doenças metabólicas tratáveis. São incluídos nessa classificação: dosagem sérica de amônia e lactato, dosagem plasmática de aminoácidos, dosagem de homocisteína, perfil de acilcarnitinas, dosagem sérica de cobre e ceruloplasmina, dosagem de ácidos orgânicos na urina, dosagem urinária de purinas e pirimidinas, dosagem urinária dos metabólitos da creatina, dosagem de oligossacárides e de glicosaminoglicanos na urina (Van Karnebeek & Stockler-Ipsiroglu, 2014).

³ No contexto da deficiência intelectual, são considerados como achados sugestivos de doenças metabólicas: involução neurológica, quadros episódicos ou progressivos, consanguinidade parental, visceromegalia não infecciosa, alterações osteo-articulares, odor incomum na urina e(ou) no suor.

elaboradas com descritores que contemplassem apenas a população alvo (P) e a intervenção a ser avaliada (I). O comparador ou teste de referência (C) e o desfecho (O) não foram incluídos na estratégia, a fim de ampliar a possibilidade de encontrar desfechos relevantes para os pacientes e melhorar a qualidade da evidência. Em algumas estratégias de busca foi necessário aplicar um filtro temporal para reduzir o período durante o qual os artigos seriam analisados e em outras aplicou-se um filtro de desenho de estudo para selecionar os artigos de revisão. Além dos resultados da busca automatizada, foram inseridos de forma manual no corpo da evidência os estudos que potencialmente trariam contribuições a alguma das questões de pesquisa (“hand search”).

Inicialmente foram excluídos pelo título e resumo do artigo os estudos com abordagem doença-específica ou gene-específicos, pois em geral se limitam a um diagnóstico sindrômico particular e não à investigação etiológica da deficiência intelectual. Também foram removidos artigos que fogem desse tema, como os que tratam de diagnóstico fetal ou pré-natal, ou ainda os estudos em modelo animal e os não relacionados à deficiência intelectual, além de relatos de casos individuais e estudos em duplicata.

Após esse filtro inicial, os trabalhos restantes foram lidos na íntegra, sendo de início eliminados os artigos de opinião, pois trazem uma reflexão sobre o tema sob a perspectiva do(s) autor(es), e ainda os de revisão narrativa ou descritiva, que não trazem dados primários e não descrevem claramente o método utilizado na revisão da literatura; também foram excluídos resumos e anais de congresso, pois não apresentam dados primários dos pacientes. O fluxo de seleção dos artigos foi descrito para cada questão de pesquisa, e encontra-se detalhado nas sessões a seguir.

Diante da seleção final que compunha o corpo de evidência para cada PICO, optou-se por eleger, para embasar este protocolo, os artigos que apresentam melhor validade interna com menor risco de vieses. Para tanto, além de considerarmos o desenho de cada estudo, avaliamos os trabalhos individualmente (aqueles que compunham a seleção final de artigos para cada PICO) por meio de instrumento adaptado a partir do QUADAS 2 para avaliação de risco de viés, conforme demonstrado adiante para o PICO 1. A opção preferencial foi pelas revisões sistemáticas cuja abordagem era a investigação do diagnóstico etiológico de indivíduos com deficiência intelectual.

A) Questão de pesquisa 1

Questão de Pesquisa 1: Há evidência científica para uso do *Microarray* cromossômico⁴ como teste genético de primeira linha (em substituição ao cariótipo convencional) para investigação etiológica de pacientes com deficiência intelectual de qualquer grau ou atraso global de desenvolvimento de causa indeterminada?

Quadro B - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 1

População	Pacientes com atraso global de desenvolvimento ou deficiência intelectual de qualquer grau de causa não especificada
Intervenção	<i>Microarray</i> cromossômico
Comparador	Cariótipo convencional
Outcomes	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico

1. Estratégia de busca

Quadro C - Estratégia de busca para a questão de pesquisa 1

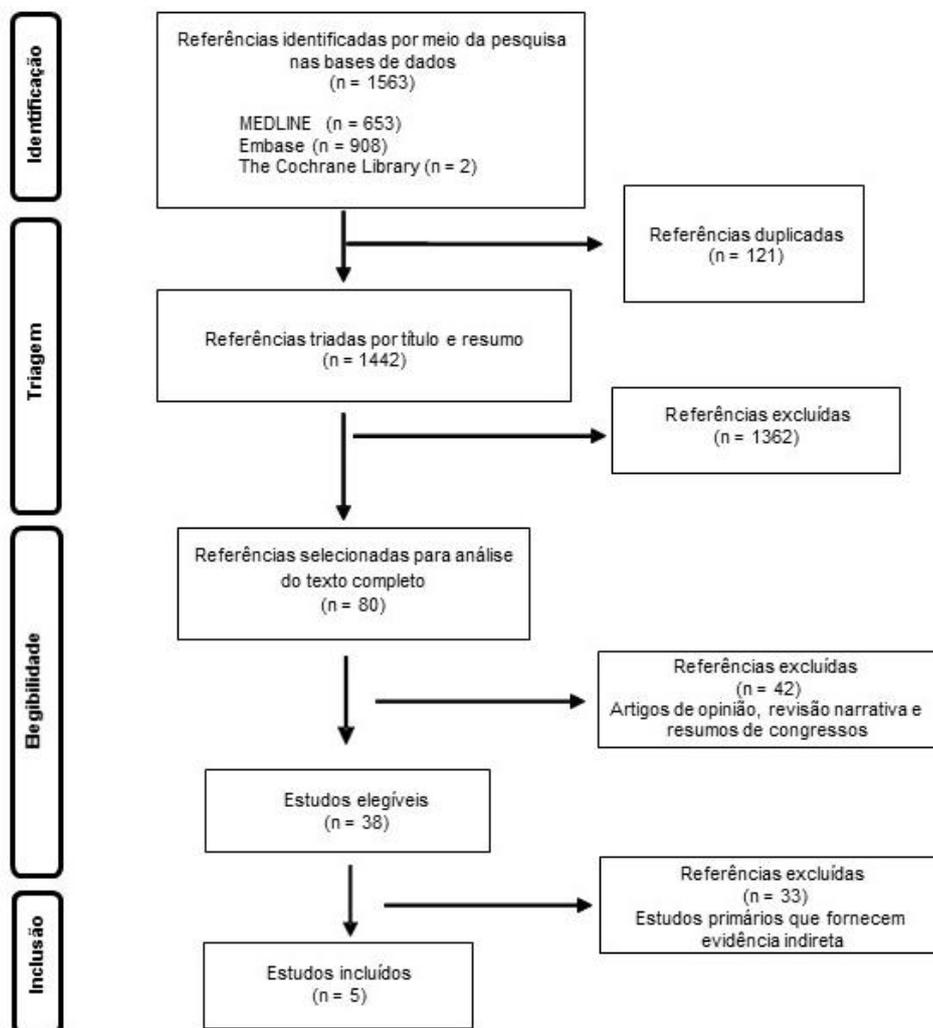
Base de dados	Estratégia de busca (17/06/2015)	Número de artigos localizados
MEDLINE (via PubMed)	((("Oligonucleotide Array Sequence Analysis"[Mesh] AND oligodeoxyribonucleotide array sequence analysis OR sequence analysis, oligonucleotide array OR cdna microarrays OR microarray, cdna OR microarrays, cdna OR cdna microarray OR cdna arrays OR array, cdna OR arrays, cdna OR cdna array OR gene chips OR chip, gene OR chips, gene OR gene chip OR oligonucleotide arrays OR array, oligonucleotide OR arrays, oligonucleotide OR oligonucleotide array OR oligonucleotide microarrays OR microarray, oligonucleotide OR microarrays, oligonucleotide OR oligonucleotide microarray OR dna microarrays OR dna microarray OR microarray, dna OR microarrays, dna OR dna chips OR chip, dna OR chips, dna OR dna chip OR dna microchips OR dna microchip OR microchip, dna OR microchips, dna OR dna arrays OR array, dna OR arrays, dna OR dna array))) AND (((("Developmental Disabilities"[Mesh] OR development disorders, child OR child development disorder OR development disorder, child OR disabilities, developmental OR developmental disability OR disability, developmental OR child development disorders OR child development deviations OR child development deviation OR development deviation, child OR development deviations, child OR deviation, child development OR child development disorders, specific OR developmental delay disorders OR developmental delay disorder))) OR (((disabilities, intellectual OR intellectual disabilities OR mental retardation OR retardation, mental OR disability, intellectual OR mental retardation, psychosocial OR mental retardation, psychosocial OR psychosocial mental retardation OR psychosocial mental retardation OR retardation, psychosocial mental OR retardations, psychosocial mental OR deficiency, mental OR deficiencies, mental OR mental deficiencies OR mental deficiency OR idiocy)) OR intellectual disability[MeSH Terms]))) AND diagnosis[MeSH Terms]	653

