



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 21, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2020.

Aprova o Protocolo para o Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a deficiência intelectual no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 566/2020 e o Relatório de Recomendação nº 572 – Outubro de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo para o Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da deficiência intelectual, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da deficiência intelectual.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa condição em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE

HÉLIO ANGOTTI NETO

## ANEXO

### PROTOCOLO PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

#### 1. INTRODUÇÃO

A Deficiência Intelectual (DI) é uma condição complexa que traz dificuldade 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 preconizam a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu protocolo facultativo, do qual o Brasil é signatário<sup>1</sup>.

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 etiologicamente distintas. Sua definição envolve diversos aspectos relacionados ao conceito de inteligência, devendo sempre ser analisada como componente 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)<sup>2; 3; 4; 5</sup>.

O diagnóstico da deficiência intelectual, independentemente dos fatores causais, fundamenta-se 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 deficiência intelectual 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<sup>2; 4; 6; 7</sup>. Como não é possível aplicar e validar tais testes antes dos cinco anos de idade, para crianças com idade inferior a essa que não atingem os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor esperados para a faixa etária são utilizadas as designações “atraso global do desenvolvimento” ou “atraso do desenvolvimento neuropsicomotor”, que podem indicar a possibilidade de DI no futuro. Contudo, é oportuno destacar que tanto o atraso global de desenvolvimento quanto o déficit intelectual já consolidado representam a mesma entidade mórbida em momentos diferentes de um determinado período de tempo. Sendo assim, a sua investigação etiológica é indicada em qualquer fase, sendo relevante para a prevenção de complicações associadas e instituição de terapias de estimulação e apoio, melhorando a qualidade de vida de pessoas com deficiência intelectual e suas famílias<sup>5; 8</sup>.

Historicamente, a deficiência intelectual tem sido designada por diversos termos, tais como “retardo ou retardamento mental”, “deficiência mental ou intelectual” e “dificuldades de aprendizagem”, entre 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<sup>4; 8; 9; 10; 11</sup>.

A deficiência intelectual acomete de 1% a 3% da população global<sup>5; 8</sup>. Além disso, estudos registram um predomínio do sexo masculino, com razão de sexo de 1,5:1<sup>5; 6</sup>. No Brasil, conforme dados do Censo Demográfico de 2010, há pelo menos 2,6 milhões (1,4%) de pessoas com deficiência mental ou intelectual<sup>12</sup>. Sobre a prevalência

do atraso global de desenvolvimento, não há informações precisas, mas uma estimativa razoável situa entre 1% a 3% das crianças com menos de cinco anos de idade, correspondente à prevalência de deficiência intelectual na população geral <sup>5;6</sup>.

O estabelecimento do diagnóstico etiológico da deficiência intelectual pode ser um processo bastante complexo devido à significativa heterogeneidade causal dessa condição, que pode resultar de causas genéticas, da participação adversa do ambiente, ou ainda da interação entre ambos <sup>13</sup>, sendo que a maioria desses fatores já exerce seus efeitos durante o período pré-natal. Fatores ambientais diversos são considerados, como exposição a agentes teratogênicos, com destaque para o álcool, prematuridade, encefalopatia hipóxico-isquêmica, intercorrências perinatais e 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% <sup>14;15</sup>.

As causas genéticas respondem por parcela significativa dos casos de deficiência intelectual, notadamente entre as formas mais graves. 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 deficiência intelectual moderada ou grave tenham origem genética <sup>5;8;16;17;18</sup>. A deficiência intelectual também pode se associar a mecanismo multifatorial, resultante da 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 <sup>17;19;20</sup>. E, em cerca de 40% dos casos, a deficiência intelectual tem causa indeterminada <sup>5;8;16;17;18</sup>.

Dentre os benefícios alcançados com o diagnóstico etiológico da deficiência intelectual, especialmente para as pessoas afetadas e suas famílias, destacam-se o estabelecimento do prognóstico e medidas específicas de apoio familiar, permitindo uma orientação mais adequada sobre expectativas e gerenciamento de cuidados; e a promoção da discussão sobre mecanismos genéticos e riscos de recorrência, com acesso a protocolos de tratamento e a aconselhamento genético <sup>8;21</sup>.

A identificação de fatores de risco e da condição em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e as recomendações terapêuticas da deficiência intelectual. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**, objetivando orientar os profissionais da saúde sobre a investigação diagnóstica da DI, com ênfase nas causas genéticas, a fim de reduzir tempo, custos com procedimentos desnecessários e 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 é a avaliação neuropsicológica com aplicação de testes psicométricos, nem sempre disponíveis. Sendo assim, preconiza-se a investigação direcionada de manifestações comumente associadas a condições que cursam com atraso do desenvolvimento ou deficiência intelectual<sup>22</sup>, 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
<b>Recém-nascido</b> <b>(0 a 28 dias)</b>	Hipotonia; descoordenação de sucção-deglutição; dismorfismos; anomalias congênitas do Sistema Nervoso Central (SNC).
<b>Lactente</b> <b>(28 dias a 11 meses)</b>	Interação reduzida com a mãe ou ambiente; suspeita de déficit auditivo ou visual; atraso do desenvolvimento motor e alterações de comportamento.

<b>Infante</b> <b>(12 a 36 meses)</b>	Atraso/dificuldade de fala; dificuldade de interação social e padrões incomuns de comportamento.*
<b>Pré-escolar</b> <b>(3 a 7 anos)</b>	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.
<b>Escolar</b> <b>(8 a 11 anos)</b>	Dificuldade escolar; déficit de atenção; agitação psicomotora; ansiedade; distúrbios de humor.

Adaptado de Shapiro and Batshaw. Mental Retardation. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2008<sup>23</sup>.

