

---

Artigo de Revisão

**Investigação etiológica nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento**

Etiological investigation in situations of intellectual disability or global developmental delay

Investigación etiológica en las situaciones de discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v6i3.4217>

---

Débora Gusmão Melo<sup>1\*</sup>, Rui Fernando Pilotto<sup>2</sup>,  
Stephania Araújo Rodrigues<sup>1</sup>, Lucimar Retto da  
Silva de Avó<sup>1</sup>, Carla Maria Ramos Germano<sup>1</sup>.

**Resumo**

**Objetivos:** Examinar estudos sobre diagnóstico etiológico nas situações de deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento, racionalizando o processo de investigação causal em um fluxograma aplicável na prática clínica.

**Método:** Revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, sem restrições de tempo ou idioma, com seleção de artigos relevantes, análise crítica e síntese dos resultados. **Resultados:** Causas ambientais de deficiência devem ser consideradas na história clínica, identificando-se fatores de risco pré, peri e pós-natais. A história familiar e os exames físico, dismorfológico e neurológico podem sugerir a etiologia e orientar a investigação. Para investigar causas genéticas, a análise cromossômica por microarray é indicada como teste de primeira

<sup>1</sup>Departamento de Medicina - Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). São Carlos/ SP.

<sup>2</sup> Departamento de Genética - Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba/PR.

**Autor correspondente:**

Email: [dgmelo@ufscar.br](mailto:dgmelo@ufscar.br)

Endereço: Rod. Washington Luís (SP-310), Km 235, Campus da UFSCar, Departamento de Medicina. São Carlos/SP. CEP 13565-905.

Submetido em: 26/10/2017

Aceito em: 17/09/2018

linha, associada à pesquisa de erros inatos do metabolismo e à testagem para síndrome do X-frágil. Exames de neuroimagem são importantes em pacientes selecionados, assim como a investigação de outros genes localizados no cromossomo X. Há uma discussão emergente sobre o papel do sequenciamento completo do exoma nessa investigação. **Conclusões:** A frequência de definição etiológica tem aumentado com a incorporação de novas tecnologias genéticas na investigação da deficiência intelectual. Afora a investigação etiológica, a abordagem clínica deve considerar diferentes demandas e permitir a construção de um plano terapêutico individualizado.

**Palavras-chave:** Deficiência Intelectual; Deficiências do desenvolvimento; Diagnóstico; Etiologia; Testes Genéticos; Aconselhamento Genético.

**Abstract**

**Objectives:** We aimed to analyze studies about the etiological diagnosis of intellectual disability or global developmental delay, organizing the process of causal investigation in a flowchart suitable to the clinical practice. **Methods:** A non-systematic literature review was conducted on PubMed and SciELO databases, without data or language filters. The relevant articles were selected, critically analyzed and their results synthesized. **Results:** Environmental causes of disability should be considered in the clinical history, with identification of pre, peri and postnatal risk factors. Family history and physical, dysmorphological and neurological findings may suggest the etiology and guide the investigation. To investigate genetic causes,

chromosomal microarray analysis is indicated as a first-line test, along with the searching for inborn errors of metabolism and X-fragile syndrome. Neuroimaging is important in selected patients, as well as the investigation of other X-linked genes. There is an emerging discussion about the role of complete exome sequencing in this investigation. **Conclusions:** The frequency of etiological definition has increased with the incorporation of new genetic technologies to the investigation of intellectual disability. In addition to etiological investigation, the clinical approach should address the multiple demands and allow the development of an individualized therapeutic plan.

**Keywords:** Intellectual Deficiency; Developmental Disabilities; Diagnosis; Etiology; Genetic Testing; Genetic Counseling.

## INTRODUÇÃO

Deficiência intelectual (DI) é um transtorno do desenvolvimento que inclui prejuízos nos domínios conceitual, social e prático. Seu diagnóstico implica em déficits em funções intelectuais como raciocínio, resolução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, julgamento, aprendizagem acadêmica e pela experiência; e déficits em funções adaptativas que impedem o indivíduo de atingir padrões de desenvolvimento e socioculturais em relação à independência pessoal e responsabilidade social<sup>1</sup>.

DI é um diagnóstico clínico presumível a partir dos cinco anos de idade, quando é possível mensurar adequadamente os déficits intelectuais e adaptativos. A expressão “atraso global do desenvolvimento” é tipicamente reservada para crianças mais novas, que não alcançam os marcos de desenvolvimento esperados, mas cuja gravidade clínica dos déficits não pode ser avaliada de modo confiável<sup>2,3</sup>. Crianças com atraso global do desenvolvimento requerem reavaliações periódicas, podendo ou não evoluírem com DI<sup>1</sup>.

DI tem prevalência global estimada entre 1 e 3%<sup>2-5</sup>, sendo mais frequente no sexo masculino (razão 3:2)<sup>6</sup> em todas as faixas etárias<sup>2,3</sup>. A prevalência também é maior em países de baixa e média renda<sup>3,7</sup>, onde as taxas costumam ser quase duas vezes maiores do que nos países de alta renda<sup>8</sup>. No Brasil, dados do Censo de 2010

indicam que 1,4% da população possui algum grau de DI<sup>9</sup>.

Os principais benefícios de uma abordagem clínica adequada nas situações de DI ou atraso global de desenvolvimento estão sintetizados no **Quadro 1** e incluem, entre outros aspectos, a possibilidade de estabelecer um diagnóstico etiológico e de oferecer aconselhamento genético familiar<sup>2,10,11</sup>. Neste artigo, analisamos os estudos sobre investigação etiológica de DI ou atraso global do desenvolvimento e sugerimos a racionalização do processo de investigação causal através de um fluxograma aplicável na prática clínica, discutindo alguns princípios teóricos que suportam a abordagem proposta.