⁴O “*microarray* cromossômico” ou “hibridização genômica em *arrays*”, também conhecido como cariótipo molecular, pode ser traduzido como pesquisa de microarranjos cromossômicos e abrange diferentes técnicas com distintas resoluções, como o array-CGH, SNP-array, a-GH, dentre outras. Este procedimento foi incorporado no rol do SUS sob o número 02.02.10.010-3 e com a denominação “Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH”.

EMBASE	(Developmental disabilities or intellectual impairment) AND DNA Microarray	908
The Cochrane Library	(Intellectual disability OR developmental disability) AND Chromosomal Microarray	2
TOTAL		1563

2. Seleção das evidências

Figura A - Fluxograma de seleção de estudos para a questão de pesquisa 1



Por meio da estratégia de busca acima (Quadro C) foram recuperadas 1563 referências. Após a remoção de 121 duplicatas, 1442 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. Mil, trezentos e sessenta e dois artigos foram excluídos nessa etapa. Cinco referências foram consideradas elegíveis.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

A seleção dos artigos incluiu três revisões sistemáticas, uma delas com metanálise, além de dois estudos primários que fornecem comparação direta entre o teste índice (“*microarray* cromossômico”) e o teste referência (cariótipo convencional). Todos os estudos foram favoráveis ao uso do *microarray* cromossômico como teste diagnóstico de primeira linha na investigação diagnóstica do déficit intelectual, em contraposição ao cariótipo convencional. Em tais estudos, o desfecho utilizado para evidenciar a vantagem de um teste sobre o outro foi o rendimento diagnóstico, definido pela proporção de indivíduos com déficit intelectual que tiveram seu diagnóstico etiológico estabelecido pelo exame, dividido pelo total de pacientes com deficiência intelectual submetidos ao teste ^{1; 2; 3}.

Vale destacar que há ampla heterogeneidade entre esses estudos, cujos critérios de inclusão e exclusão não são uniformes; uns contemplam apenas pacientes com déficit intelectual inespecífico (não sindrômico), outros selecionaram indivíduos com déficit intelectual e distúrbios ou outros achados (como alterações antropométricas ou defeitos congênitos), o que pode modificar o rendimento diagnóstico. Além disso, muitos estudos incluíram apenas pacientes com deficiência intelectual de moderada a grave, o que pode inserir um viés de espectro. Outra fonte adicional de heterogeneidade entre os estudos revisados foi a diferença entre plataformas e sondas utilizadas para a realização do *microarray* cromossômico, levando a variações na resolução do teste ^{1; 2; 3}.

É oportuno mencionar que mesmo havendo trabalhos que permitiam uma comparação direta do *microarray* cromossômico com o cariótipo convencional entre os artigos originais, permitindo, portanto, o cálculo da acurácia diagnóstica, parâmetro ideal para medir o desempenho do teste diagnóstico, a preferência de todos os autores é pelo desfecho rendimento diagnóstico. Tal opção deve-se ao fato de o teste tido como referência não necessariamente ser considerado o teste diagnóstico “padrão-ouro” para a investigação etiológica de indivíduos com deficiência intelectual. Nessa situação, calcular a acurácia diagnóstica do *microarray* cromossômico em comparação ao cariótipo é despropositado, uma vez que sabidamente subestimaríamos a acurácia do teste molecular, já que os resultados falso-positivos atribuídos ao primeiro seriam “verdadeiro-positivos” não detectados pelo cariótipo convencional, cuja resolução é inferior. Sendo assim, está justificado o uso do rendimento diagnóstico em detrimento da acurácia diagnóstica não só para esse, mas para vários outros testes genéticos diagnósticos que compartilham o mesmo contexto.

A primeira revisão, feita por Sagoo e colaboradores em 2009, incluiu 19 estudos primários (série de casos ou coortes clínicas), totalizando 13.926 pacientes com deficiência intelectual, anomalias congênitas e exame de cariótipo convencional normal. Como havia evidência de heterogeneidade entre os estudos ($\chi^2 = 63,75$, $P < 0,001$, $I^2=72\%$, IC95%: 55-82%) foi usado modelo randômico para realização da meta-análise e o rendimento diagnóstico combinado dos 19 estudos foi de 10% (IC 95%: 8-12%), ou seja, entre os pacientes submetidos ao teste, inicialmente sem causa identificada pelo cariótipo convencional, 10% tiveram diagnóstico etiológico após a realização do *microarray* cromossômico. O estudo ainda discute o fato de a evidência se constituir predominantemente de pacientes ocidentais, em especial europeus e norte-americanos, e ressalta a limitação do método diante das variantes de significado incerto¹.

Os resultados dessa metanálise atualizada fornecem evidências para apoiar o uso rotineiro do *microarray* cromossômico na investigação de pacientes com dificuldades de aprendizagem e anomalias congênitas, nos quais as análises citogenéticas convencionais foram negativas. No entanto, como o método também identifica falsos positivos em taxa semelhante às variantes causais, alguns cuidados na prática clínica são necessários. Assim, atualmente, uma decisão sobre o uso do *microarray* cromossômico é de responsabilidade de um geneticista clínico, que será capaz de avaliar a provável utilidade clínica, além de interpretar os resultados para os pais. Além disso, embora essa revisão sistemática tenha fornecido informações adicionais sobre o uso desse exame em um grupo clinicamente selecionado de indivíduos nos quais a análise citogenética convencional foi negativa, os achados não podem ser extrapolados para um grupo não selecionado, no qual o déficit seja menos grave e a probabilidade de causa genética seja menor. Portanto, o uso do *microarray* cromossômico como investigação de primeira linha em todos os pacientes com déficit de aprendizado deve ser avaliado com base em grandes estudos prospectivos¹.

A revisão sistemática conduzida por Hochstenbach e colaboradores, também publicada em 2009, compreende 29 estudos (17 dos quais também analisados por Sagoo et al. em 2009¹) e incluiu 19.463 pacientes com deficiência intelectual ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (dos quais, 13.536 foram incluídos na meta-análise de Sagoo, 2009), com ou sem dismorfismos ou defeitos congênitos. Foram realizadas análises de subgrupos estratificando os pacientes com deficiência intelectual em “selecionados”, ou seja, com resultados normais para cariótipo convencional e FISH, e “não selecionados”. Entre os 1101 indivíduos selecionados, o rendimento diagnóstico do *microarray* cromossômico foi 13,8%, sendo as deleções intersticiais (101) seguidas das duplicações (28), os tipos mais comuns de alterações cromossômicas implicadas no diagnóstico etiológico da deficiência intelectual nesse grupo. Já entre os 204 pacientes não selecionados

previamente por análise citogenética convencional, o rendimento diagnóstico foi de 12,3% (25 casos diagnosticados) e, igualmente, as deleções (20) e as duplicações (3) cromossômicas foram predominantes. Os demais 18.158 pacientes foram submetidos a ensaios direcionados (*targeted*) com rendimento diagnóstico de 6,5% (1176 pacientes diagnosticados). Outra análise de subgrupo foi realizada considerando o espaço médio entre as sondas do ensaio (diretamente relacionado à resolução do exame), sendo que o rendimento diagnóstico chega a 17,4% (43 casos diagnosticados entre 247 indivíduos) com sondas de 30 a 70kb aplicadas em pacientes selecionados.^{1,2}