#### 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 **Figura 1**, considerando as múltiplas causas

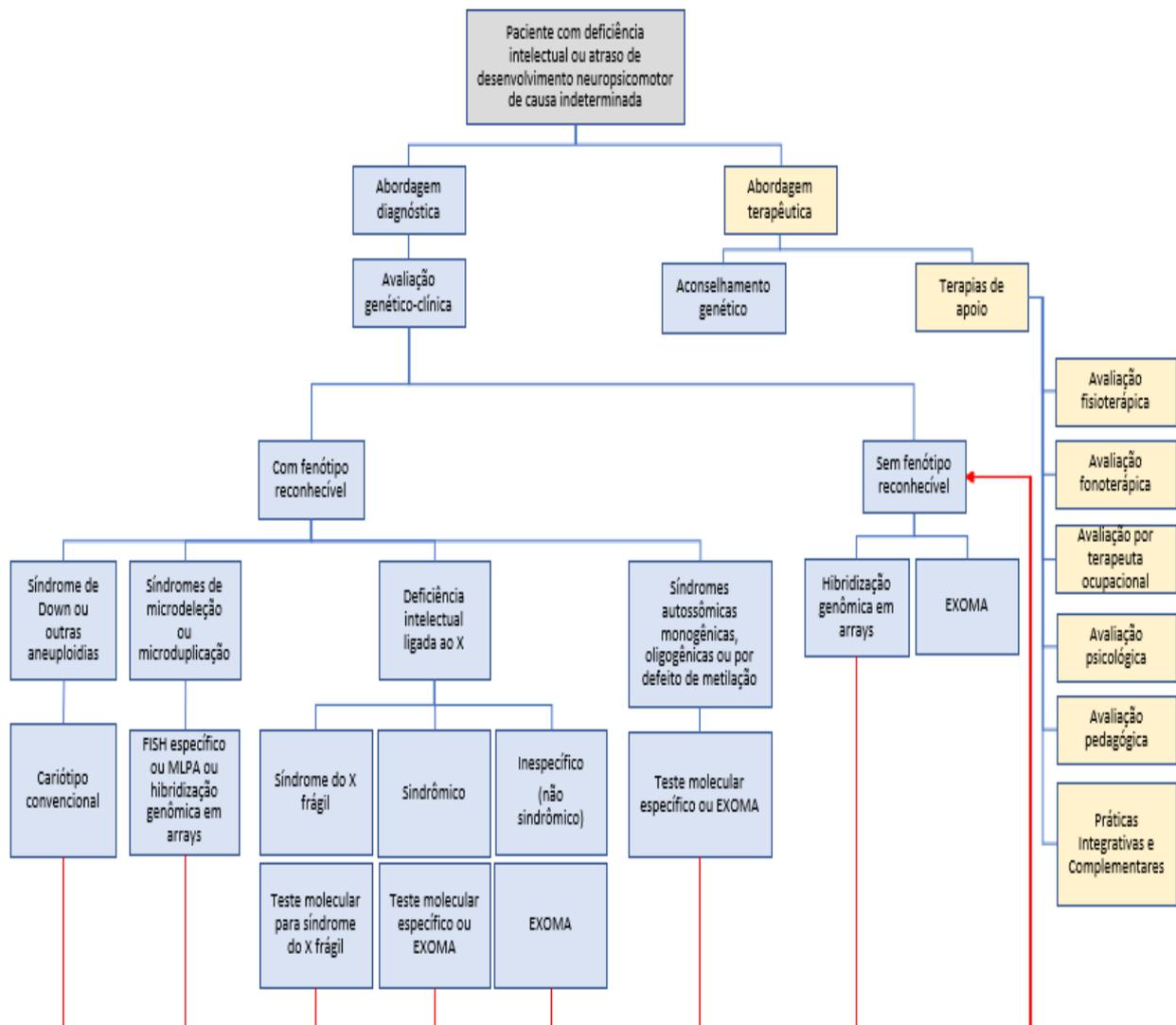
\* O registro de padrões incomuns de comportamento é relevante, pois são frequentemente incluídos no espectro clínico de várias síndromes genéticas associadas à DI. Esses transtornos subjacentes muitas vezes acabam sendo os que chamam a atenção da família, ou de professores, cuidadores e outros profissionais em contato com a criança. Dentre eles, destacam-se dificuldade de interação social, hiperatividade, agitação psicomotora, déficit de atenção, auto e heteroagressividade, estereotipias 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.

genéticas da deficiência intelectual e as melhores evidências disponíveis relacionadas ao tema, conforme detalhado no **Apêndice 1**.

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, independentemente da definição etiológica da deficiência intelectual, 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 ou reabilitação do paciente em tempo oportuno<sup>24</sup>.

### 3.2.1. Avaliação genético-clínica e testes genéticos

A investigação etiológica da deficiência intelectual (**Figura 1**) se inicia com a avaliação genético-clínica. Esta avaliação possibilitará classificar os indivíduos com déficit intelectual em dois grandes grupos: aqueles que apresentam um fenótipo clinicamente reconhecível e os que não o apresentam, o que norteará a decisão em torno dos exames complementares subsequentes.



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

Para o grupo de indivíduos que apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou 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 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* cromossômico <sup>25</sup>.

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. 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 <sup>25; 26; 27</sup>.

Ainda para os indivíduos com deficiência intelectual 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 (análise de DNA por PCR ou análise de DNA por *Southern blot*).

Já quando for possível identificar um fenótipo específico, a partir da avaliação genético-clínica, os testes devem ser norteados pela hipótese estabelecida, considerando a disponibilidade laboratorial do serviço. Exemplificando, 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 ou MLPA específico para o cromossomo 22 estiver disponível no serviço, é desejável iniciar a investigação pelo mesmo. No entanto, caso não se disponha de tal exame 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, como por *microarray* cromossômico <sup>26; 27</sup>.