**Quadro 1:** Principais benefícios de uma abordagem clínica adequada nas situações de DI ou atraso global do desenvolvimento.

1	Esclarecimento da etiologia
2	Previsão sobre prognóstico ou evolução natural da doença
3	Oferta de tratamento adequado e individualizado, inclusive com vigilância em relação às complicações associadas conhecidas
4	Redução de exames complementares desnecessários para avaliação etiológica ou seguimento clínico
5	Discussão do(s) mecanismo(s) genético(s) envolvidos na etiologia e dos possíveis riscos de recorrência para pacientes e familiares
6	Prestação de apoio específico à condição
7	Facilitação de acesso a protocolos de pesquisa para investigação etiológica e/ou tratamento

## MÉTODO

Este é um estudo do tipo “estado da arte”, caracterizado por ser descritivo e analítico. Inicialmente, entre julho e outubro de 2017, foi feita revisão não sistemática e abrangente da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, sem restrições de tempo ou idioma, com seleção de artigos relevantes, identificados por meio dos descritores “etiology” AND “intellectual disability” OR “global developmental delay”. O resultado da busca considerou artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos seccionais, consensos

e guidelines. Foram excluídos relatos de caso e trabalhos fundamentados na investigação dirigida para síndromes genéticas específicas.

A análise crítica da literatura selecionada permitiu contextualizar o problema, identificar temas recorrentes e reconhecer as melhores evidências existentes nesse momento relacionadas ao assunto. Assim, a partir da síntese dos resultados, construímos um fluxograma para investigação etiológica nas situações de DI ou atraso global do desenvolvimento e apontamos novas perspectivas na área.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Diagnóstico de DI

O diagnóstico de DI é eminentemente clínico, baseado no reconhecimento de déficits intelectuais e adaptativos durante o período do desenvolvimento. Não existe um marcador biológico e os critérios diagnósticos mais comumente utilizados são aqueles estabelecidos pela “American Psychiatric Association”, contidos no DSM-V<sup>1</sup>. Outros referenciais utilizados para o diagnóstico clínico de DI são os critérios da Organização Mundial de Saúde contidos na Classificação Internacional de Doenças<sup>12</sup> e da “American Association on Intellectual and Developmental Disabilities”<sup>13</sup>.

Nas situações suspeitas de DI, deve ser feito diagnóstico diferencial com outros transtornos específicos do desenvolvimento que podem cursar com baixo rendimento escolar, como o transtorno do espectro do autismo, o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e transtornos de aprendizagem específicos, como a dislexia e a discalculia<sup>1,14</sup>.

### Classificação e quadro clínico da DI

DI pode ser classificada em leve, moderada, severa (ou grave) e profunda<sup>1,6,12,15-17</sup>, sendo esses níveis definidos principalmente com base no funcionamento adaptativo e não necessariamente em escores de quociente de inteligência (QI). Contudo, podem ser insuficientes para avaliação do raciocínio em situações da vida real e do domínio de tarefas práticas<sup>1</sup>. O **Quadro 2** apresenta as principais características clínicas de acordo com a gravidade da DI.

Embora a DI em geral não seja progressiva, em algumas doenças genéticas específicas, há períodos de piora seguidos de estabilização e, em outras, ocorre piora progressiva da função intelectual (crises de descompensação metabólica e regressão neuropsicomotora são características de muitos erros inatos do metabolismo)<sup>2,16,18</sup>. Depois da infância, a DI costuma perdurar por toda a vida, ainda que algumas características clínicas possam mudar ao longo do tempo. O curso pode ser influenciado por condições médicas subjacentes e em função de comorbidades<sup>19,20</sup>.

Os transtornos psiquiátricos são comuns entre deficientes intelectuais, com prevalência estimada entre 10 e 40%<sup>14,19,21</sup>. Importante observar que quanto mais grave a DI, mais difícil é avaliar os sintomas psicopatológicos dos pacientes. Por outro lado, nas situações de DI leve, alguns padrões de comportamento comuns, como a existência de amigos imaginários e o hábito de falar sozinho, são por vezes erroneamente identificados como sintomas psicopatológicos<sup>21</sup>. Outras condições frequentemente associadas à DI são transtorno do espectro autista (4,5 a 25% dos pacientes), epilepsia (22%) e déficits visuais (2,2 a 26,8%) e/ou auditivos (4,5%)<sup>19</sup>.

### Etiologia da DI

O diagnóstico etiológico da DI envolve a compreensão da ação combinada de fatores causais biomédicos, comportamentais, sociais, educacionais, e está intimamente relacionada com o grau da deficiência<sup>2,10,13-15,22</sup>. Nas situações de DI leve, a origem costuma ser multifatorial, ou seja, fatores ambientais, como o estado nutricional e variáveis socioculturais, somam-se a fatores biológicos que interferem na herdabilidade do QI, resultando em déficits intelectuais e adaptativos leves. À medida que a gravidade da DI aumenta, o componente biológico assume papel mais relevante na etiologia<sup>6,15</sup>.

Uma maneira de organizar as causas de DI é classificá-las em pré-natais, perinatais e pós-natais<sup>6,14</sup>. O **Quadro 3** resume as principais causas de DI, considerando esse critério temporal. O processo de desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central explica suas diversas fases de vulnerabilidade, que se estendem da vida intrauterina à vida pós-natal<sup>7,23</sup>, como pode ser visto na **Figura 1**.