Visando ainda avaliar a contribuição do cariótipo convencional na investigação diagnóstica de pacientes com déficit intelectual submetidos ao *microarray* cromossômico, os mesmos autores realizaram um estudo retrospectivo na Holanda, incluindo 36.325 indivíduos referenciados por deficiência intelectual ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor para exame de cariótipo convencional ou FISH na Holanda, dentre os quais foram diagnosticados 3.126 casos com alterações cromossômicas (8,6%), com um rendimento diagnóstico de 8,1%, excluídas as translocações *Robertsonianas*, as inversões e as translocações recíprocas familiares aparentemente balanceadas. Durante os anos de 1998 a 2004 foi analisada uma coorte de 28.805 casos submetidos a FISH e cariótipo convencional, para a qual encontrou-se rendimento diagnóstico de 8%, dos quais 4,5% detectado por cariótipo e 3,5% por FISH específico. Entre as 3.126 alterações cromossômicas encontradas, 2.703 desbalanceamentos cromossômicos poderiam ser claramente detectados pelo *microarray* cromossômico, enquanto as 423 anomalias cromossômicas restantes poderiam não ser detectadas pela nova técnica, incluindo defeitos de ploidia, translocações *Robertsonianas*, inversões e outros rearranjos balanceados, além de mosaicos de baixa contagem (limiar de 20%). Sendo assim, a realização do exame de cariótipo após o *microarray* cromossômico traria um acréscimo diagnóstico inferior a 0,78%, já que uma parte das alterações detectadas apenas pelo cariótipo convencional não teria implicação diagnóstica².

A revisão sistemática de Miller e colaboradores³, publicada em 2010, que propõe o *microarray* cromossômico como teste de diagnóstico de primeira linha para indivíduos com atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual e(ou) anomalias congênitas, reúne 21.698 pacientes com deficiência intelectual, transtornos do espectro autista e anomalias congênitas múltiplas, distribuídos em 33 estudos primários, 17 deles já incluídos na meta-análise feita por Sagoo et al. (2009)¹, além dos 29 revisados por Hochstenbach et al. (2009)². O rendimento diagnóstico médio do *microarray* cromossômico foi 12,2%, sendo cerca de 10% maior do que o rendimento diagnóstico do cariótipo por bandamento G aplicado isoladamente, o qual foi considerado ainda menor que 3% com a exclusão dos casos de síndrome de Down. Os autores discutem que o rendimento do teste tem

melhorado graças ao aumento da resolução das plataformas e consideram ainda as limitações relacionadas à técnica, as quais se relacionam a dificuldades na interpretação das variantes de significado incerto e na detecção de mosaicismo. Os autores propõem o emprego do *microarray* cromossômico como teste de primeira linha na investigação diagnóstica de indivíduos com deficiência intelectual de origem indeterminada, em substituição ao exame de cariótipo convencional, incentivando a comunidade de geneticistas clínicos e laboratoriais a uniformizar a realização do *microarray* cromossômico ou cariótipo molecular como teste diagnóstico, assim como a interpretação dos resultados do mesmo.

No que diz respeito a estudos primários, os dois trabalhos que oferecem uma comparação direta entre o teste índice e o teste referência, são os de Bi et al. (2013)⁴ e Byeon et al. (2014)⁵, descritos a seguir:

Entre 2004 e 2011, Bi e colaboradores (2013) selecionaram 3.710 casos consecutivos, encaminhados aos laboratórios de Genética Médica da Faculdade de Medicina de Baylor, para realização simultânea de exame do cariótipo por bandamento G e *microarray* cromossômico. Entre os 3.710 indivíduos analisados, 325 apresentaram cariótipo alterado, sendo que 295 correspondiam a alterações desbalanceadas que justificavam o quadro clínico e 30 tinham rearranjos balanceados, determinando um rendimento diagnóstico de 7,95% para o cariótipo convencional. Já para as diferentes resoluções do *microarray* cromossômico, com esclarecimento de 469 dos 3.710 casos, o rendimento diagnóstico foi de 12,64%⁴.

Já em 2014, Byeon e colaboradores estudaram 87 indivíduos oriundos de um ambulatório de Neurologia Pediátrica, selecionados conforme a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: atraso de desenvolvimento, deficiência intelectual, epilepsia refratária ao tratamento ou sinais dismórficos. Os dois exames, cariótipo convencional e *microarray* cromossômico, foram feitos simultaneamente em todos os pacientes. O cariótipo convencional mostrou-se alterado em nove casos (rendimento diagnóstico de 10,34%), enquanto o *microarray* cromossômico esclareceu o diagnóstico etiológico de 19 casos (rendimento diagnóstico de 21,83%)⁵.

A nova busca realizada em 2017 obteve 984 estudos, dos quais apenas sete foram selecionados para atualizar o corpo da evidência. Nenhum corresponde a revisão sistemática; todos são estudos primários e não mostram resultados que modifiquem a recomendação inicial.

4. Recomendação:

O *microarray* cromossômico está indicado como exame de primeira linha para iniciar a investigação diagnóstica de indivíduos com déficit intelectual ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor de causa indeterminada.

O cariótipo convencional, pelo seu baixo rendimento diagnóstico na população-alvo, não é recomendado como teste diagnóstico de primeira linha para a investigação de indivíduos com déficit intelectual, salvo nos casos com **suspeita de síndrome de Down**.

B) Questão de pesquisa 2

Questão de Pesquisa 2: A realização de ressonância magnética de crânio deve ser indicada como método diagnóstico para todos os indivíduos em investigação por atraso global de desenvolvimento ou deficiência intelectual de qualquer grau de causa indeterminada?

Quadro D - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 2

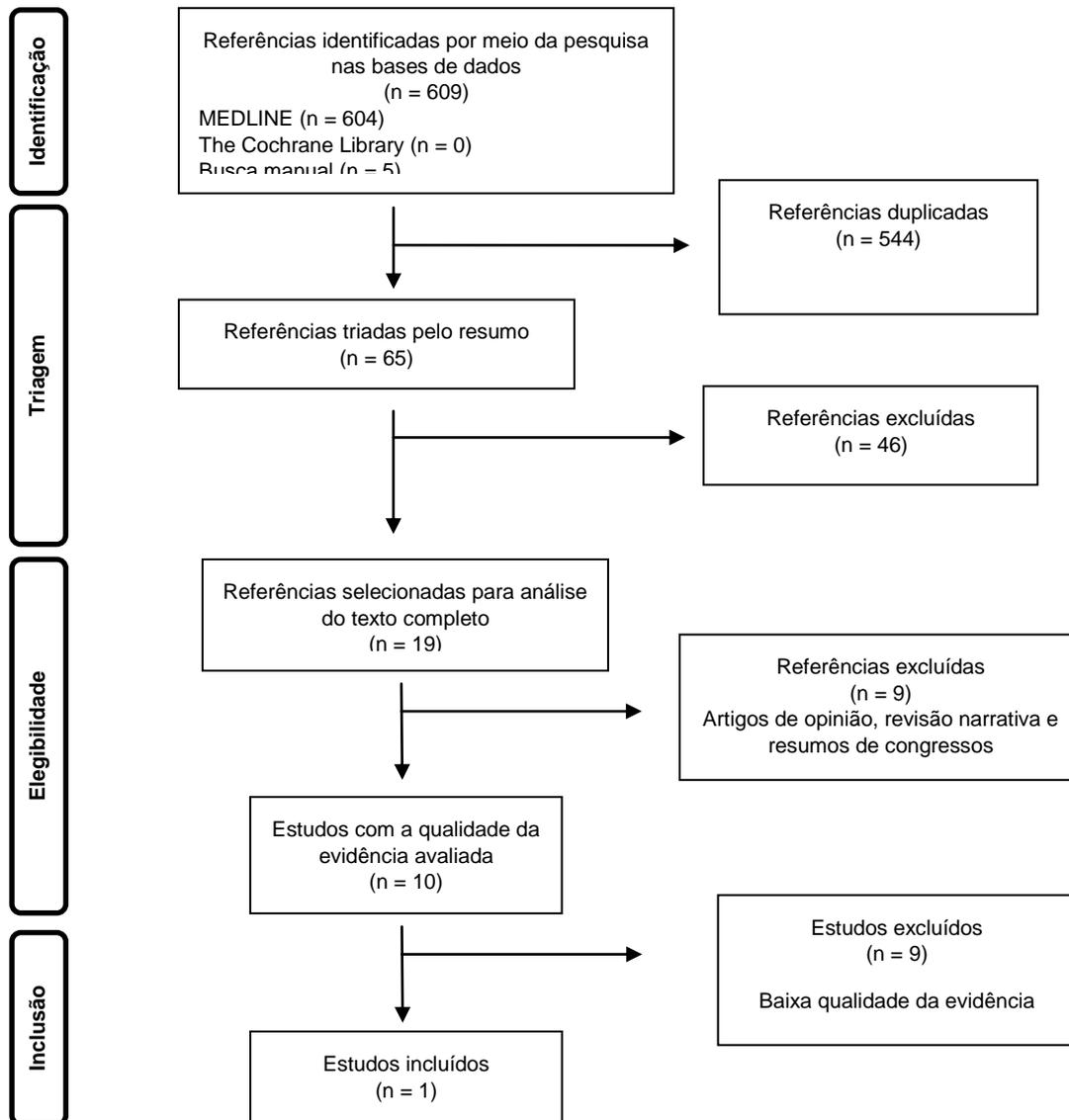
População	Pacientes com deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento
Intervenção	Ressonância magnética de crânio
Comparador	Não fazer
Outcomes	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico (achados de significância clínica que contribuam para o diagnóstico)