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 com distribuição sugestiva de herança ligada ao X, é possível reconhecer um fenótipo particular, como o da síndrome do X frágil – caracterizado por macrocefalia, face alongada, orelhas proeminentes, prognatismo, macroorquídia, hiperextensibilidade articular distal, transtorno do espectro autista, aversão ao contato visual sustentado, agitação psicomotora e transtornos de ansiedade, entre outros –, deve ser indicado o teste molecular específico para essa condição (em geral, uma combinação de análises por PCR) ou o teste de *Southern blot* (se disponível) como exame de primeira linha. Sendo o resultado negativo, a investigação deve prosseguir com exoma ou *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 <sup>25; 28; 29</sup>.

No caso de indivíduos com deficiência intelectual ligada ao X sindrômica, 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 <sup>25; 28</sup>.

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 <sup>25</sup>. Entretanto, deve-se considerar a indicação de teste molecular específico (se ele estiver disponível), sobretudo quando houver suspeição de alteração sequencial do DNA.

Vale acrescentar que, diante do baixo rendimento diagnóstico nessa população, o exame de cariótipo convencional não deve ser utilizado como teste diagnóstico de primeira linha para a investigação de pacientes com deficiência intelectual 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 para os pacientes com deficiência intelectual com fenótipo reconhecível e relacionado a alguma síndrome de microdeleção ou microduplicação deve-se inicialmente indicar o teste específico para a sua hipótese diagnóstica (FISH específico ou MLPA), considerando a capacidade laboratorial instalada do serviço, ou o *microarray* cromossômico, quando o teste específico for indisponível <sup>27; 28</sup>.

Familiares de pacientes que tiverem 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 de triagem devem ser solicitados preferencialmente para aqueles com involução neurológica, quadros metabólicos episódicos ou progressivos, consanguinidade parental ou qualquer sintoma ou sinal sugestivos de doença metabólica, como visceromegalia não infecciosa, alterações osteoarticulares e odor incomum da urina ou do suor, entre outros <sup>30</sup>.

Nessa situação, são indicados testes de triagem ou de primeira linha não direcionados para doenças metabólicas tratáveis, incluindo a dosagem sérica de amônia e lactato, dosagem plasmática de aminoácidos, dosagem de homocisteína, perfil de acilcarnitinas, dosagem sérica de cobre e ceruloplasmina, dosagem urinária de ácidos orgânicos, purinas e pirimidinas, oligossacarídeos e glicosaminoglicanos.

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 <sup>24</sup>.

### **3.2.3. Ressonância magnética**

A ressonância magnética de crânio pode ser indicada para indivíduos com alteração de perímetro cefálico (micro- ou macrocefalia), epilepsia, sinal neurológico focal, distúrbios do movimento e 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 inespecíficos <sup>30; 31</sup>.

## **4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo 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 Protocolo, desde que sejam maiores de 18 anos capazes, ou menores de 18 anos legalmente emancipados, ou ainda que demonstrem interesse e capacidade de discernir.

Testes em crianças assintomáticas não devem ser indicados nem procedidos.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

## 6. RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

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

- **Acompanhamento médico clínico ou especializado:** Indicado para todos os pacientes que tenham diagnóstico estabelecido, seja o mesmo clínico, citogenômico ou molecular.

- **Aconselhamento genético:** Indicado para todos os pacientes ou famílias nos quais for possível reconhecer um padrão de herança ou que tenham diagnóstico estabelecido, seja clínico, citogenômico ou molecular.

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

- **Avaliação por psicólogo(a) ou pedagogo(a):** Para avaliação, estimulação e orientação relacionadas ao neurodesenvolvimento do paciente, assim como para a educação ou re-educação 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.

- **Práticas Integrativas e Complementares:** Em paralelo às terapias de apoio estabelecidas, estão indicadas práticas integrativas e complementares para todos os indivíduos com déficit intelectual, no sentido de promover melhor qualidade de vida, minimizando dificuldades adaptativas, atuando nos eventuais transtornos de comportamento associados, potencializando seu desenvolvimento e autonomia, considerando suas limitações e respeitando sua individualidade.

## 7. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada

prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o *locus* da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, *para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica*, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde..

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, assim como a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários.

Pacientes com suspeita de deficiência intelectual devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

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

## 8. REFERÊNCIAS

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-10 guide for mental retardation**. Geneva: World Health Organization. 1996

<sup>3</sup> WHO. World Health Organization. International Classification of Diseases [ICD 11]. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/lm/en>>, 2018. Acesso em: 05 de maio de 2020.

- <sup>4</sup> AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, ISBN 9531917876.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Atlas: Global resources for persons with intellectual disabilities: 2007**. World Health Organization, 2007. ISBN 9241563508.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico: 2010 - resultados gerais da amostra**. Rio de Janeiro, 2010.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> AAMR. American Association on Mental Retardation. Retardo mental: definição, classificação e sistemas de apoio. **Porto Alegre: ARTMED**, 2006.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> CHIURAZZI, P.; PIROZZI, F. Advances in understanding–genetic basis of intellectual disability. **F1000Research**, v. 5, 2016.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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
- <sup>23</sup> KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson textbook of pediatrics**. 18th ed. Philadelphia. Elsevier/Saunders, 2008. ISBN 143772180X.
- <sup>24</sup> 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.

- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> 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.
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> 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.

## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### 1. APRESENTAÇÃO

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do Grupo Elaborador do Protocolo para Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão).

O documento de trabalho teve como objetivo embasar o texto do Protocolo, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

#### 2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador. Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflito de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

##### **Colaboração externa**

Além dos representantes do Departamento de Gestão, Inovação e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/DCTIE/MS), participaram do desenvolvimento deste Protocolo especialistas e metodologistas da Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de São Carlos, Universidade Federal de São Paulo, Universidade Estadual de Campinas, Hospital Infantil Albert Sabin, APAE Salvador/BA e Centro de Reabilitação Infantil/RN.