**Quadro 2.** Principais características clínicas de acordo com a gravidade da DI.

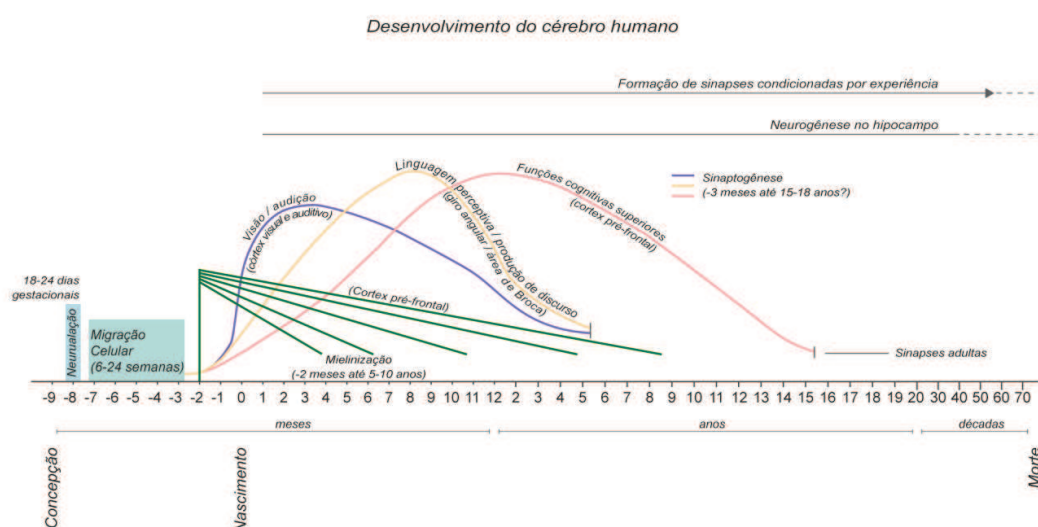
Grau da DI	Frequência	Faixa de QI <sup>a</sup>	Características clínicas <sup>b</sup>
Leve	Cerca de 80% de todos os casos	50 – 69	Pacientes não se beneficiam da instrução que recebem para um maior desempenho na vida acadêmica e laboral, têm falhas nos processos de conceituação abstrata e atenção oscilante, mas têm autonomia nas atividades da vida diária; podem desenvolver aprendizagens sociais e de comunicação e têm capacidade de adaptação e integração no mundo laboral. Esses indivíduos não costumam apresentar atraso nos marcos motores e a DI pode não ser percebida na primeira infância, sendo habitualmente reconhecida durante a fase de escolarização.
Moderado	Cerca de 12% de todos os casos	35 – 49	Pacientes possuem falhas importantes de atenção, fluxo lento de ideias, pobreza de associações, dificuldade para realizar abstração e síntese, comportamento variável (ora dócil, ora turbulento), erros perceptivos, atrasos na coordenação motora e semidependência nas atividades da vida diária; podem aprender a comunicar-se pela linguagem verbal, mas apresentam, por vezes, dificuldades na expressão oral e na compreensão dos convencionalismos sociais; têm desenvolvimento motor aceitável, embora habitualmente apresentem atraso na aquisição dos marcos motores. Há possibilidades de adquirir conhecimentos pré-tecnológicos básicos que lhe permitam realizar algum trabalho. Apesar das dificuldades, com apoio, podem dominar técnicas instrumentais de leitura, escrita e cálculo.
Severo (ou grave)	Cerca de 3 a 4% de todos os casos	20 – 34	Pacientes têm déficit significativo na comunicação (que pode ser realizada através de palavras simples), atraso acentuado no desenvolvimento psicomotor, alterações importantes no padrão de marcha, necessitando de rigorosa supervisão para realizarem medidas simples de autocuidado. Geralmente precisam de proteção ou ajuda, pois seu nível de autonomia pessoal e social é muito pobre. Podem aprender algum sistema de comunicação, bem como ser treinados em algumas atividades básicas da vida diária e aprendizagens pré-tecnológicas simples.
Profundo	Cerca de 1 a 2% de todos os casos	Abaixo de 20	Pacientes têm grave atraso na fala e na linguagem (com comunicação eventual por meio de fala estereotipada e rudimentar), atraso psicomotor com grave restrição de mobilidade. O desempenho das funções básicas encontra-se seriamente comprometido, e frequentemente apresentam comportamento de automutilação. Esses indivíduos apresentam grandes problemas sensoriais-motores e de comunicação com o meio, sendo dependentes dos outros em quase todas as funções e atividades. Excepcionalmente terão autonomia para se deslocar e responder a treinos simples de autocuidado.

a De acordo com a referência 12.

b Adaptado das referências 1 e 12.

**Quadro 3.** Principais causas de DI nos períodos pré, peri e pós-natal.

Período	Tipo	Exemplos
Pré-natal (até 22 semanas completas de gestação)	Síndromes genéticas	Síndromes cromossômicas – por exemplo, trissomia do cromossomo 21.
		Síndromes de microdeleção ou microduplicação – por exemplo, síndrome de DiGeorge (microdeleção 22q11.2).
		Síndromes monogênicas – por exemplo, síndrome do X-frágil ou síndrome de Rett.
		Erros inatos do Metabolismo (EIM) – por exemplo, fenilcetonúria.
	Malformações do Sistema Nervoso Central	Hidrocefalia.
		Meningomielocoele.
		Porencefalia.
		Holoprosencefalia.
	Exposição a teratógenos	Desordens do espectro alcoólico fetal.
		Síndrome congênita do vírus Zika.
Síndrome da rubéola congênita.		
Perinatal (a partir de 22 semanas completas de gestação até sete dias completos após o nascimento)	Final da gravidez	Condições maternas que levam a sofrimento fetal prolongado intraútero (por exemplo, eclampsia).
	Durante o trabalho de parto	Trabalho de parto com sofrimento fetal prolongado.
		Asfixia ou trauma ao nascimento.
	Primeiros sete dias de vida	Icterícia grave.
		Hipoglicemia.
		Septicemia.
Pós-natal (a partir do oitavo dia de nascimento)	Infecçiosa	Infecções no cérebro, como encefalite e meningite bacterianas.
	Traumática	Traumatismo cranioencefálico.
	Sociocultural	Desnutrição grave e prolongada.
		Sub-estimulação severa.