1. Estratégia de busca

Quadro E - Estratégia de busca para a questão de pesquisa 2

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Nº de artigos localizados
MEDLINE (via PubMed)	((((("Developmental Disabilities"[Mesh] OR Development Disorders, Child OR Child Development Disorder OR Development Disorder, Child OR Disabilities, Developmental OR Developmental Disability OR Disability, Developmental OR Child Development Disorders OR Child Development Deviations OR Child Development Deviation OR Development Deviation, Child OR Development Deviations, Child OR Deviation, Child Development OR Child Development Disorders, Specific OR Developmental Delay Disorders OR Developmental Delay Disorder)) OR (((((Disabilities, Intellectual OR Intellectual Disabilities OR Mental Retardation OR Retardation, Mental OR Disability, Intellectual OR Mental Retardation, Psychosocial OR Mental Retardations, Psychosocial OR Psychosocial Mental Retardation OR Psychosocial Mental Retardations OR Retardation, Psychosocial Mental OR Retardations, Psychosocial Mental OR Deficiency, Mental OR Deficiencies, Mental OR Mental Deficiencies OR Mental Deficiency OR Idiocy)) OR intellectual disability[MeSH Terms]))) AND ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR Imaging, Magnetic Resonance OR NMR Imaging OR Imaging, NMR OR Zeugmatography OR Tomography, MR OR Tomography, NMR OR MR Tomography OR NMR Tomography OR Tomography, Proton Spin OR Proton Spin Tomography OR Magnetization Transfer Contrast Imaging OR MRI Scans OR MRI Scan OR Scan, MRI OR Scans, MRI OR fMRI OR MRI, Functional OR Functional MRI OR Functional MRIs OR MRIs, Functional OR Functional Magnetic Resonance Imaging OR Magnetic Resonance Imaging, Functional OR Imaging, Chemical Shift OR Chemical Shift Imagings OR Imagings, Chemical Shift OR Shift Imaging, Chemical OR Shift Imagings, Chemical OR Chemical Shift Imaging)) AND ("2000/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND review Filters: Publication date from 2000/01/01	604
The Cochrane Library	Intellectual disability OR Developmental disability AND Magnetic Resonance Imaging	0
Busca manual		5
TOTAL		609

Figura B - Fluxograma de seleção de estudos para a questão de pesquisa 2



2. Seleção das evidências

Por meio das estratégias de busca acima foram recuperadas 609 referências. Após a remoção de duplicatas e leitura de títulos, resumo e texto completo, um estudo foi considerado elegível.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

Após a seleção, foi incluída a revisão sistemática de Van Karnebeek e colaboradores, publicada em 2005, por apresentar melhor qualidade entre as demais referências ⁶.

O estudo em questão utilizou o método desenvolvido pela Colaboração Cochrane de revisão sistemática, conforme o *Cochrane Reviewers Handbook - version 4.1.4*, no intuito de estabelecer um protocolo baseado em evidências para investigação diagnóstica de deficiência intelectual. A revisão contempla outros exames complementares, porém são descritos aqui apenas os resultados concernentes aos estudos de neuroimagem traduzidos em rendimento diagnóstico, definido pelo número de casos com achado neurorradiológico de anormalidade crânio-encefálica, detectado por tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética de encéfalo, dividido pelo número total de pacientes submetidos ao exame ⁶.

Os autores da revisão sistemática avaliaram nove séries de casos, perfazendo 1.506 pacientes ambulatoriais com déficit intelectual (além de critérios distintos de seleção, como causa indeterminada, ausência de paralisia cerebral, ausência de micro ou macrocefalia, ausência de trauma ou asfixia perinatal, déficit não progressivo e ausência de outros sintomas neurológicos) avaliados com tomografia axial computadorizada de crânio e (ou) ressonância magnética, sendo que o rendimento diagnóstico conjunto da tomografia computadorizada e da ressonância magnética de pacientes selecionados (com alteração de perímetro cefálico, sinais neurológicos focais ou alterações do exame neurológico) e não selecionados foi de 25,89%. Entretanto, vale ressaltar que dentre esses achados a maioria não contribuiu para o diagnóstico etiológico, ou seja, em geral tratava-se de achado inespecífico que não justificava o quadro clínico de deficiência intelectual do paciente. Quando são considerados apenas os achados que caracterizam ou contribuem para o estabelecimento do diagnóstico etiológico, o rendimento diagnóstico da ressonância magnética isoladamente cai para proporções de 0,2% a 3,9% (rendimento médio de 2%), e ainda na dependência dos pacientes terem sido selecionados ou não ⁶.

Um aspecto relevante também discutido nessa revisão foi o fato de que em todos os estudos que estratificaram os pacientes quanto ao grau de deficiência intelectual, o rendimento diagnóstico da neuroimagem foi ainda mais baixo em pacientes com déficit intelectual classificado como de limítrofe a leve. Outra desvantagem relacionada ao exame é a necessidade de cooperação dos pacientes, fato que muitas vezes exige sedação ⁶.

Diante disso, a recomendação dos autores é indicar estudos de neuroimagem apenas em casos selecionados, como indivíduos com alteração de perímetro cefálico, epilepsia, achados neurológicos focais, ou, de um modo geral, antecedentes clínicos sugestivos de comprometimento neurológico ⁶.

Em setembro de 2017, a estratégia de busca foi atualizada, sendo identificados 139 registros. Apenas o estudo de Murias e colaboradores, publicado em 2017, foi selecionado por corresponder a revisão sistemática com metanálise, porém os resultados não trazem evidências que modifiquem a recomendação inicialmente proposta ⁷.

4. Recomendação:

A ressonância magnética de crânio como investigação diagnóstica em indivíduos com atraso global de desenvolvimento ou deficiência intelectual, de qualquer grau, de causa indeterminada deve ser recomendada preferencialmente em casos selecionados, como os que apresentam alteração de perímetro cefálico, sinal neurológico focal, ou ainda outros achados neurológicos, como epilepsia, ataxia, distúrbios do movimento, involução neuropsicomotora, dentre outros.

A tomografia computadorizada de crânio não está indicada na investigação diagnóstica da deficiência intelectual, tendo em vista sua contribuição ínfima e relacionada a achados diagnósticos inespecíficos.

C) Questão de pesquisa 3

Questão de Pesquisa 3: A realização de testes metabólicos deve ser indicada como método diagnóstico para todos os indivíduos em investigação de atraso global de desenvolvimento e déficit intelectual e com achados sugestivos de doença metabólica?