Todos os colaboradores preencheram o formulário de Declaração de Conflito de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

##### **Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

A proposta de elaboração do Protocolo para Diagnóstico Etiológico da 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/MS), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS). 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.

##### **Consulta pública**

A Consulta Pública nº 40/2020, do Protocolo para Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual, foi realizada entre os dias 20/08/2020 a 08/09/2020. Foram recebidas 23 contribuições, que podem ser verificadas em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP\\_CONITEC\\_40\\_2020\\_PCDT\\_Diagnostico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_40_2020_PCDT_Diagnostico.pdf).

### 3. BUSCA DA EVIDÊNCIAS

#### a) Metodologia

Para compor o corpo da evidência científica deste Protocolo foram buscados estudos primários 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 Protocolo.

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.

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

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 <sup>†**</sup> 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 <sup>***</sup> ?
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?

<sup>\*\*</sup> Aqui foram 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 oligossacarídeos e de glicosaminoglicanos na urina (Van Karnebeek & Stockler-Ipsiroglu, 2014).

<sup>\*\*\*</sup> Em casos de 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 ou no suor.

Número	Descrição
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 a 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 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 teriam sido publicados os artigos a serem 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 por título e resumo do artigo os estudos específicos sobre doença ou gene, 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. A opção preferencial foi pelas revisões sistemáticas que abordavam 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* cromossômico<sup>‡</sup> 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**)

**Quadro B** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 1

<b>População</b>	Pacientes com atraso global de desenvolvimento ou deficiência intelectual de qualquer grau de causa não especificada
------------------	--

<sup>‡</sup>O “*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* e a-GH, entre outras. Este procedimento foi incorporado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS sob o código 02.02.10.010-3 e com a denominação “Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH”.

<b>Intervenção</b>	<i>Microarray cromossômico</i>
<b>Comparador</b>	Cariótipo convencional
<b>Outcomes</b>	Acurácia diagnóstica/rendimento diagnóstico

### 1. Estratégia de busca

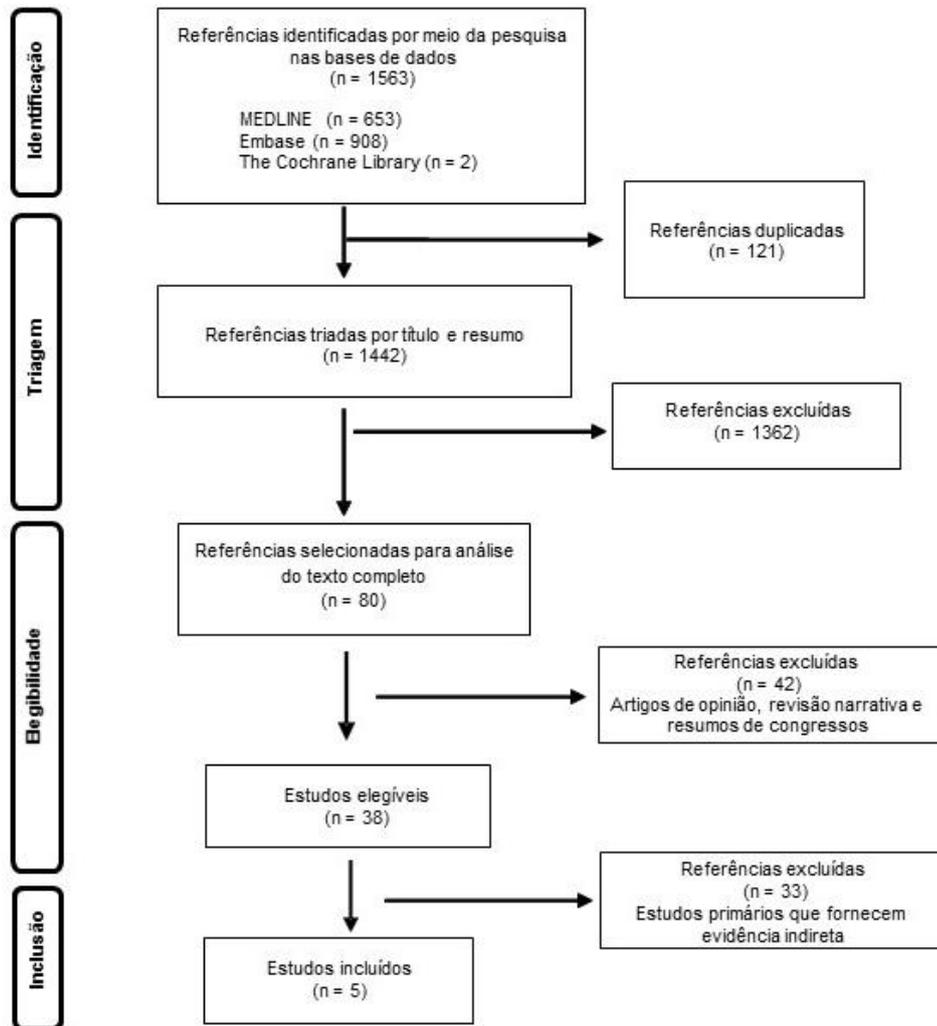
Por meio da estratégia de busca apresentada no **Quadro C**, foram recuperadas 1.563 referências. Após a remoção de 121 duplicatas, 1.442 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos. Mil, trezentos e sessenta e dois artigos foram excluídos nessa etapa. Cinco referências foram consideradas elegíveis.

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

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de busca (17/06/2015)</b>	<b>Número de artigos localizados</b>
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	((("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
<b>EMBASE</b>	(Developmental disabilities or intellectual impairment) AND DNA Microarray	908

<b>The Cochrane Library</b>	(Intellectual disability OR developmental disability) AND Chromosomal Microarray	2
<b>TOTAL</b>		1563

## 2. Seleção das evidências (Figura A)



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

## 3. Descrição dos estudos e seus resultados

A seleção dos artigos incluiu três revisões sistemáticas, uma delas com meta-análise, 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<sup>1; 2; 3</sup>.