**Figura 1.** Cronologia do desenvolvimento cerebral humano. \*Figura adaptada da referência 23.



Lesões que acometem o encéfalo no seu desenvolvimento, antes, durante ou imediatamente após o nascimento, podem afetar a habilidade da criança de controlar sua musculatura, comprometendo postura e movimento, o que caracteriza clinicamente a paralisia cerebral. As desordens motoras típicas da paralisia cerebral são geralmente acompanhadas por crises convulsivas e alterações na cognição, comunicação e comportamento<sup>24,25</sup>. Paralisia cerebral é uma condição heterogênea em relação à etiologia, às manifestações clínicas e à evolução, e, embora a encefalopatia hipóxico-isquêmica secundária à injúria continue sendo uma das causas mais prevalentes de paralisia cerebral<sup>24,25</sup>, estima-se que haja fatores genéticos envolvidos em cerca de 30% dos casos<sup>25</sup>.

É importante observar no **Quadro 3** que, tanto no período pré-natal quanto nos períodos peri e pós-natal, há causas de DI que são totalmente evitáveis, como exposição a teratógenos, infecções congênitas e muitas das situações de hipóxia perinatal<sup>26,27</sup>. Via de regra, quanto maior o componente ambiental na etiologia da DI, mais ela pode ser prevenida. Assim, outra maneira didática de organizar as causas de DI é classificá-las em causas ambientais e causas genéticas<sup>4,6,14</sup>. É um erro, obviamente, visualizar fatores ambientais e genéticos como mutuamente excludentes. A análise da influência relativa de fatores genéticos e ambientais na etiologia da DI facilita uma abordagem prática, embora genes e ambiente sejam componentes inseparáveis e complementares na vida real.

### a) Causas ambientais

Muitas das causas ambientais de DI estão relacionadas à precária condição socioeconômica e ao acesso inadequado à assistência pré e perinatal<sup>27</sup>. A falta de imunização e a desnutrição também podem determinar a ocorrência de complicações clínicas, como meningoencefalites, que podem resultar em DI. É principalmente em função das causas ambientais que se observa maior prevalência de DI em países de baixa e média renda<sup>7</sup>.

Entre as causas ambientais, merece destaque o uso de álcool durante a gestação que é, possivelmente, a principal causa prevenível de DI<sup>28,29</sup>. Admite-se que baixos níveis de exposição

pré-natal podem afetar negativamente o desenvolvimento embrionário<sup>30</sup> e, nesse sentido, a recomendação da Organização Mundial de Saúde é que as mulheres abstenham-se completamente do uso de álcool durante toda a gravidez<sup>31</sup>.

### b) Causas genéticas

São conhecidas cerca de 3.700 doenças genéticas que possuem DI como parte do seu fenótipo, incluindo-se algumas síndromes bastante raras e outras comuns e facilmente reconhecíveis, como a trissomia do cromossomo 21<sup>3,6</sup>. Acredita-se que etiologia genética esteja implicada em 25 a 50% das situações de DI<sup>3,4,6</sup>.

Aberrações cromossômicas são a causa genética mais comum de DI, sendo responsáveis por cerca de 25% de todos os casos, com destaque para trissomia do 21<sup>4</sup>. Microdeleções e microduplicações (anomalias cromossômicas estruturais menores que 5Mb) também são frequentes e, coletivamente, ocupam a segunda posição entre as cromossomopatias<sup>4,32</sup>.

Doenças monogênicas são responsáveis por cerca de 10 a 15% dos casos. Entre elas, destaca-se a síndrome do X-frágil, responsável por aproximadamente 5% dos casos<sup>4</sup>. A distorção de gênero na prevalência de DI é atribuída à presença de mais de 90 genes de DI (isolada ou sindrômica) localizados no cromossomo X e cujas alterações são mais evidentes em meninos, sendo o gene da síndrome do X-frágil (FMR1) o mais frequentemente mutado<sup>2,3,10,33</sup>.

Os erros inatos do metabolismo (EIM) também se situam entre as principais causas genéticas de DI<sup>2,34-36</sup>. Esse grupo de doenças compreende mais de 700 distúrbios metabólicos hereditários, transmitidos em sua maioria de forma autossômica recessiva. A recente utilização da espectrometria de massa em tandem nos testes de triagem neonatal tem tornado possível o diagnóstico pré-sintomático de muitos EIM, diminuindo, assim, a ocorrência de dano neurológico, que muitas vezes está associado ao tempo e ao período de exposição ao metabólito tóxico. É importante destacar que, para muitas dessas doenças metabólicas, há tratamento específico, inclusive por meio de terapia de reposição enzimática<sup>18,34-36</sup>.

Por fim, deve-se considerar as alterações

de morfogênese cerebral, que podem ter etiologia genética, multifatorial ou ambiental. Durante avaliação clínica, diante da presença de malformações encefálicas, é importante identificar se elas são isoladas ou compõem um quadro sindrômico, o que terá relevância para o aconselhamento genético<sup>37</sup>.