Como testes metabólitos foram considerados os testes metabólicos de triagem, ou de primeira linha, não direcionados, indicados para rastreamento de doenças metabólicas tratáveis. São incluídos nessa classificação: dosagem sérica de amônia e lactato, dosagem plasmática de aminoácidos, dosagem de homocisteína, perfil de acilcarnitinas, dosagem sérica de cobre e ceruloplasmina, dosagem de ácidos orgânicos na urina, dosagem urinária de purinas e pirimidinas, dosagem urinária dos metabólitos da creatina, dosagem de oligossacárides e de glicosaminoglicanos na urina⁸.

No contexto da deficiência intelectual, são considerados como achados sugestivos de doenças metabólicas: involução neurológica, quadros episódicos ou progressivos, consanguinidade parental, visceromegalia não infecciosa, alterações osteoarticulares, odor incomum na urina e ou no suor.

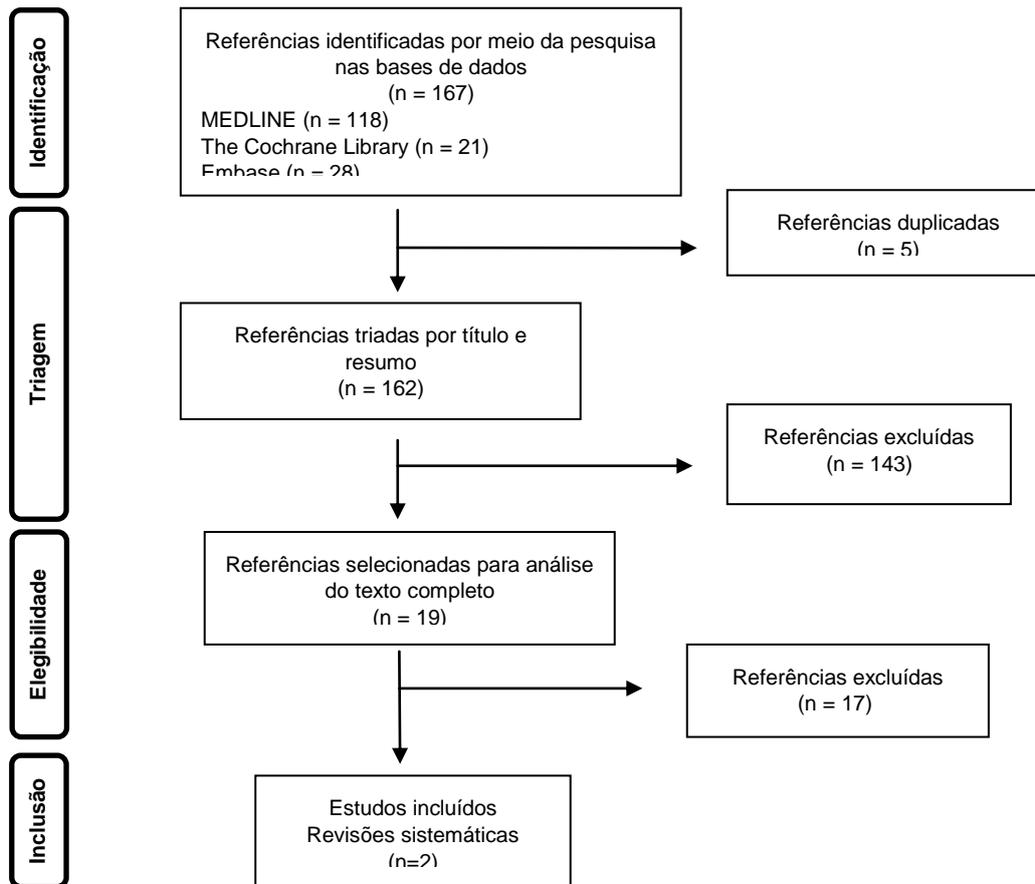
Quadro F - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 3

População	Pacientes com deficiência intelectual/atraso global de desenvolvimento com achados sugestivos de doença metabólica
Intervenção	Testes metabólicos
Comparador	Não fazer
Outcomes	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico

1. Estratégia de busca

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Nº de artigos localizados
MEDLINE (via PubMed)	(((((Disabilities, Intellectual OR Intellectual Disabilities OR Mental Retardation OR Retardation, Mental OR Disability, Intellectual OR Mental Retardation, Psychosocial OR Mental Retardations, Psychosocial OR Psychosocial Mental Retardation OR Psychosocial Mental Retardations OR Retardation, Psychosocial Mental OR Retardations, Psychosocial Mental OR Deficiency, Mental OR Deficiencies, Mental OR Mental Deficiencies OR Mental Deficiency OR Idiocy)) OR intellectual disability[MeSH Terms] "Developmental Disabilities"[Mesh] OR Development Disorders, Child OR Child Development Disorder OR Development Disorder, Child OR Disabilities, Developmental OR Developmental Disability OR Disability, Developmental OR Child Development Disorders OR Child Development Deviations OR Child Development Deviation OR Development Deviation, Child OR Development Deviations, Child OR Deviation, Child Development OR Child Development Disorders, Specific OR Developmental Delay Disorders OR Developmental Delay Disorder)) AND metabolic testing	118
EMBASE	(Intellectual impairment OR mental deficiency OR developmental disabilities) AND metabolic testing	28
The Cochrane Library	(Intellectual disability OR developmental disability) AND metabolic testing	21
TOTAL		167

Figura C - Fluxograma de seleção de estudos para a questão de pesquisa 3



2. Seleção das evidências

Por meio das estratégias de busca acima foram recuperadas 167 referências. Após a remoção de 5 duplicatas, 162 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. Cento e quarenta e três artigos foram excluídos nessa etapa. Dezenove referências foram consideradas elegíveis.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

Para compor a evidência da questão de pesquisa sobre a indicação dos testes metabólicos para pacientes com déficit intelectual, elegeram-se as únicas duas revisões sistemáticas que tratam do tema^{9,10}.

A primeira revisão sistemática, realizada em 2003 por Shevell e colaboradores, teve como objetivo estabelecer recomendações baseadas em evidências para a investigação etiológica de crianças com

atraso de desenvolvimento neuropsicomotor não progressivo. Com relação à investigação de erros metabólicos, o artigo revisou sete trabalhos originais, agregando ao todo 3.364 pacientes com déficit intelectual. Em todos esses estudos, o desfecho utilizado para medir a intervenção diagnóstica foi o rendimento diagnóstico, definido pelo número de pacientes diagnosticados com os testes metabólicos dividido pelo total de pacientes submetidos aos testes⁹.

No estudo de melhor qualidade, no qual quatro coortes sucessivas de crianças com deficiência intelectual grave, nascidas entre 1969 e 1972, foram submetidas a um protocolo padronizado de testes metabólicos, o rendimento diagnóstico foi de 5%. Outros dois estudos envolvendo um total de 2655 indivíduos com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual, sem outros critérios de seleção, demonstraram rendimento diagnóstico com variação entre 0,6% a 1,3%. Entre os estudos com indicação de testes metabólicos fundamentada em critérios específicos, como história familiar sugestiva e consanguinidade parental, o rendimento diagnóstico chegou até 5%. Outra observação relevante nessa revisão foi a de que achados inespecíficos e sem implicação diagnóstica são frequentemente encontrados quando os testes são realizados na rotina da investigação diagnóstica da deficiência intelectual, sem associação a outra indicação clínica⁹.

Concluindo, para Shevell e colaboradores, a inclusão de testes metabólicos na rotina da investigação de crianças com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor têm um rendimento diagnóstico aproximado de 1%, que, em determinadas situações (critérios de seleção específicos como presença de involução neurológica), pode chegar até 5%. Com base nesse resultado e considerando que o Comitê da Academia Americana de Neurologia arbitrou que testes com rendimento diagnóstico de 1% seriam considerados de relevância clínica na investigação diagnóstica em questão, para esses autores os testes metabólicos estariam indicados na investigação etiológica de atraso global do desenvolvimento ou deficiência intelectual, sobretudo quando há indicação pela história clínica e (ou) familiar⁹.