Vale destacar que há ampla heterogeneidade entre esses estudos, visto que os critérios de inclusão e exclusão não são uniformes: uns contemplam apenas pacientes com déficit intelectual inespecífico (não sindrômico), enquanto outros selecionaram indivíduos com déficit intelectual e dismorfismos 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 moderada à 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 <sup>1; 2; 3</sup>.

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 que 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 à do 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 congênicas e exame de cariótipo convencional normal. Como havia evidência de heterogeneidade entre os estudos ( $X^2=63,75$ ,  $P<0,001$ ,  $I^2=72\%$ , IC 95%: 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 incerto<sup>1</sup>.

Os resultados dessa meta-análise atualizada fornecem evidências para apoiar o uso rotineiro do *microarray* cromossômico na investigação de pacientes com dificuldades de aprendizagem e anomalias congênicas, cujas 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 médico geneticista, 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 estudos prospectivos grandes <sup>1</sup>.

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 2009 <sup>1</sup>) 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 e estratificados 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 pelas 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% (1.176 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.<sup>1,2</sup>

Visando ainda a 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, entre 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 se encontrou um 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 diagnóstica.<sup>2</sup>

A revisão sistemática de Miller e colaboradores<sup>3</sup>, publicada em 2010, que propõe o *microarray* cromossômico como teste de diagnóstico de primeira linha para indivíduos com atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual 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)<sup>1</sup>, além dos 29 revisados por Hochstenbach et al. (2009)<sup>2</sup>. 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 atribuídas à técnica, as quais se relacionam a dificuldades na interpretação das variantes de significado incerto e na detecção de mosaicismos. 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)<sup>4</sup> e Byeon et al. (2014)<sup>5</sup>, descritos a seguir:

Entre 2004 e 2011, Bi e colaboradores (2013) selecionaram 3.710 casos consecutivos, encaminhados aos laboratórios de Genética Médica da *Baylor College of Medicine*, 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% <sup>4</sup>.

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%) <sup>5</sup>.

A nova busca realizada em 2017 obteve 984 estudos, dos quais apenas sete foram selecionados para atualizar o corpo da evidência. Nenhum corresponde à 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 ou outras aneuploidias**.

#### 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**)

**Quadro D** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 2

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

#### 1. Estratégia de busca

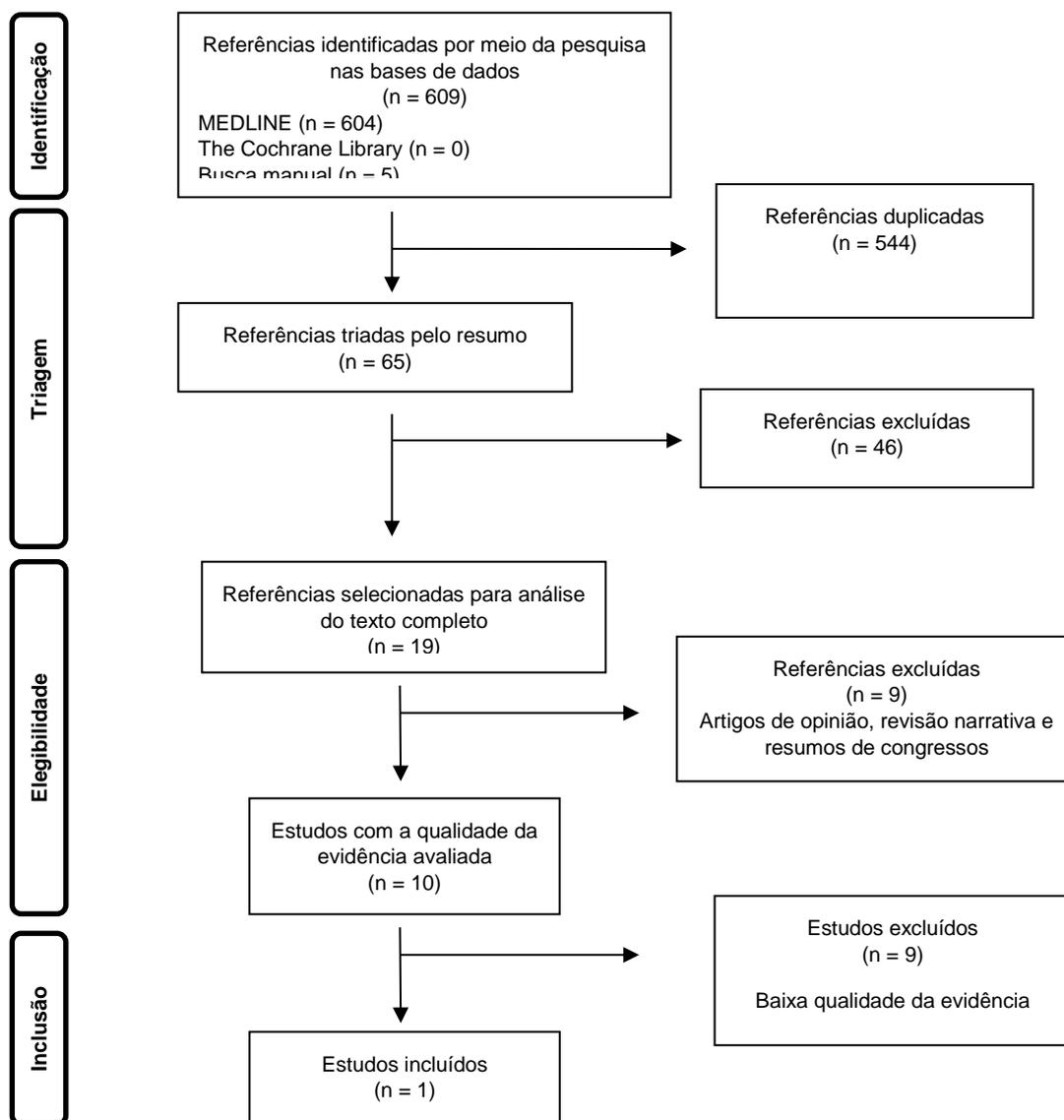
A estratégia de busca está apresentada no **Quadro E**.

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

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Nº de artigos localizados
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	((((("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
<b>The Cochrane Library</b>	Intellectual disability OR Developmental disability AND Magnetic Resonance Imaging	0
<b>Busca manual</b>		5
<b>TOTAL</b>		609

## 2. Seleção das evidências

Por meio da estratégia de busca apresentada acima, foram recuperadas 609 referências. Após a remoção de duplicatas e leitura de títulos, resumo e texto completo, um estudo foi considerado elegível. **(Figura B)**



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

### 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 <sup>6</sup>.

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 <sup>6</sup>.

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 ou ressonância magnética. 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, entre esses achados, a maioria não contribuiu para o diagnóstico etiológico, ou seja, em geral se tratava 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 <sup>6</sup>.

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 <sup>6</sup>.

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 <sup>6</sup>.

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 à revisão sistemática com meta-análise, porém, os resultados não trazem evidências que modifiquem a recomendação inicialmente proposta <sup>7</sup>.

#### **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 e involução neuropsicomotora, entre outros.

A tomografia computadorizada de crânio não está indicada na investigação diagnóstica da deficiência intelectual, tendo em vista sua contribuição ínfima 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? (**Quadro F**)

Como testes metabólicos foram considerados os testes 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 oligossacarídeos e de glicosaminoglicanos na urina<sup>8</sup>.

Na 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

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

**1. Estratégia de busca**

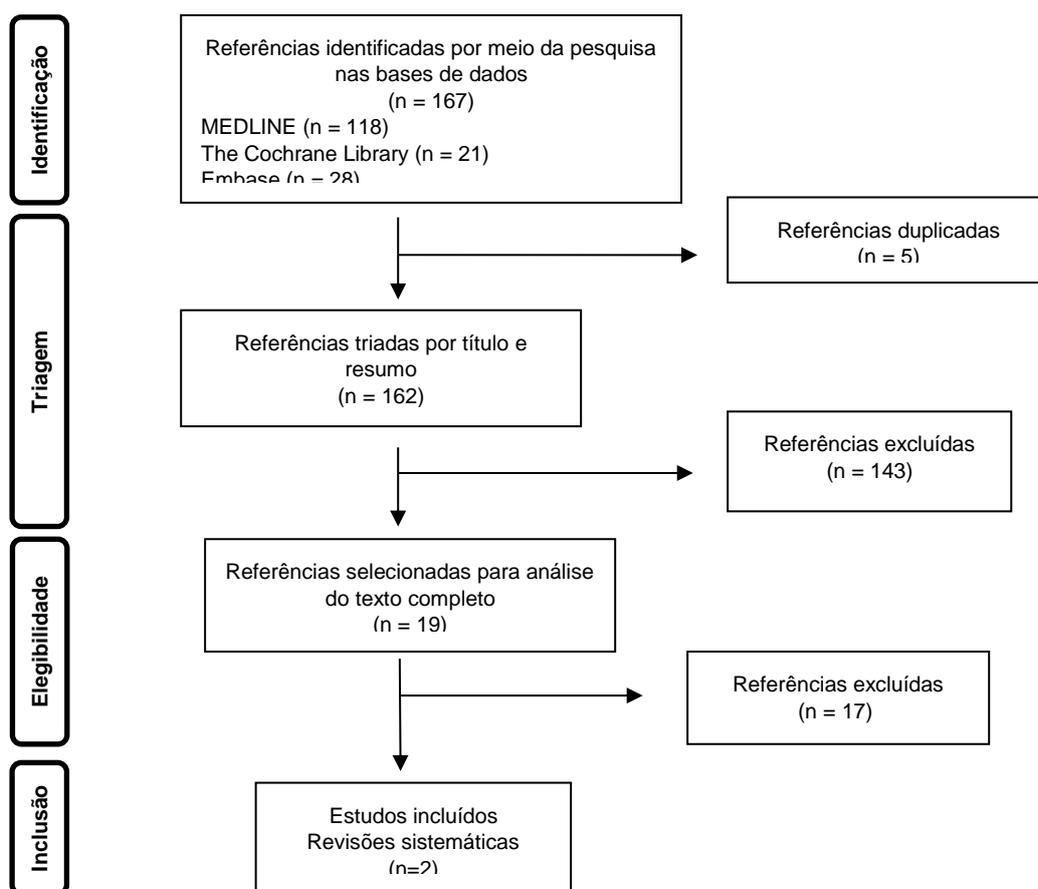
A estratégia de busca está apresentada no **Quadro G**.

**Quadro G** - Estratégia de busca para a questão de pesquisa 3

<b>Base</b>	<b>Estratégia de busca (17/06/2015)</b>	<b>Nº de artigos localizados</b>
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	(((((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
<b>EMBASE</b>	(Intellectual impairment OR mental deficiency OR developmental disabilities) AND metabolic testing	28
<b>The Cochrane Library</b>	(Intellectual disability OR developmental disability) AND metabolic testing	21
<b>TOTAL</b>		167

**2. Seleção das evidências**

Por meio da estratégia de busca descrita acima, foram recuperadas 167 referências. Após 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. (**Figura C**)



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

### 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 <sup>9; 10</sup>.

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 testes<sup>9</sup>.

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 que envolveram 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 clínica <sup>9</sup>.

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 para a investigação etiológica de atraso global do desenvolvimento ou deficiência intelectual, sobretudo quando há indicação pela história clínica ou familiar <sup>9</sup>.

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% <sup>10</sup>.

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% <sup>10</sup>.

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 constituem o 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 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 ao início oportuno da terapia com perspectivas de melhorar os resultados do desenvolvimento neurológico <sup>8</sup>.

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 o controle de comorbidades, além de aconselhamento genético e possibilidade de diagnóstico pré-implantacional <sup>10</sup>.

#### 4. Recomendação

Os testes metabólicos devem ser solicitados para indivíduos com atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual, preferencialmente para aqueles 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, 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 protocolo, considerando os publicados no eixo I-3 da Portaria SAS/MS 199/2014 <sup>11</sup>, 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 H**)

**Quadro H** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 4

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

#### 1. Estratégia de busca

A estratégia de busca está apresentada no **Quadro I**.

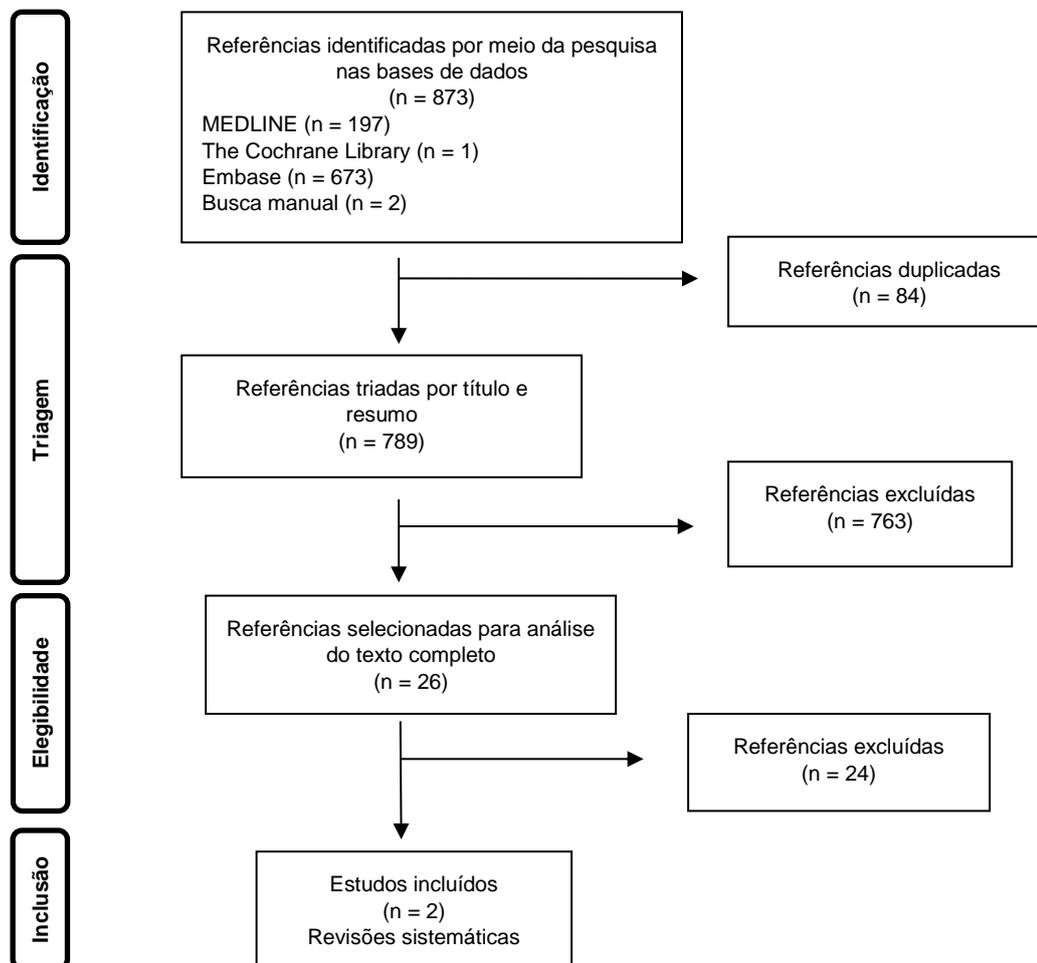
**Quadro I** - Estratégia de busca para a questão de pesquisa 4

<b>Base</b>	<b>Estratégia de busca (17/06/2015)</b>	<b>Número de artigos localizados</b>
-------------	---	--------------------------------------

<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	(review) AND (((((genetic testing [MeSH Terms]) OR diagnosis [MeSH Terms]) OR genetic testing)) AND "Fragile X Syndrome"[Mesh])	197
<b>EMBASE</b>	Fragile X syndrome AND (Genetic testing OR diagnosis or Diagnostic accuracy) AND Review	673
<b>The Cochrane Library</b>	Fragile X syndrome AND Genetic testing AND Diagnosis	1
<b>Busca manual</b>		2
<b>TOTAL</b>		873

## 2. Seleção das evidências

Por meio da estratégia de busca descrita 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. **(Figura D)**



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

### 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, tendo sido incluídos estudos nos quais foi realizado o exame citogenético para diagnóstico do X frágil. Este, a partir da identificação do gene *FMRI* no início da década de 90, passou a ser substituído pelos testes moleculares, pautados nos 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<sup>10</sup>.

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 à 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%. No sexo feminino, 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) <sup>10</sup>.

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, ele 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 <sup>6</sup>.

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 “padrão-ouro” utiliza uma combinação das técnicas de PCR – particularmente útil no dimensionamento das repetições CGG e que permite identificar tanto o alelo expandido quanto o alelo na faixa de pré-mutação – e o de *Southern blotting*, 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 a maioria dos laboratórios tem optado pela triagem por PCR, associada a um ensaio de PCR para determinação do *status* de metilação quando for identificado um alelo expandido <sup>12</sup>.

#### **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, está indicado inicialmente para todos os indivíduos do sexo masculino com quadro clínico indicativo de síndrome do X frágil. Considera-se como quadro clínico sugestivo de síndrome do X frágil, história familiar indicativa de herança ligada ao X somada a achados que sustentem a hipótese diagnóstica, incluindo recorrência de déficit intelectual em meninos, falência ovariana precoce na linhagem materna, meninas com fenótipo mais brando do que meninos, familiar com síndrome de tremor e ataxia associada ao cromossomo X frágil. Quanto ao quadro dismorfológico, destacam-se macrocefalia, face alongada, mandíbulas proeminentes, palato alto ou ogival, macrotia (especialmente pela largura), hiperextensibilidade articular distal, escoliose e pés planos, entre outros sinais. Já no fenótipo cognitivo-comportamental, se destacam o transtorno do espectro autista e as dificuldades de linguagem (sobretudo discurso perseverativo e ecolalia) e socialização, além de ansiedade, agitação psicomotora, agressividade e recusa ao contato visual sustentado.

## 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 J**)

**Quadro J** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 5

<b>População</b>	Pacientes com deficiência intelectual de causa indeterminada
<b>Intervenção</b>	Sequenciamento completo do exoma
<b>Comparador</b>	<i>Microarray</i> cromossômico
<b>Outcomes</b>	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 indeterminada<sup>13</sup>.

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 (SCTIE/MS).

## 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 K**)

**Quadro K** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 6

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

### 1. Estratégias de busca

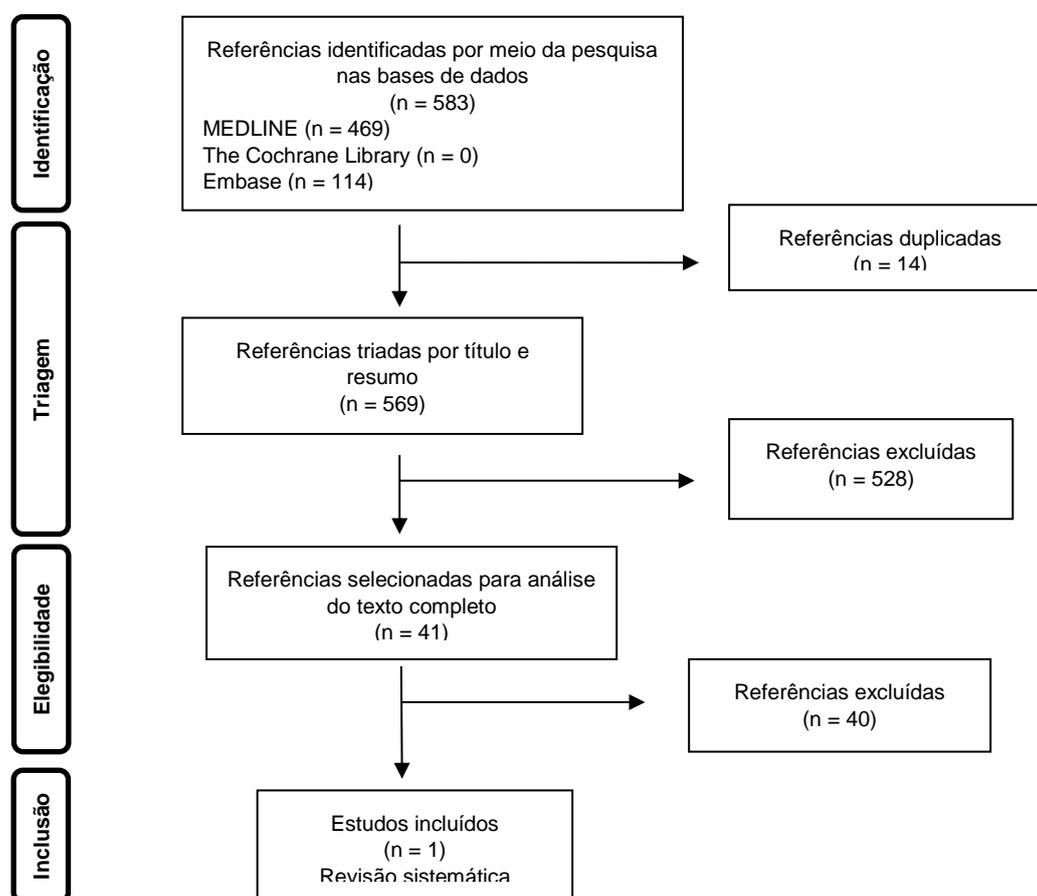
A estratégia de busca está apresentada no **Quadro L**.

**Quadro L** - Pergunta estruturada para a questão de pesquisa 6

Base	Estratégia de busca (17/06/2015)	Número de artigos localizados
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	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
<b>EMBASE</b>	X linked mental retardation AND genetic testing	114
<b>The Cochrane Library</b>	X linked mental retardation AND genetic testing	0
<b>TOTAL</b>		583

## 2. Seleção das evidências

A **Figura E** traz o fluxograma de seleção das evidências,



### **3. Descrição dos estudos e seus resultados**

Concluída a seleção, o corpo da evidência para esse PICO incluiu uma revisão sistemática. Vários dos trabalhos encontrados 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.<sup>6</sup>

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 recorrência familiar foi possivelmente associada à herança ligada ao X, a taxa de rendimento foi de 17%<sup>10</sup>.

Os autores consideraram que genes ligados ao cromossomo X, entre os quais *FMRI*, *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 o sequenciamento do exoma, é vista como uma conduta 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 série<sup>10</sup>.

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

### **4. Recomendação**

Apesar de contar apenas com evidências 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.

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 sobre o exoma<sup>14</sup>.

## **4. REFERÊNCIAS**

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 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.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> BRASIL. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Disponível em: <[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)>. Acesso em 12 de outubro de 2016.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf)>, 2019.
- <sup>14</sup> 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf)>, 2019. Acesso em: 14 de fevereiro de 2020.