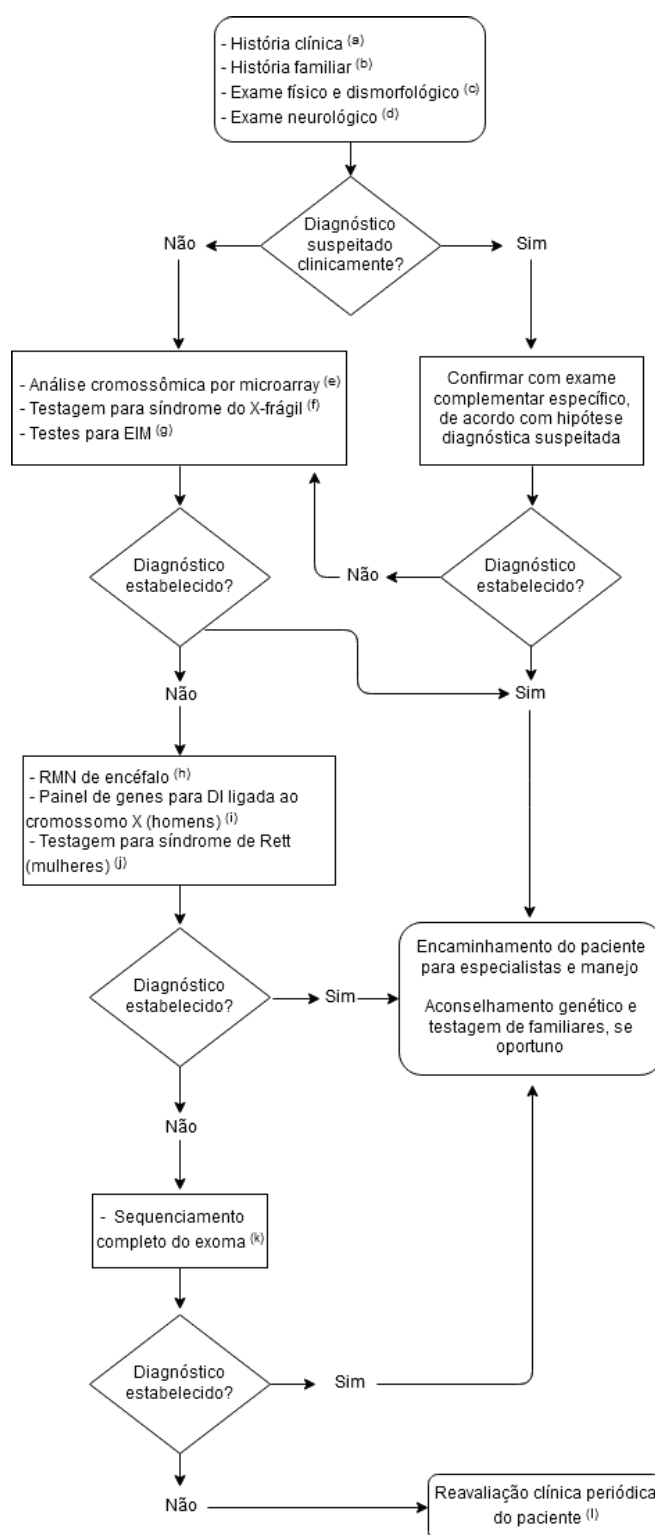
### Investigação etiológica da DI

Embora o diagnóstico etiológico da DI não permita a reversão da deficiência, geralmente é útil para gestão da doença e manejo da dinâmica familiar. Para os profissionais de saúde, a busca pelo diagnóstico etiológico nos casos de DI é um desafio a ser enfrentado, pois muitas síndromes genéticas possuem medidas antecipatórias de cuidado disponíveis, o que facilita o seguimento clínico do paciente, especialmente na atenção primária à saúde, evitando a realização de exames complementares desnecessários e promovendo o acesso a protocolos de pesquisa e tratamento. Para as famílias, existem benefícios relacionados ao estabelecimento de um diagnóstico causal específico, incluindo o esclarecimento da etiologia, do prognóstico, do mecanismo genético envolvido, dos riscos de recorrência e das opções de tratamento<sup>2</sup>. Um diagnóstico etiológico também pode ajudar na aceitação da DI e facilitar o intercâmbio com outros pais e grupos de apoio<sup>38-40</sup>.

Muitas vezes, o reconhecimento da etiologia da DI em um paciente em particular é difícil, por se tratar de um grupo de condições clínicas complexas com fatores etiológicos distintos, simultaneamente envolvidos, dificultando, inclusive, a determinação de quais são os fatores primários e os secundários que corroboram com a deficiência. O diagnóstico etiológico da DI é feito, geralmente, em cerca de 30 a 60% dos pacientes<sup>6,32,41</sup>. As frequências das categorias diagnósticas são muito variáveis, em função de diferenças nas amostras estudadas em relação aos critérios de seleção dos pacientes, do grau da DI, dos protocolos de estudos utilizados e dos avanços diagnósticos ao longo do tempo<sup>42</sup>. Observa-se que, com o desenvolvimento de novas tecnologias para investigação das causas genéticas de DI, os índices de definição de diagnóstico etiológico têm aumentado<sup>43</sup>.

No sentido de racionalizar a investigação etiológica da DI, apresentamos um fluxograma (Figura 2) baseado nas melhores evidências

disponíveis no momento. Em seguida, discutimos alguns aspectos específicos da abordagem diagnóstica proposta.



**Figura 2.** Fluxograma de investigação etiológica de DI.

## Fluxograma de investigação etiológica de DI

**(a) História clínica.** Uma história clínica completa permite identificar fatores de risco pré, peri e pós-natais associados à DI, como exposição a teratogênicos e condições de gestação e parto desfavoráveis. Se aplicável, podem ser solicitadas sorologias para descartar infecções congênitas, e o paciente pode ser referenciado para avaliação auditiva e oftalmológica<sup>3,4,6,15,16</sup>.

**(b) História familiar.** Na história familiar, é importante considerar se há outros casos de DI na família, observando se há predomínio da deficiência em mulheres ou homens, o que pode sugerir mutações em genes do cromossomo X. Outro aspecto relevante é a presença de consanguinidade entre os pais do deficiente, que pode sugerir herança autossômica recessiva para a DI<sup>3,6,15</sup>.

**(c) Exame físico e dismorfológico.** A identificação de malformações maiores ou menores (dismorfias) pode contribuir para suspeição de síndromes genéticas específicas<sup>5,44,45</sup>.

**(d) Exame neurológico.** Na presença de micro ou macrocefalia, ou de sinais neurológicos anormais, exames de neuroimagem são indicados desde o início da investigação etiológica. Nessas situações, também se deve considerar o diagnóstico de paralisia cerebral<sup>2,16</sup>.

**(e) Análise cromossômica por microarray.** A análise cromossômica por microarray, mais sensível na detecção de pequenas alterações cromossômicas desbalanceadas (como as microdeleções e duplicações), é o teste genético de primeira linha, em substituição da análise citogenética por bandamento G. Atualmente o cariótipo convencional é indicado nas situações de síndromes cromossômicas conhecidas (por exemplo, trissomia do 21) ou quando há histórico de rearranjo cromossômico na família. Duas técnicas de análise cromossômica por microarray são mais utilizadas: a hibridização genômica comparativa por array (CGH-Array) e a análise de polimorfismos de nucleotídeo único por array (SNP-Array). Em ambas, a resolução do microarray é determinada

pelo tamanho e pela distância entre as sondas, e pela cobertura parcial ou total do genoma. É importante destacar que a interpretação dos resultados da análise cromossômica por microarray requer profissionais altamente qualificados e uma boa comunicação entre o clínico e o laboratório, já que muitas alterações detectadas representam variações sem significado ou de significado clínico desconhecido<sup>2,16,17,33,46-50</sup>.

**(f) Testagem para síndrome do X-frágil.** Deve ser feita de rotina em todos os meninos e todas as meninas com DI de causa não definida<sup>2,10</sup>. Na síndrome do X-frágil, os pacientes possuem DI leve a grave e, geralmente, apresentam alterações comportamentais e dismorfias. Nas mulheres, os distúrbios intelectuais e comportamentais costumam ser mais leves e podem consistir em problemas emocionais e de aprendizagem. O fenótipo clínico é variável, e o quadro dismórfico pode ser frustrante, reforçando a necessidade de investigação sistemática<sup>6,15</sup>.

**(g) Testes para EIM.** Os testes de primeira linha aqui indicados são testes de rastreio capazes de identificar cerca de 60% dos EIM potencialmente tratáveis. Recomendam-se testes urinários para quantificar glicosaminoglicanos, oligossacarídeos, purinas e pirimidinas, ácidos orgânicos, guanidino acetato (GAA) e creatina. No sangue deve ser feita cromatografia de aminoácidos e perfil de acilcarnitinas, além de dosagem de amônia e lactato, homocisteína, cobre e ceruloplasmina. Exames alterados indicam a necessidade de investigação complementar específica adicional<sup>34-36</sup>.

**(h) Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de encéfalo.** Não há consenso sobre o papel dos exames de neuroimagem na investigação etiológica da DI<sup>2,51</sup>. Estima-se que cerca de 30% das crianças com DI ou atraso global de desenvolvimento tenham achados anormais na RMN de encéfalo; entretanto, somente em uma pequena fração dessas crianças a RMN leva a um diagnóstico etiológico. Além disso, a realização do exame normalmente requer sedação ou anestesia e, embora o risco desses procedimentos seja pequeno, isso merece consideração<sup>2</sup>. A RMN



é definitivamente recomendada como exame de primeira linha quando existem alterações no exame neurológico. Nas demais situações, a RMN pode ser considerada um exame de segunda linha<sup>2,51</sup>. Novas técnicas de neuroimagem, como a Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM), podem ser particularmente úteis para diagnosticar EIM associados à DI, como os defeitos do metabolismo da creatina<sup>16</sup>.

**(i) Painel de genes para DI ligada ao cromossomo X (pacientes do sexo masculino).** Exames realizados por técnicas de pesquisa em painel permitem investigar um grande número de genes simultaneamente. Painéis de diagnóstico genético molecular de genes localizados no cromossomo X estão disponíveis comercialmente, e a realização desse tipo de teste é particularmente indicada em pacientes do sexo masculino com história familiar sugestiva de DI ligada ao X<sup>2,10,18</sup>.

**(j) Testagem para síndrome de Rett (pacientes do sexo feminino).** A síndrome de Rett é, classicamente, uma doença ligada ao cromossomo X dominante (com alta letalidade no sexo masculino), resultado de mutações no gene MECP2 (mais recentemente mutações raras em outros genes foram identificadas em pacientes com fenótipo de síndrome de Rett atípica ou variante)<sup>2</sup>. Tem frequência estimada em 1,5% entre meninas com DI moderada a grave, o que justifica a investigação sistemática nessas pacientes<sup>2,10,18</sup>.

**(k) Sequenciamento completo do exoma.** Diante da complexidade da investigação etiológica da DI, considerando-se o efeito deletério da ausência do diagnóstico para familiares (o que prejudica o aconselhamento genético), o barateamento dos testes genéticos e as evidências disponíveis no momento, o sequenciamento completo do exoma tem sido recomendado<sup>32,33,43,52-56</sup>. Ressaltamos, contudo, que não há evidências de que esse exame deva ser utilizado como teste de primeira linha, mas, sim, no final do fluxograma, diante do insucesso na elucidação diagnóstica por meio de outros testes menos onerosos.

**(l) Reavaliação clínica periódica do paciente.** Na ausência de um diagnóstico etiológico específico, é recomendada a reavaliação periódica do paciente (a cada 6 ou 12 meses), com observação rigorosa quanto ao surgimento de novos sinais e sintomas que possam contribuir para o esclarecimento diagnóstico<sup>4,33</sup>.

### **Aconselhamento genético e prevenção da DI**

Uma das situações mais comuns, na qual está indicado o aconselhamento genético, é quando a família possui um ou mais membros com DI<sup>11,15</sup>. Seguindo-se o fluxograma de investigação etiológica apresentado, as principais causas ambientais e genéticas de DI devem ser identificadas.

Ademais, é possível que a investigação etiológica de uma situação de DI resulte no diagnóstico de uma doença genética rara, com a qual um profissional de saúde não especialista em genética pode não ter familiaridade. Nesse sentido, alguns portais na Internet sobre doenças genéticas raras são úteis, com destaque para o site ORPHANET, “The portal for rare diseases and orphan drugs”<sup>57</sup> e o OMIM, “Online Mendelian Inheritance in Man”<sup>58</sup>.

O **Quadro 4** sintetiza as principais medidas de prevenção primária e secundária relacionadas à DI<sup>13</sup>. As medidas de prevenção terciária se confundem com o próprio manejo da DI e incluem intervenções nas áreas de saúde e educação<sup>13,59</sup>.

**Quadro 4.** Principais medidas de prevenção primária e secundária relacionadas à DI.

<b>Medidas de prevenção primária</b>
• Educação em saúde, com redução de exposição a agentes teratogênicos durante a gestação, como álcool e drogas.
• Uso adequado de ácido fólico pré e pós-concepção (0,4 mg/dia três meses antes da gestação e três após a identificação da gravidez).
• Vacinação materna contra rubéola no período pré-concepcional, evitando-se a gestação um mês após a vacinação.
• Durante a gravidez, medidas de proteção individual (por exemplo, uso de repelente) e ambiental (por exemplo, telar as janelas) relacionadas à exposição ao vírus ZIKA.

• Aconselhamento genético nas situações em que é identificada DI de caráter hereditário/familiar.
• Realização de pré-natal e parto de forma adequada, com controle de doenças maternas (se existentes).
<b>Medidas de prevenção secundária</b>
• Rastreamento metabólico neonatal (“teste do pezinho”), com identificação e possibilidade de tratamento adequado dos lactentes afetados no período pré-sintomático.
• Rastreamento neonatal auditivo (“teste da orelhinha”) e visual (“teste do reflexo vermelho”), com identificação precoce de déficits sensoriais.
• Rastreamento neonatal cardíaco (oximetria de pulso) com identificação precoce de cardiopatias congênitas.
• Avaliação neonatal do frênulo lingual (teste da “linguinha”) com frenotomia precoce se necessário.
• Vacinação adequada durante a infância.
• Avaliação de saúde regular da criança (puericultura adequada).
• Prevenção de acidentes domésticos e de trânsito.
• Estimulação psicossocial adequada em ambientes familiar e escolar.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em função da complexidade do cuidado integral à saúde do indivíduo com DI, o trabalho em equipe multi e interdisciplinar é fundamental para a eficácia do tratamento, que deve incluir medidas de promoção, prevenção terciária e reabilitação<sup>57</sup>. Independentemente do estabelecimento de um diagnóstico etiológico, é imprescindível salientar que pessoas com DI constituem um grupo heterogêneo, que reúne, em uma mesma condição clínica, indivíduos com doenças distintas e vários problemas de saúde associados. Por conseguinte, as ações de saúde voltadas para esse segmento devem considerar um mosaico de diferentes demandas e permitir a construção de um plano terapêutico individualizado de acordo com as necessidades de saúde e educação mapeadas para cada paciente, proporcionando melhor qualidade de vida e de desenvolvimento para o deficiente.

## REFERÊNCIAS

1. APA - American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 33-41.
2. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014; 134(3):e903-918.
3. Srouf M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99(4):386-389.
4. Miclea D, Peca L, Cuzmici Z, Pop IV. Genetic testing in patients with global developmental delay / intellectual disabilities: A review. *Clujul Medical*. 2015; 88(3):288-292.
5. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2008; 15(1):2-9.
6. Verloes A, Héron D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Baumann C, Bahi-Buisson N, et al. Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability. *Archives de Pédiatrie*. 2012; 19(2):194-207.
7. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007; 369(9555):60-70.
8. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*. 2011; 32(2):419-436.
9. Brasil - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico [Internet] 2010 [citado 12 set. 2018]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>
10. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012; 19(4):173-180.
11. Otte C, Rauch A. Intellectual disability - a frequent reason for referral to medical genetics. *Praxis (Bern 1994)*. 2013; 102(24):1467-1473.
12. OMS - Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Tradução Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português. 10a rev. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2007.
13. Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bradley VJ,

- Buntinx WHE, Coulter DL, Craig EM, et al. Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports. 11 ed. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities; 2010.
14. Katz G, Lazcano-Ponce E. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud Publica de México*. 2008; 50(Suppl 2):s132-141.
  15. Goldenberg A, Saugier-Weber P. Genetics of mental retardation. *Pathologie Biologie (Paris)*. 2010; 58(5):331-342.
  16. Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013; 49(7): 519-525.
  17. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddio S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2013; 17(6):589-599.
  18. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. 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*. 2011; 77(17):1629-1635.
  19. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, Reijneveld SA, Jansen DE. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2011; 49(2):59-85.
  20. de Winter CF, Jansen AA, Evenhuis HM. Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2011; 55(7):675-698.
  21. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 190(1): 27-35.
  22. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: causal genes and molecular mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014; 46(Pt 2):161-174.
  23. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. *Early brain development. American Psychologist*. 2001; 56(1):5-15.
  24. Nelson KB, Blair E. Prenatal Factors in Singletons with Cerebral Palsy Born at or near Term. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(10):946-53. DOI: 10.1056/NEJMra1505261
  25. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gez J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017; 59(5):462-469.
  26. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS One*. 2013; 8(1):e50963.
  27. Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0153655.
  28. Chokroborty-Hoque A, Alberry B, Singh SM. Exploring the complexity of intellectual disability in fetal alcohol spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics*. 2014; 2:90.
  29. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AAD, et al. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. *Genetics and Molecular Biology*. 2017; 40(2):387-397.
  30. Moreno MA. Prenatal Alcohol Exposure: No Safe Amount. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*. 2017; 171(8):820.
  31. WHO – World Health Organization. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2014.
  32. Topper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clinical Genetics*. 2011; 80(2):117-126.
  33. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(8):733-743.
  34. van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. *Paediatrics and Child Health*. 2014; 19(9):469-471.
  35. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmen-

- tal disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 111(4):428-438.
36. Sayson B, Popurs MA, Lafek M, Berkow R, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Retrospective analysis supports algorithm as efficient diagnostic approach to treatable intellectual developmental disabilities. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 115(1):1-9.
  37. Ganeshan D, Das K. Congenital malformations of the brain. *British Journal of Hospital Medicine (Lond)*. 2008; 69(11):640-646.
  38. Makela NL, Birch PH, Friedman JM, Marra CA. 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*. 2009; 149A(11):2393-2402.
  39. Lewis C, Skirton H, Jones R. Living without a diagnosis: the parental experience. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010; 14(6):807-815.
  40. Yanes T, Humphreys L, McInerney-Leo A, Biesecker B. Factors Associated with Parental Adaptation to Children with an Undiagnosed Medical Condition. *Journal of Genetic Counseling*. 2016; 26(4):829-840.
  41. Gupta N, Kabra M. Approach to the diagnosis of developmental delay - the changing scenario. *Indian Journal of Medical Research*. 2014; 139(1):4-6.
  42. López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, García-Oguiza A, Peña-Segura JL. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010. *Neurologia*. 2014; 29(7):402-407.
  43. Helsmoortel C, Vandeweyer G, Ordoukhanian P, Van Nieuwerburgh F, Van der Aa N, Kooy RF. Challenges and opportunities in the investigation of unexplained intellectual disability using family-based whole-exome sequencing. *Clinical Genetics*. 2015; 88(2):140-148.
  44. Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *Canadian Medical Association Journal*. 2002; 167(4):367-372.
  45. Solomon BD, Muenke M. When to suspect a genetic syndrome. *American Family Physician*. 2012; 86(9):826-833.
  46. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*. 2010; 86(5):749-764.
  47. Taylor MR, Jirikowic J, Wells C, Springer M, McGavran L, Lunt B, et al. High prevalence of array comparative genomic hybridization abnormalities in adults with unexplained intellectual disability. *Genetics in Medicine*. 2010; 12(1):32-38.
  48. Rodríguez-Revenga L, Vallespín E, Madrigal I, Palomares M, Mur A, García-Miñaur S, Santos F, et al. A parallel study of different array-CGH platforms in a set of Spanish patients with developmental delay and intellectual disability. *Gene*. 2013; 521(1):82-86.
  49. O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, King MD, Betts DR, Mayne PD, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Irish Journal of Medical Science*. 2016; 185(1):241-248.
  50. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Archives of Disease in Childhood*. 2017; 102(11):1071-1076.
  51. Murias K, Moir A, Myers KA, Liu I, Wei XC. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. *Brain and Development*. 2017; 39(8):644-655.
  52. de Ligt J, Willemssen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(20):1921-1929.
  53. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. *Annals of Neurology*. 2013; 74(2):164-170.
  54. de Ligt J, Boone PM, Pfundt R, Vissers LE, de Leeuw N, Shaw C, et al. Platform comparison of detecting copy number variants with microarrays and whole-exome sequencing. *Genomics Data*. 2014; 2:144-146.
  55. Willemssen MH, Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities.



Clinical Genetics. 2014; 85(2):101-110.

56. Athanasakis E, Licastro D, Faletra F, Fabretto A, Dipresa S, Vozzi D, et al. Next generation sequencing in nonsyndromic intellectual disability: from a negative molecular karyotype to a possible causative mutation detection. American Journal of Medical Genetics Part A. 2014; 164A(1):170-176.
57. ORPHANET - Portal de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos. [Site de Internet]. [citado 12 set. 2018]. Disponível em: <http://www.orpha.net>
58. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. [Site de internet]. [citado 12 set. 2018]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
59. Naaldenberg J, Kuijken N, van Dooren K, van Schrojenstein Lantman de Valk H. Topics, methods and challenges in health promotion for people with intellectual disabilities: a structured review of literature. Research in Developmental Disabilities. 2013; 34(12):4534-4545.