Já a revisão sistemática publicada em 2011, por Michelson e colaboradores, também traz as recomendações elaboradas pela Academia Americana de Neurologia (Comitê Prático da Sociedade de Neurologia Infantil) para a avaliação diagnóstica de crianças com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e, à semelhança da anterior, identificou rendimento diagnóstico de 5% para os testes metabólicos, conforme o estudo de melhor qualidade. Entre os demais, que somam 3.682 casos, o rendimento diagnóstico médio foi de 1,8% (variando de 1,4% a 2,3%). Porém, quando os testes foram indicados a partir da hipótese clínica de doenças metabólicas, o rendimento diagnóstico variou de 2,7% a 4,6%¹⁰.

A conclusão dessa segunda revisão foi que a indicação sistemática de testes metabólicos para crianças com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor tem um rendimento geral que varia entre 0,2 e 4,6%, na dependência da presença de indicadores clínicos e do alcance dos testes realizados. O rendimento específico do teste metabólico para defeitos congênitos da glicosilação (CDG) é superior a 1,4% e o rendimento diagnóstico dos testes de síntese e transporte de creatina é maior que 2,8%¹⁰.

Há ainda revisões que priorizam a tratabilidade para orientação da investigação diagnóstica dos erros inatos do metabolismo, pois apesar de serem predominantemente de ocorrência rara ou ultrarrara, essas condições se constituem no maior grupo de doenças genéticas associadas a atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual passíveis de terapia específica.

Uma delas, conduzida por Van Karnebeek e colaboradores, identificou 89 erros metabólicos associados a atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual como manifestação principal e passíveis de tratamento, entre indivíduos investigados por suspeita de erro inato do metabolismo. Os efeitos terapêuticos são descritos como melhora e(ou) estabilização do desenvolvimento neuropsicomotor, da cognição, do comportamento, e ainda de convulsões, distúrbios psiquiátricos, manifestações neurológicas e sistêmicas associadas. Os níveis de evidência disponíveis para os diversos tratamentos variaram de Nível 1b, c (n = 5); Nível 2a, b, c (n = 14); Nível 4 (n = 53) e Níveis 4–5 (n = 27). Os dados foram traduzidos em um algoritmo de investigação com dois níveis de diagnóstico. O primeiro inclui testes de triagem em urina e sangue, relativamente acessíveis, menos invasivos e com potencial de identificar 60% dos erros metabólicos tratáveis. São incluídos cromatografia de aminoácidos, perfil de acilcarnitina, dosagens de homocisteína e ceruloplasmina (sangue), e dosagens de ácidos orgânicos, oligossacárideos, glicosaminoglicanos metabólitos da creatina, purinas e pirimidinas (urina). O segundo nível abrange os distúrbios relacionados a sinais e sintomas clínicos individuais. As recomendações do estudo favorecem a identificação clínica precoce dessas condições, visando o início oportuno da terapia com perspectivas de melhorar os resultados do desenvolvimento neurológico⁸.

De todo modo, mesmo quando não há perspectiva de terapia específica, o estabelecimento do diagnóstico frequentemente traz outros benefícios para esses pacientes, seus familiares e cuidadores, como redução da ansiedade e da incerteza, empoderamento e capacitação para uso da rede de suporte e de pesquisa, melhora no entendimento de tratamento e prognóstico, redução de procedimentos desnecessários e dos custos relacionados a essas intervenções, estabelecimento de

condutas antecipatórias para manejo de comorbidades, além de aconselhamento genético e possibilidade de diagnóstico pré-implantacional ¹⁰.

4. Recomendação

Os testes metabólicos devem ser solicitados em indivíduos com atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual, preferencialmente naqueles com involução neurológica, quadros metabólicos episódicos ou progressivos, consanguinidade parental ou outro achado que sugira uma doença metabólica, como visceromegalia não infecciosa, alterações osteoarticulares, odor alterado (ou incomum) de urina e (ou) suor, entre outros. Sendo assim, os testes metabólicos não estão indicados, *a priori*, em todos os indivíduos com atraso de desenvolvimento ou déficit intelectual como teste diagnóstico de primeira linha, salvo quando houver história clínica ou familiar sugestiva, ou ainda algum sinal ou sintoma indicativo de doença metabólica. Quando a suspeita diagnóstica de erro inato do metabolismo for consistente em indivíduos com deficiência intelectual ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, a investigação preconizada pela hipótese diagnóstica específica deve ser priorizada, de acordo com o respectivo PCDT, considerando os publicados no eixo I-3 da Portaria SAS/MS 199/2014 ¹¹, evitando-se assim postergar e negligenciar o diagnóstico de condições potencialmente tratáveis.

D) Questão de pesquisa 4

Questão de Pesquisa 4: A utilização de PCR como teste diagnóstico de primeira linha para suspeita de síndrome do X frágil apresenta melhor acurácia diagnóstica comparada ao uso do *Southern blotting* para pacientes com deficiência intelectual ou atraso global de desenvolvimento?

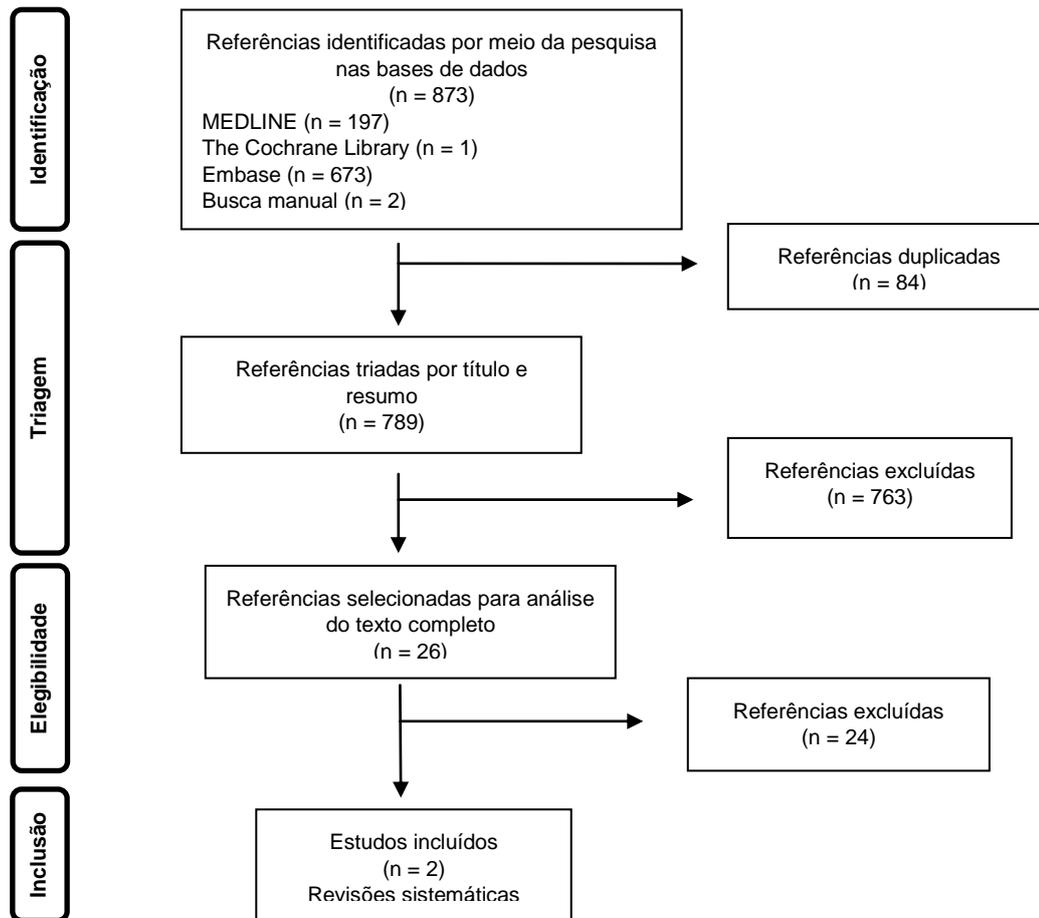
Quadro G - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 4

População	Pacientes com deficiência intelectual/atraso global de desenvolvimento
Intervenção	PCR para síndrome do X frágil
Comparador	<i>Southern blotting</i> para síndrome do X frágil
Outcomes	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico

1. Estratégias de busca

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Número de artigos localizados
MEDLINE (via PubMed)	(review) AND (((((genetic testing[MeSH Terms]) OR diagnosis[MeSH Terms]) OR genetic testing)) AND "Fragile X Syndrome"[Mesh])	197
EMBASE	Fragile X syndrome AND (Genetic testing OR diagnosis or Diagnostic accuracy) AND Review	673
The Cochrane Library	Fragile X syndrome AND Genetic testing AND Diagnosis	1
Busca manual		2
TOTAL		873

Figura D - Fluxograma de seleção de estudos para a questão de pesquisa 4



2. Seleção das evidências

Por meio das estratégias de busca acima foram recuperadas 873 referências. Após a remoção de 84 duplicatas, 789 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. Setecentos e sessenta e três estudos foram excluídos nessa etapa. Duas referências foram consideradas elegíveis.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

Após a seleção final dos estudos relacionados à investigação diagnóstica da síndrome do X frágil em indivíduos com déficit intelectual, 26 artigos relacionados ao diagnóstico da síndrome do X frágil foram incluídos, entre os quais se elegeram as duas únicas revisões sistemáticas encontradas.

A revisão sistemática elaborada por Michelson e colaboradores, publicada em 2011, revisou 21 trabalhos originais que contemplavam o diagnóstico da síndrome do X frágil entre indivíduos com

deficiência intelectual. Entretanto, esses trabalhos não são homogêneos em relação ao método diagnóstico utilizado, sendo incluídos estudos nos quais foi realizado o exame citogenético para diagnóstico do X frágil, o qual, a partir da identificação do gene *FMR1* no início da década de 90, passou a ser substituído pelos testes moleculares, utilizando os métodos de *Southern blotting* e da reação em cadeia da polimerase (PCR). Assim, as comparações são feitas entre análise citogenética e molecular, e não especificamente entre os testes moleculares disponíveis ¹⁰.

Conforme Michelson *et al.* (2011), o rendimento diagnóstico para a mutação completa da síndrome do X frágil foi de 2% (0,7-6,4%), entre 2.226 pacientes (55,5% do sexo masculino) com deficiência intelectual leve a moderada de causa indeterminada. O rendimento diagnóstico do teste molecular para síndrome do X frágil proveniente de estudos de coorte (24.216 indivíduos com déficit intelectual de leve a moderado) foi de 2,5%. Quando se considera apenas indivíduos do sexo masculino com deficiência intelectual de grau não especificado, o rendimento diagnóstico do teste molecular para síndrome do X frágil varia de 2,6 a 2,9%. Já nas meninas, o rendimento fica entre 1,1 e 1,3%. Por outro lado, em homens com quadro clínico sugestivo de síndrome do X frágil, o rendimento do teste subiu para 15,2% (entre 164 meninos testados) ¹⁰.

Na revisão realizada por Van Karnebeek e colaboradores, fundamentada em 39 artigos originais, incluindo os que contemplaram técnicas citogenéticas para detecção do sítio frágil do cromossomo X, o rendimento diagnóstico médio foi de 2,0 a 5,4%. O único estudo primário que testou uma população não selecionada de indivíduos com déficit intelectual obteve 0,7% de rendimento diagnóstico. Estudos que incluíram apenas pacientes com déficit intelectual de moderado a grave apresentaram um rendimento diagnóstico de 4,1% contra 1% dos indivíduos selecionados com deficiência intelectual de limítrofe a leve. Já no sexo feminino, o rendimento diagnóstico encontrado para síndrome do X frágil foi de 0,3%. Os autores concluíram que apesar de o teste molecular para síndrome do X frágil apresentar rendimento diagnóstico baixo, deveria continuar sendo realizado em todos os meninos com déficit intelectual, sobretudo na presença de antecedentes familiares indicativos de herança ligada ao X e na ausência de microcefalia. Por outro lado, também consideraram que o teste molecular para síndrome do X frágil não deve ser aplicado rotineiramente em meninas, salvo nos casos de história familiar positiva para essa condição, ou frente a quadro clínico fortemente sugestivo ⁶.

Em 2017, a atualização da busca, resgatou 114 estudos, os quais não preencheram os critérios de inclusão para compor o corpo da evidência. Dessa forma, a recomendação elaborada em 2015 foi mantida.

Especificamente com relação ao método diagnóstico, vale acrescentar que os testes moleculares são recomendados por serem mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da mutação completa e da pré-mutação do X frágil, quando essa condição for associada a um distúrbio de repetição trinucleotídica, o que corresponde à quase totalidade dos casos. O método considerado como padrão ouro utiliza uma combinação das técnicas de PCR, particularmente útil no dimensionamento das repetições CGG e permitindo identificar tanto o alelo expandido quanto o alelo na faixa de pré-mutação, e de *Southern blot*, para dimensionamento de alelos maiores e determinação do status de metilação. Porém, a análise por *Southern blotting* é um procedimento mais dispendioso e demorado, requerendo maior quantidade de DNA genômico de alto peso molecular do que a PCR, e permitindo apenas a análise simultânea de um número limitado de amostras. Como alternativa, atualmente muitos laboratórios estão optando pela triagem por PCR, associada a um ensaio de PCR para determinação do status de metilação (ou, se possível, análise por *Southern blotting*), quando for identificado um alelo expandido ¹².

4. Recomendação

O teste molecular para síndrome do X frágil, seja pelo método de *Southern blotting*, seja por uma combinação de ensaios por PCR, que inclui a triagem do alelo expandido por essa técnica associada a outro ensaio também de PCR para determinação do *status* de metilação (ou, se possível, análise por *Southern blotting* quando identificado um alelo expandido), está indicado inicialmente para todos os indivíduos do sexo masculino com quadro clínico indicativo de síndrome do X frágil ou, em um segundo momento, para aqueles com deficiência intelectual sem quadro clínico sugestivo da síndrome do X frágil e análise por *microarray* cromossômico ou exoma dentro da normalidade.

E) Questão de pesquisa 5

Questão de Pesquisa 5: Há evidência científica de maior rendimento diagnóstico do sequenciamento completo do exoma para deficiência intelectual de causa indeterminada em comparação ao uso de *Microarray* cromossômico?

Quadro H - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 5

População	Pacientes com deficiência intelectual de causa indeterminada
------------------	--

Intervenção	Sequenciamento completo do exoma
Comparador	<i>Microarray cromossômico</i>)
Outcomes	Acurácia diagnóstica / rendimento diagnóstico

1. Descrição dos estudos e seus resultados

Há evidência científica tanto para embasar o uso diagnóstico do sequenciamento do exoma na investigação da deficiência intelectual de causa indeterminada, quanto para afirmar que o rendimento diagnóstico do exoma é maior que o da hibridização genômica em *arrays*, de acordo com o Relatório de Recomendação nº 442 - Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada¹³.

O sequenciamento do exoma foi incorporado como procedimento ambulatorial de alta complexidade para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada, conforme instituído na Portaria nº. 18, de 27 de março de 2019, publicada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

F) Questão de pesquisa 6

Questão de Pesquisa 6: Há evidência científica para indicação do exoma como teste diagnóstico de primeira linha para indivíduos com suspeita de deficiência intelectual ligada ao X inespecífica?

Quadro I - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 5

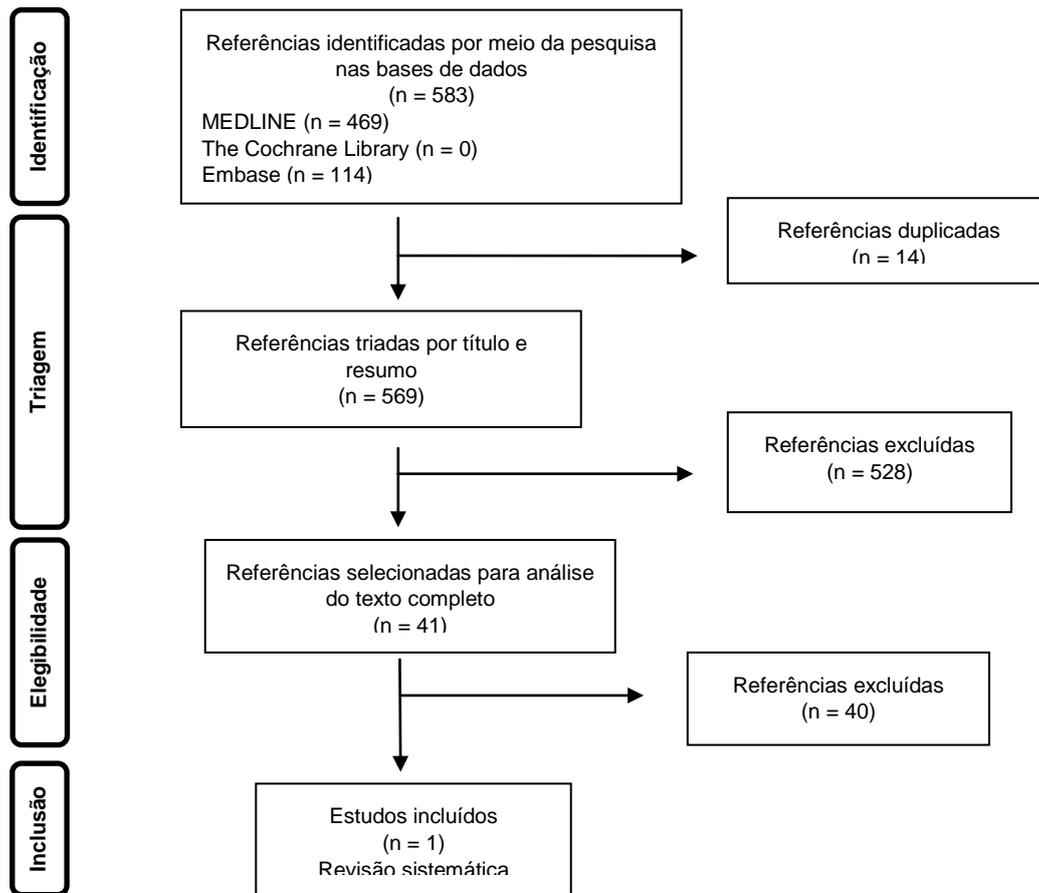
População	Pacientes com suspeita de deficiência intelectual ligada ao X inespecífica
Intervenção	Sequenciamento do exoma
Comparador	Sequenciamento de genes específicos do cromossomo X
Outcomes	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico

1. Estratégias de busca

Quadro J - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 5

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Número de artigos localizados
MEDLINE (via PubMed)	genetic testing[MeSH Terms]) AND ("Mental Retardation, X-Linked"[Mesh] Mental Retardation, X Linked or Retardation, X-Linked Mental or X-Linked Mental Retardations or X-Linked Mental Retardation Disorders or X Linked Mental Retardation Disorders or X-Linked Mental Retardation Syndromes or X Linked Mental Retardation Syndromes or X-Linked Mental Retardation or X Linked Mental Retardation)	469
EMBASE	X linked mental retardation AND genetic testing	114
The Cochrane Library	X linked mental retardation AND genetic testing	0
TOTAL		583

Figura E - Fluxograma de seleção de estudos para a questão de pesquisa 5



2. Descrição dos estudos e seus resultados

Concluída a seleção, o corpo da evidência para esse PICO foi composto de uma revisão sistemática. Vários dos trabalhos correspondiam a estudos de análise clínica e molecular relacionadas a condições ou síndrome específicas, tendo em vista a heterogeneidade de condições classificadas no grupo da deficiência intelectual ligada ao X.⁶

Michelson e colaboradores revisaram 56 artigos para avaliar estudos relacionados a genes ligados ao cromossomo X, a maioria deles correspondendo a relato de casos. Ao todo, a revisão contemplou 2.168 pacientes com deficiência intelectual, porém um único estudo (516 pacientes) avaliou múltiplos genes ligados ao X. Observou-se que o rendimento diagnóstico variou conforme a história familiar; em indivíduos do sexo masculino com história familiar fortemente sugestiva de herança ligada ao X, o rendimento diagnóstico do conjunto de genes ligados ao X chegou a 42%; já quando a história familiar é possivelmente ligada ao X a taxa de rendimento foi de 17%¹⁰.

Os autores consideraram que genes ligados ao cromossomo X, entre os quais *FMR1*, *MECP2*, *ARX*, *SCL6A* e dezenas de outros já identificados são responsáveis pelo diagnóstico de mais de 10% de todos os casos de deficiência intelectual. Como o quadro clínico da deficiência intelectual ligada ao X na maioria das vezes é inespecífico ou não sindrômico, é a história familiar sugestiva de herança ligada ao X que passa a direcionar a investigação diagnóstica de genes ligados ao X. Desse modo, uma forma multiplexada de teste genético, como sequenciamento do exoma, é vista como abordagem mais conveniente frente à recorrência familiar de deficiência intelectual com distribuição indicativa de herança ligada ao X, quando comparada ao resultado de testes gene-específicos feitos em série¹⁰.

Após a nova busca realizada em setembro de 2017, adicionalmente, foram avaliados ao todo 31 artigos. Contudo, nenhum dele foi incluído no corpo da evidência por se tratar de revisões narrativas, ou artigos de opinião ou mesmo por não corresponderem à nossa população alvo.

3. Recomendação

Apesar das evidências apenas indiretas, recomenda-se o uso do sequenciamento do exoma (com foco na análise de variantes localizadas no cromossomo X), em detrimento de exames gene-específicos realizados em série, para os casos suspeitos de deficiência intelectual ligada ao cromossomo X com teste molecular negativo para síndrome do X frágil.

Para mais informações sobre a avaliação do exoma e o processo de tomada de decisão sobre a incorporação do procedimento, consultar a página da Conitec, onde consta o Relatório de Recomendação do exoma¹⁴.

- ¹ SAGOO, G. S. et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. **Genetics in Medicine**, v. 11, n. 3, p. 139, 2009. ISSN 1530-0366.
- ² HOCHSTENBACH, R. et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. **European journal of medical genetics**, v. 52, n. 4, p. 161-169, 2009. ISSN 1769-7212.
- ³ MILLER, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 5, p. 749-764, 2010. ISSN 0002-9297.
- ⁴ BI, W. et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? **Genetics in Medicine**, v. 15, n. 6, p. 450-457, 2013. ISSN 1530-0366.
- ⁵ BYEON, J. H. et al. Application of array-based comparative genomic hybridization to pediatric neurologic diseases. **Yonsei medical journal**, v. 55, n. 1, p. 30-36, 2014. ISSN 0513-5796.
- ⁶ VAN KARNEBEEK, C. D. M. et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. **European journal of human genetics**, v. 13, n. 1, p. 6-25, 2005. ISSN 1476-5438.
- ⁷ MURIAS, K. et al. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. **Brain and Development**, v. 39, n. 8, p. 644-655, 2017. ISSN 0387-7604.
- ⁸ VAN KARNEBEEK, C. D. M. et al. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. **Molecular genetics and metabolism**, v. 111, n. 4, p. 428-438, 2014. ISSN 1096-7192.
- ⁹ SHEVELL, M. I. et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 60, n. 3, p. 367-380, 2003. ISSN 0028-3878.
- ¹⁰ MICHELSON, D. J. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 77, n. 17, p. 1629-1635, 2011. ISSN 0028-3878.

- ¹¹ BRASIL. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em 12 de outubro de 2016.
- ¹² TASSONE, F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 15, n. 11, p. 1465-1473, 2015. ISSN 1744-8352.
- ¹³ CONITEC. Relatório 442 - Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf>, 2019.
- ¹⁴ BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec). Relatório de recomendação nº 442 (março/2019). Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf>, 2019. Acesso em: 14 de fevereiro de 2020.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL