

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM UMA COORTE DE
NASCIMENTOS: PREVALÊNCIA, ETIOLOGIA E
DETERMINANTES**

TESE DE DOUTORADO

SIMONE DE MENEZES KARAM

Porto Alegre, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM UMA COORTE DE
NASCIMENTOS: PREVALÊNCIA, ETIOLOGIA E
DETERMINANTES**

TESE DE DOUTORADO

SIMONE DE MENEZES KARAM

A apresentação desta tese é exigência
do Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor

Orientador: Roberto Giugliani
Coorientador: Aluísio J. D. Barros

CIP - Catalogação na Publicação

Karam, Simone de Menezes

Deficiência Intelectual em uma Coorte de
Nascimentos:prevalência, etiologia e determinantes /
Simone de Menezes Karam. -- 2014.
134 f.

Orientador: Roberto Giugliani.

Coorientador: Aluísio Jardim Dornellas de Barros.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Deficiência Intelectual. 2. Genética. 3.
Epidemiologia. 4. Estudos de Coorte. 5.
Desenvolvimento Infantil. I. Giugliani, Roberto,
orient. II. Barros, Aluísio Jardim Dornellas de,
coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

19 DE FEVEREIRO DE 2014

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a. Dra. Lavínia Schüller-Faccini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Juvenal Soares Dias da Costa

Universidade Federal de Pelotas

Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Prof. Dr. Ricardo Halpern

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

Às crianças que participaram deste estudo e as suas mães, capazes de um amor infinito, lutando diariamente pela dignidade dos seus filhos.

Ao meu pai e a minha mãe (*in memoriam*), sempre por perto.

Aos meus filhos, Alexandre e Camila, pacientes e fiéis companheiros de jornada.

Ao Bernardo, amor que a distância não separa e que o tempo não envelhece.

Diz Umberto Eco que o primeiro passo para uma tese é apaixonar-se pelo tema. Pois isso aconteceu comigo e aconteceu também o que era esperado ao final. Concluí que pouco sei sobre o tema e que ele deve continuar sendo muito estudado, por mim, caso não o considere uma “paixão de verão” e por muitos outros mundo afora, já que, por mais que nos apropriemos do tema durante o período do curso, assim como as pessoas, ele pertence ao mundo e outros também o amam e o querem.

Agradeço aos que permitiram que meu convívio com o tema pelo qual estava apaixonada continuasse, meus orientadores:

Roberto, por ter aceitado orientar este trabalho, envolvendo uma grande população e por possibilitar diversas etapas do estudo; Aluísio que, na contrapartida de Roberto, aceitou uma pequena população e trouxe sempre considerações importantes, mantendo a amizade costumeira e Maureen Black, pessoa e pesquisadora incrível com quem tive o privilégio de conviver por alguns meses e que contribuiu de forma inestimável para a consolidação deste estudo.

Ao prof. César Victora, não somente por apoiar este projeto de pesquisa, mas principalmente por ser um exemplo que tenho tido ao longo dos anos de orientador, de pesquisador, de alguém que é capaz de grandes ideias, de levá-las adiante e de construir.

Este trabalho não teve um financiamento direto, portanto, só foi possível, porque meus orientadores apostaram no projeto e viabilizaram sua execução. O PPG em Epidemiologia/ UFPel

permitiu o acesso aos dados, um local para o atendimento clínico e a colaboração de diversas pessoas do grupo. As Coortes de 1993 e 1982 permitiram que meu trabalho de campo ocorresse paralelamente ao seu o que facilitou a coleta de exames, o processamento e o armazenamento do material biológico. Assim, agradeço imensamente aos seus respectivos coordenadores, professores Ana Maria Baptista Menezes e Bernardo Lessa Horta e à professora Isabel Oliveira de Oliveira e toda a sua equipe, em especial a Mônica Wagner cuja colaboração para comigo foi incansável. A análise de tal material, só foi possível pela colaboração do Serviço de Genética Médica do HCPA, através de seus laboratórios de EIM coordenado pela Dra. Maira Graeff Burin, Biologia Molecular coordenado por Dra. Maria Luiza S. Pereira e Dra. Sandra L. Segal e Citogenética coordenado pela Dra. Mariluce Riegel e das Redes de Diagnóstico em Erros Inatos do Metabolismo (Rede EIM) e Microdeleções (RedeBrim). Algumas pessoas, porém, deram muito do seu trabalho para que o meu se concretizasse e a elas preciso agradecer em dobro: Mariluce Riegel e Sandra Leistner Segal (SGM/HCPA) e Patrícia Alfonso e Roberta Zanini (Coorte 2004).

Agradeço também ao Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (Inagemp) e ao CNPq que me deram suporte para o período em que estudei na University of Maryland.

Agradeço profundamente aos colegas especialistas que se sensibilizaram e aceitaram avaliar diversas crianças do estudo como Victor Castagno (oftalmologia) e Otávio Bório Dode (otorrinolaringologia) e à Professora Nicole Ruas que recebeu para Terapia Ocupacional, pelo menos, uma dezena de crianças. Também o Núcleo de Neurodesenvolvimento Prof. Mário Coutinho/FAMED/UFPel, preciso dizer, fundado pelo saudoso colega Danilo Rolim de Moura, recebeu um grande número de pacientes encaminhados a partir desta coorte.

Aos amigos que sempre estiveram presentes: Caroline Salles, Patrícia Macedo e Eliane Peres e àqueles que surgiram nesta jornada, Sally Forte e Yan Wang.

Por fim, acho importante dizer que um trabalho de pesquisa jamais é solitário e entender isso é

o segundo passo. Além dos nomes já citados, há outros tantos que, em diferentes momentos, contribuíram para este estudo e a eles agradeço sinceramente: Carla Santos (Núcleo de Administração e Recursos Humanos PPGEpi/UFPel), Mateus Xavier e Tiago T. Oliveira (Núcleo de Tecnologia e Informação PPGEpi/UFPel), Angélica Rodrigues (Secretaria PPGEpi/UFPel), Dra. Tanira Pires de Freitas Barros, Prof^a. Helen Gonçalves e Dra. Luciana Giugliani (SGM/HCPA).

“Estudar o fenômeno da doença sem livros
é como navegar sem mapa, mas estudar em livros
sem ver pacientes é como não navegar”

William Osler

Resumo

Os objetivos deste estudo foram estimar a prevalência da deficiência intelectual aos 7-8 anos de idade em uma coorte de nascimentos, através de investigação genética clínica e laboratorial e, também, investigar a etiologia da mesma e os fatores associados. Os participantes faziam parte de uma coorte acompanhada desde o nascimento e foram incluídos neste estudo por apresentar, em acompanhamentos anteriores, suspeita de atraso no desenvolvimento segundo o Teste de Rastreamento de Battelle, QI abaixo de 70 segundo a escala WPPSI e/ou problemas no comportamento observados durante entrevista. Das 4231 crianças da Coorte de 2004 de Pelotas, 214 foram selecionadas para a avaliação genética que constou de: anamnese, exame físico e dismorfológico e coleta de sangue e urina quando indicado. Criou-se um banco de dados incluindo variáveis desta avaliação e dos acompanhamentos anteriores da Coorte, tais como: variáveis da gestação e do nascimento, sociodemográficas e relativas à saúde e estimulação da criança. Os dados foram processados no pacote estatístico *Stata 13.0* e foi utilizada análise de variância (ANOVA). Foi considerada como tendo deficiência intelectual a criança que, além de apresentar um QI abaixo de 70, apresentava também problemas no comportamento adaptativo. Cento e setenta crianças das duzentas e quatorze selecionadas no início do estudo foram diagnosticadas com deficiência intelectual e classificadas em cinco grupos etiológicos. A maior parte das crianças (44,4%) foi classificada como tendo deficiência intelectual devida a causas não-biológicas, ou seja, ligada a fatores ambientais. O segundo maior grupo (16,6%) foi o grupo de crianças com deficiência intelectual genética que incluiu crianças com síndrome de Down, microdeleções e patologias autossômicas dominantes e patologias multifatoriais. A seguir, crianças com sequelas neonatais (13,3%) e deficiência intelectual associada a outras doenças (13,3%), como epilepsia e TDAH. O menor grupo foi o idiopático, constituído por crianças que, mesmo após investigação clínica e laboratorial, permaneceram sem diagnóstico definido. A prevalência de deficiência intelectual foi de 4,5% e a prevalência de deficiência intelectual genética de 0,66%. Apesar de algumas limitações como

a identificação e seleção dos casos aos 4 anos para uma avaliação aos 7-8 anos, é importante considerar que, por ser um estudo de base populacional, com alta taxa de acompanhamento (92,0%), isto minimiza o viés de seleção. O fato dos dados serem colhidos no momento ou em um curto intervalo de tempo, considerando os diversos acompanhamentos, minimiza o viés de memória. Fora do mundo desenvolvido, são raros os estudos de coorte que avaliaram deficiência intelectual, seus fatores de risco e sua etiologia. Grande parte destes estudos, mesmo os conduzidos em países de renda alta, avaliaram a prevalência, mas não a etiologia. Os dados sugerem que boa parte destes casos poderia ser prevenida, principalmente considerando uma etiologia não-biológica, caso existissem, além do rastreamento de problemas no desenvolvimento, estratégias de intervenção educacional e de saúde.

Descritores: deficiência intelectual, retardo mental, estudos de coorte, prevalência.

Abstract

The aims of this study were to estimate the prevalence and etiology of intellectual disability at 7-8 years of age in a birth cohort through clinical and laboratory investigation and associated factors. Participants were part of a cohort followed from birth and were included in this study due to suspected developmental delay according to the Battelle Screening Test, IQ below 70 according to WPPSI scale and / or behavior problems observed during the interview in previous follow-ups. Of the 4231 children in the 2004 Pelotas birth cohort, 214 were selected for genetic evaluation which included anamnesis, physical and dysmorphological examination and collection of blood and urine when indicated. A dataset including variables from this evaluation and the previous cohort of follow-ups such as variables of pregnancy and birth, social demographic and health-related and stimulation of the child. Data were analyzed using *Stata* version 13.0. Analysis of variance (ANOVA) was performed. To be considered as having intellectual disability the child that presenting an IQ below 70 and problems in adaptive behavior. One hundred and seventy children from two hundred fourteen selected at baseline were diagnosed with intellectual disability and they were classified into five etiologic groups. Most children (44.4 %) were classified as having intellectual disability due to no biological causes, i.e., linked to environmental factors. The second largest group (16.6%) was the group of children with genetic intellectual disability which included children with Down syndrome, microdeletions and autosomal dominant and multifactorial diseases. Children with neonatal sequelae accounted for 13.3% and intellectual disability associated with other diseases such as epilepsy and ADHD also accounted for 13.3%. The smallest group was idiopathic composed of children who even after clinical and laboratory investigation remained without a definite diagnosis. The prevalence of intellectual disability was 4.5 % and the prevalence of genetic intellectual disability 0.66 %. Despite some limitations such as the identification and selection of cases to four years for an assessment at 7-8 years it is important to consider that it is a population-based study with high follow-up rate (92.0 %) which minimizes

selection and information bias. As data were collected in time or in a short period of time considering the several follow-ups minimize recall bias. Outside the developed world few cohort studies assessed intellectual disabilities, their risk factors and etiology. Most of these studies even those conducted in high-income countries assessed the prevalence but not the etiology. The data suggest that part of these cases could be prevented specially considering the non-biological etiology if there were screening of developmental delay and intervention strategies on health and educational bases.

key-words: intellectual disability, mental retardation, cohort studies, prevalence.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Classificação da Deficiência Intelectual de acordo com o Quociente de Inteligência.....	23
Tabela 2. Principais sistemas em uso para classificação do retardo mental, 2005.....	28
Tabela 3. Prevalência da deficiência intelectual de acordo com o país, o ano e o tipo de estudo e idade da população estudada.....	30
Figura 1. Recrutamento, visitas e procedimentos principais da Coorte 2004	50

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAIDD	American Association on Intellectual and Developmental Disabilities
AAMR	American Association on Mental Retardation
APA	American Psychiatry Association
BDI	Battelle Development Inventory
BPN	Baixo peso ao nascer
CBCL	Child Behavior Checklist
CPT – II	Conners' Continuous Performance Test
DAWBA	Development and Well-Being Assessment
DD	Deficiências no desenvolvimento
DDI	Desordens do Desenvolvimento Intelectual
DI	Deficiência Intelectual
DSM-IV	Diagnostic and Statical Manual for Mental Disorders 4 th edition
DSM-V	Diagnostic and Statical Manual for Mental Disorders 5 th edition
DUM	Data da Última Menstruação
DXA	Dual energy X-ray Absortiometry
EPDS	Escala de Edimburgo para Depressão Pós-natal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PC	Paralisia Cerebral
PDA	Personal Digital Assistants
PIB	Produto Interno Bruto

QI	Quociente de Inteligência
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção Hiperatividade
TQ	Ten Question Instrument
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 INTELIGÊNCIA.....	20
1.2 MEDIDAS DE INTELIGÊNCIA.....	20
1.3 HISTÓRICO.....	20
1.4 DEFINIÇÃO.....	22
1.4.1 O COMPORTAMENTO ADAPTATIVO.....	23
1.5 CLASSIFICAÇÃO.....	23
1.6 EPIDEMIOLOGIA.....	23
1.7 ETIOLOGIA.....	24
1.8 AVALIAÇÃO.....	24
1.9 ESTUDOS DE COORTE.....	24
1.10 AS COORTES DE PELOTAS.....	25
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	26
3. JUSTIFICATIVA.....	37
4. HIPÓTESES.....	38
5. OBJETIVOS.....	39
5.1 OBJETIVO GERAL.....	39
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6. METODOLOGIA.....	40
6.1 LOCAL DO ESTUDO.....	40
6.2 POPULAÇÃO ALVO E EM ESTUDO.....	40
6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	40
6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	41

6.5 DELINEAMENTO.....	42
6.6 ESTUDO PERINATAL.....	42
6.7 VISITA AOS 3 MESES.....	43
6.8 VISITA AOS 12 MESES.....	44
6.9 SUBESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE.....	45
6.10 VISITA AOS 24 MESES.....	45
6.11 VISITA AOS 4 ANOS.....	46
6.12 VISITA AOS 6-7ANOS.....	46
6.13 AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO MATERNA.....	48
6.14 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL.....	48
6.15 AVALIAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO DA CRIANÇA.....	48
6.16 PERDAS E RECUSAS DOS ACOMPANHAMENTOS DA COORTE.....	49
6.17 AVALIAÇÃO GENÉTICA.....	51
6.18 GERENCIAMENTO DE DADOS.....	51
6.19 AVALIAÇÃO GENÉTICA CLÍNICA.....	51
6.19.1 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL.....	51
6.19.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL.....	53
6.19.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO	54
6.20 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54
6.21 DESFECHOS E EXPOSIÇÕES DE INTERESSE.....	54
6.22 EQUIPE DO PROJETO.....	54
6.23 INFRAESTRUTURA FÍSICA E RECURSOS EXISTENTES.....	55
6.24 FINANCIAMENTO.....	55
6.25 CRONOGRAMA.....	55

7. ASPECTOS ÉTICOS.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
PARTE II.....	63
Artigo 1.....	64
Artigo 2.....	93
PARTE III	123
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	124
PARTE IV	126
10. ANEXOS.....	127

Apresentação

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Deficiência Intelectual em uma coorte de nascimentos: prevalência, etiologia e determinantes” e foi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O trabalho está aqui apresentado em quatro partes, na ordem que segue:

Parte I. Introdução, Justificativa, Hipóteses, Objetivos, Revisão da literatura, Metodologia e Referências bibliográficas.

Parte II. Resultados

- Artigo 1: submetido à revista: European Journal Pediatrics (versão em inglês)
- Artigo 2: submetido à revista: American Journal of Medical Genetics – Parte A (versão em inglês)

Parte III. Considerações finais

Parte IV. Anexos

1.Introdução

A deficiência intelectual (DI) é uma condição de importância médica, educacional e social [McDermott ET AL, 2007], que acomete, pelo menos 1% da população [Curry CJ ET AL, 1997; Croen LA ET AL, 2001; Shevell M ET AL, 2003]. É mais comum no sexo masculino, achado que é atribuído ao grande número de mutações de genes encontrados no cromossomo X [Ropers HH e Hamel BCJ, 2005]. A razão entre os gêneros masculino e feminino é de 1,3 a 1,9 para 1. Formas frequentes de apresentação são o baixo rendimento escolar, o atraso na linguagem e as alterações de comportamento [Vasconcelos MM, 2004]. Para diagnóstico, é importante considerar o início antes dos 18 anos de idade, um quociente de inteligência (QI) abaixo de 70 e deficiências no comportamento adaptativo [Shevell M, 2008; Salvador-Carulla L ET AL, 2011]. O QI normal é tido como aquele a partir de 85, assim, indivíduos com escore de 71 a 84 são ditos como tendo uma função intelectual limítrofe [Ritney CD, 2003]. É importante ressaltar que o termo DI, antes chamado retardo mental, geralmente é utilizado para indivíduos acima dos cinco anos de idade, quando um teste de QI é mais confiável e válido. Antes desta idade, prefere-se o termo atraso no desenvolvimento. Embora muitas crianças com atraso no desenvolvimento possam vir a ser diagnosticadas com DI mais adiante, isto pode não acontecer dependendo da causa do atraso inicial [Shevell M ET AL, 2003]. A DI tem grande impacto na vida da pessoa afetada, de sua família e da sociedade. O estabelecimento de um diagnóstico etiológico, é um desafio para todos os profissionais envolvidos, uma vez que a variedade de distúrbios subjacentes é grande e o leque de investigações adicionais extenso. Conhecer o diagnóstico, por sua vez, permitirá o conhecimento do risco de recorrência, do prognóstico a curto e longo prazo, a busca por opções de tratamento e por centros especializados o que é de extrema importância para o indivíduo e para sua família [van Karnebeek CDM ET AL, 2005; Shevell M 2003].

1.1 Inteligência

A inteligência é uma habilidade mental geral que inclui raciocínio, planejamento, resolução de problemas, pensamento abstrato, compreensão de ideias complexas, aprendizagem rápida e aprendizagem a partir da experiência [AAMR, 2006]. Há muito debate sobre a definição de inteligência ou de seu significado. Desde se ela pode ser considerada uma capacidade cognitiva herdada até uma qualidade construída que não pode ser medida. Também é discutido se a inteligência é específica e cultural ou universal, se é uma habilidade ou se são várias habilidades. Inúmeros esforços têm sido feitos para medir a inteligência, apesar de todas as controvérsias citadas [Braaten EB e Norman D, 2006] .

1.2 Medidas de Inteligência

Apesar de todas estas questões, medir a inteligência pode ser útil e necessário para o planejamento educacional e avaliação neuropsicológica, bem como para o diagnóstico nos casos de atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual [Braaten EB e Norman D, 2006; Moeschler JB e Shevell M, 2006]. De uma maneira prática, os testes de inteligência examinam as habilidades mentais de uma pessoa e as comparam com as de outras pessoas, da mesma idade, através de escores numéricos [AAMR, 2006]. Existem várias escalas psicométricas para avaliar a inteligência, para adultos e para crianças, mas os dois instrumentos mais frequentemente usados são as escalas de Wechsler e de Stanford-Binet [AAMR, 2006]. Desde que foi criado, em 1905, por Alfred Binet [Flynn JR, 2013], o teste de QI, em suas diferentes escalas, é considerado o mais estudado, confiável e útil dentre os testes disponíveis para medir habilidades cognitivas específicas [Braaten EB e Norman D, 2006; Moeschler e Shevell, 2006; WHO, 1996].

1.3 Histórico

A primeira referência sobre DI data de 1552 a. C. no Egito. Os gregos e os romanos acreditavam que crianças com DI nasciam porque os deuses haviam sido ofendidos, contudo, os

romanos permitiam alguma forma de proteção para crianças com DI nascidas em famílias ricas como, por exemplo, asseguravam-lhes suas propriedades ou a possibilidade de terem guardiões. Em 1799, na França, há registro do primeiro programa de intervenção para pessoas com DI. No começo dos anos 1800, prevaleceu a ideia de reabilitação e, assim, vários reformistas lutaram por melhorias no tratamento a pessoas com DI, até então vivendo isoladas da sociedade, criando instituições de reabilitação e formação. Mais adiante, na Inglaterra, 1869, Francis Galton estabeleceu as bases para o movimento eugênico que repercutiria em diversos Estados americanos, como Virgínia, Geórgia e Califórnia, através da promulgação de leis de esterilização, legitimando tal processo, em deficientes intelectuais, apenas para exemplificar as dificuldades na luta por uma vida mais digna às pessoas deficientes. Por muito tempo e em muitos países, pessoas com DI foram vítimas de segregação e abusos e somente no século XX, novas perspectivas surgiram, a partir da criação de grupos de apoio, como associações de familiares e também de políticas públicas. O movimento em favor dos indivíduos com DI ganhou muita força a partir dos anos 1960, quando o então presidente norte americano John F. Kennedy criou o que, atualmente, se chama, Comitê Presidencial para Deficiência Intelectual, dando origem a uma agenda nacional para pesquisa, serviços, prevenção e educação nesta área [Harbour CK e Pallab MK, 2010]. Em 1975 foi instituída naquele país a Lei Pública 94-142 *Education for All Handicapped Children* (EAHCA ou EHA), a partir da qual todas as escolas públicas americanas receberiam fundos federais para atender às crianças com deficiência física ou intelectual de maneira igualitária, possibilitando-lhes o acesso a educação e a, pelo menos, uma refeição gratuita diariamente. As escolas deveriam fazer avaliação das crianças deficientes e criar um plano educacional de forma a atendê-las, promovendo sua interação com crianças não deficientes. Somente em casos muito graves e sem possibilidade de atingir os objetivos educacionais, tais crianças poderiam ser encaminhadas a outro tipo de escola. Esta lei foi revisada e recebeu nova denominação em 1990: *Individuals with Disabilities Education Act* [Sixth Annual Report to Congress on the implementation of Public Law 94-142: 1984 –

autores não listados]. No Brasil, surgiu em 1954 a Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), uma organização social com o objetivo de promover a atenção integral à pessoa com deficiência. As APAEs hoje estão distribuídas em 23 Estados do País e mais de 2000 municípios [www.apaebrasil.org.br]. Foi através da APAE São Paulo que teve início em nosso país a triagem neonatal para fenilcetonúria (PKU) em 1976, uma das mais importantes medidas de prevenção à DI [Souza CMF ET AL, 2002]. Nas últimas quatro décadas, a preocupação com a legislação, direitos humanos, diagnóstico, reabilitação e intervenção precoces vem aumentando constantemente [Harbour CK e Pallab MK, 2010].

A história da DI também registra inúmeras mudanças no nome da condição, desde imbecilidade, deficiência mental, oligofrenia, dentre outros. Os novos nomes surgiram com as novas estruturas teóricas e, assim, as denominações antigas passaram a indicar um estigma [AAMR, 2006].

A forma de classificar a DI também variou ao longo dos anos. Talvez uma das primeiras maneiras tenha sido a partir da percepção da aparência física, como no caso da Síndrome de Down, descrita em 1866 [Carakuchansky G e Mustacchi Z, 2001]. Bem mais tarde, em 1905, Alfred Binet criou uma escala psicométrica para medir a inteligência e aí começou a classificação baseada no QI [Flynn JR, 2013].

1.4 Definição

A Deficiência Intelectual (DI) é caracterizada por uma redução na função intelectual geral, associada a limitações em, pelo menos, uma área do comportamento adaptativo, conceitual, social e prática, e que deve ocorrer antes dos 18 anos de idade [Schalock RL ET AL, 2010; DSM-5, 2013]. De acordo com o QI, considera-se DI um escore aproximadamente de dois desvio-padrão ou mais abaixo da média da população, o que é equivalente a um escore de QI em torno de 70 ou menos [DSM-5].

1.4.1 O Comportamento adaptativo

A DI envolve limitações na habilidade mental geral, que afetam, pelo menos, uma das três áreas do comportamento adaptativo. Estas áreas ou domínios determinam como um indivíduo lida com as atividades diárias. O **domínio conceitual** inclui habilidades de leitura, escrita, linguagem, matemática, raciocínio, conhecimento e memória. O **domínio social** refere-se à empatia, julgamento social, comunicação interpessoal, capacidade de fazer e manter amizades. O **domínio prático**, finalmente, refere-se aos cuidados pessoais, à responsabilidade no trabalho, ao manejo monetário, lazer e organização de tarefas escolares ou de trabalho [DSM-V].

1.5 Classificação

Existem diversos esquemas de classificação para a DI, todavia, na prática tais classificações são pouco utilizadas. Este estudo utilizou a divisão em quatro grupos de acordo com o quociente de inteligência, por ser o utilizado pela OMS [WHO, 1998] como na tabela abaixo.

Tabela 1. Classificação da Deficiência Intelectual de acordo com o Quociente de Inteligência

Quociente de Inteligência (QI)	Grau
Inferior a 20	Profunda
20-34	Grave
35-49	Moderada
50-69	Leve

1.6 Epidemiologia

A DI tem uma prevalência de 1-3% na população geral [Curry CJ, 1997; Shevell M, 2003; De Vries BAA, 2005; McDermott S ET AL, 2007;Gonzáles G ET AL, 2013] sendo que esta taxa para as formas graves é estimada em 0,5%. A DI de grau moderado a grave tende a ter uma prevalência constante nos diferentes estudos, enquanto que a de grau leve costuma apresentar ampla variação, o que, provavelmente, está relacionado com fatores ambientais [Gonzáles G ET AL, 2013].

1.7 Etiologia

Fatores genéticos, multifatoriais, ambientais, incluindo fatores socioculturais, estão envolvidos na etiologia da DI e podem ser classificados, de acordo com a época do evento causal em: periconcepcionais, intrauterinos, perinatais, pós-natais e da infância [Durkin M, 2001; Katz e Lazcano-Ponce, 2007], dentre estes, encontram-se os agentes teratogênicos, as complicações da prematuridade e as causas metabólicas, apenas para citar algumas [Durkin M, 2001]. Em se tratando de DI moderada a grave, os fatores genéticos são a principal causa identificável. Dentre estas, apresentam frequência elevada a Síndrome de Down e outras anomalias cromossômicas, e a Síndrome do X-Frágil [González G ET AL, 2013]. A etiologia da DI, contudo, ainda é desconhecida para cerca de 30-50% dos casos [Croen LA, 2001;] ou para 30% dos casos de DI grave e 70% dos casos de DI leve, segundo outros autores [González G ET AL, 2013].

1.8 Avaliação

A avaliação de uma criança com DI, ou mesmo com atraso no desenvolvimento, envolve vários objetivos, tais como: confirmar e classificar o atraso no desenvolvimento; buscar, através da história clínica, do exame físico e de testes laboratoriais subsequentes, uma etiologia; orientar formas de intervenção, apoio e reabilitação; orientar a família sobre as implicações do diagnóstico, possíveis resultados, risco de recorrência, perspectivas; identificar possíveis intercorrências médicas ou alterações comportamentais que exijam intervenções médicas ou outras específicas visando à realização do potencial de desenvolvimento cognitivo [Shevell M, 2008].

1.9 Estudos de coorte

O foco metodológico da epidemiologia, antes voltado para os estudos de caso-controle, foi direcionado novamente para os estudos de coorte, a partir dos trabalhos de Barker [Barros AJD ET AL, 2006], que levantaram a hipótese de uma origem fetal para as doenças cardiovasculares. Os países

desenvolvidos dispõem de várias coortes de nascimento em acompanhamento e iniciaram o novo milênio com mais duas [Barros AJD ET AL, 2006], dada a importância de tal metodologia para avaliar efeitos a longo prazo.

1.10 As Coortes de Pelotas

Em Pelotas (RS), a primeira coorte de nascimentos teve início em 1982, seus membros continuam sendo seguidos, tendo ocorrido o último acompanhamento em 2012. Esta é a mais longa coorte de nascimentos, com seguimento regular, fora do mundo desenvolvido. Em 1993, foi iniciada, com metodologia semelhante, a segunda coorte e onze anos depois, mantendo o mesmo espaçamento temporal, a terceira, em 2004, objetivando de modo amplo, avaliar mudanças no perfil epidemiológico da população [Barros AJD ET AL, 2006]. Nas três coortes, foram utilizadas estratégias semelhantes para recrutar crianças cujas mães residiam na área urbana do município: visitas diárias aos centros obstétricos, entrevistas com as mães e exames neonatais. Ao longo destes anos, algumas mudanças foram observadas, como uma redução no número de nascimentos em função da queda na taxa de fecundidade. Houve também, uma melhoria nos indicadores de qualidade de vida, como disponibilidade de água encanada e geladeira. A renda familiar, contudo, manteve-se estável nas coortes. Mudanças importantes nas características maternas, de assistência à saúde e de saúde infantil foram também observadas, tais como: melhora no nível de escolaridade materna, redução no tabagismo durante a gravidez e aumento do espaçamento entre os filhos. Melhoraram também a cobertura pré-natal e a assistência ao parto. Por outro lado, aumentou a obesidade materna, os partos induzidos e as cesarianas. Houve melhora na cobertura vacinal e na duração do aleitamento materno. A existência de três coortes de nascimento de base populacional permitiu (e permitirá) estudar importantes tendências seculares na saúde materno-infantil [Barros AJD ET AL, 2008; Barros FC e Victora CG, 2008]. No que diz respeito à Coorte de 2004, tanto fatores de risco para a suspeita de atraso no desenvolvimento infantil, como a história natural de tais casos, já vêm sendo estudados aos 12 e 24 meses [Moura RD et

al, 2010]. Estudou-se também o efeito da estimulação no desenvolvimento infantil [Barros AJD ET AL, 2010], a importância do monitoramento do desenvolvimento no primeiro ano de vida [Halpern R ET AL 2008], tendências da amamentação [Victora CG ET AL, 2008] e ainda a aplicação de testes de triagem para avaliação do desenvolvimento como os de Denver e de Battelle [Moura RD ET AL, 2010; Halpern R ET AL, 2000]. No entanto, a investigação da DI, em casos que previamente mostraram suspeita de atraso no desenvolvimento nunca foi realizada nessa população. A maioria dos estudos de coorte para investigação da DI ou do atraso no desenvolvimento ainda ocorrem em países desenvolvidos e justamente este tipo de estudo pode fornecer estimativas melhores sobre exposições e desfechos [Maulik PK ET AL, 2011].

2. Revisão da literatura

De acordo com a OMS, em tempos de paz, pelo menos 10% das crianças de qualquer país nascem ou adquirem impedimentos físicos, mentais ou sensoriais, que interferirão no seu desenvolvimento [OMS, 1982]. Deficiências no desenvolvimento (DD) compreendem um grupo de condições não progressivas, manifestadas primeiramente na infância, que resultam de problemas no desenvolvimento cerebral ou nos órgãos sensoriais e são associadas com déficits em muitas áreas nas funções do dia-a-dia, como comunicação, aprendizado, comportamento e habilidades motoras [Decouflé P ET AL, 2001]. As mais severas das DD são a Deficiência Intelectual (DI), a paralisia cerebral (PC), a epilepsia, o autismo, a surdez bilateral e a cegueira. O atraso global no desenvolvimento é um subgrupo das deficiências do desenvolvimento definido como significativo atraso em duas ou mais das seguintes áreas do desenvolvimento: motricidade ampla/fina; linguagem; cognição social/pessoal; e atividades vitais diárias. O atraso global tem apresentação clínica de perfil etiológico heterogêneo e é associado com déficits na adaptação e no aprendizado de habilidades

específicas para cada idade. Um atraso significativo é definido como dois desvios-padrão ou mais abaixo da média para a idade no teste-padrão escolhido. O termo *atraso global do desenvolvimento* refere-se a crianças com menos de cinco anos de idade, enquanto que o termo *deficiência intelectual/retardo mental* é aplicado para crianças maiores, quando um teste de QI é mais apropriado [Shevell M ET AL, 2003]. Segundo a AAMR (Associação Americana de Retardo Mental) e a DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), pode-se definir DI como o estado de redução do funcionamento intelectual notadamente inferior à média, associado a limitações em pelo menos dois aspectos do funcionamento adaptativo: comunicação, cuidados pessoais, competências domésticas, habilidades sociais, utilização de recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho [AAMR, 2002; Luckason R ET AL, 1997; Manual Diag e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV]. A DI deve ocorrer antes dos 18 anos, caracterizando assim, um transtorno do desenvolvimento e não uma alteração cognitiva como é a demência. Para que haja suspeita de deficiência intelectual são necessários vários sinais, não podendo um único aspecto ser considerado como indicativo de deficiência [Luckasson R ET AL, 1997]. A AAMR (*American Association on Mental Retardation*) tornou-se AAIDD (*American Association on Intellectual and Developmental Disabilities*), que reivindica o uso do termo Deficiência Intelectual por, entre outras razões, ser menos ofensivo, e o define como uma deficiência caracterizada por “significativa limitação, tanto na função intelectual, quanto no comportamento adaptativo, expresso como habilidade conceitual, social e prática. Esta deficiência origina-se antes dos 18 anos de idade” [Schalock RL ET AL, 2010]. A DI, a qual se refere à funcionalidade/deficiência deve ser distinguida da meta-síndrome DDI (Desordens do Desenvolvimento Intelectual), por possuir aplicação científica, social e política diferente [Salvador-Carulla L ET AL, 2011]. Há diversas formas para classificar a DI, como as que seguem na tabela 2. Uma das classificações mais usadas é a que foi criada pela então AAMR, que divide a DI em graus profundo, grave, moderado e leve, de acordo com o coeficiente intelectual [Luckasson R ET AL,

1997; Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV]. Várias organizações têm pedido a não continuidade do uso destas quatro categorias com base no QI somente. A AAIDD, por exemplo, propõe um sistema multi-dimensional de classificação, considerando a variação do QI insuficiente para ser o único determinante da função intelectual. O Grupo de Trabalho OMS-CID na Classificação das Deficiências Intelectuais argumenta que a determinação em níveis de gravidade é útil, principalmente na clínica e, também, que o escore de QI não deve ser o único, mas sim, um dos critérios para tal descrição [Salvador-Carulla ET AL, 2011].

Tabela 2. Principais sistemas em uso para classificação do retardo mental, 2005.

Organização	Grupo	Uso
AAMR (1992, 2002)	Déficit intelectual leve, moderado, grave ou profundo combinado com uma necessidade intermitente, intensiva, limitada ou extensa de suporte.	Instituições EUA
OMS (1980a, 1980b, 1992) CID-9, CID-10	Códigos, 317, 318 e 319.	Prática médica e pesquisa
OMS (1980a, 1980b, 2001) ICF e ICIDH	Classificação de funcionamento, deficiência, atividade e participação.	Agências internacionais
Associação Americana de Psiquiatria, Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-IV), 1994	Sistema multi-eixo de cinco domínios: desordens mentais clínicas, condições médicas gerais, problemas psicossociais e ambientais, funcionamento global.	Psiquiatria
Escolas	Leve ou educável, moderado ou treinável, grave/profundo.	Escolas públicas

Fonte: McDermott ET AL, 2007.

Atualmente, a *American Psychiatry Association* (APA) e a AAIDD usam códigos que permitem classificar a DI. A APA que, anteriormente, utilizava a categorização baseada no escore de QI, agora baseia-se nas limitações, através da avaliação dos domínios do comportamento adaptativo e classifica a DI em leve, moderada, grave e profunda [DSM-V]. A AAIDD também utiliza um sistema para

classificar a DI, mas, ao invés da gravidade das limitações funcionais, toma como base a intensidade da necessidade de suporte, através de uma escala padronizada, que classifica tal necessidade em suporte intermitente, limitado, intenso e permanente [Schalock RL ET AL, 2010]. Há muita discussão entre estas duas formas e outras existentes como as citadas na tabela 2, por isso alguns profissionais argumentam que a classificação da AAIDD, de acordo com o suporte necessário, é mais útil.

A prevalência da DI é estimada entre 1 e 3% da população geral, estando presente em todas as culturas e classes sociais [Leonard H e Wen X, 2002; Harris JC, 2006; Gonzáles G ET AL, 2013]. Apesar da ocorrência universal, há uma tendência de a prevalência (P) ser mais alta em países pouco desenvolvidos ou em classes sociais mais baixas, dado que se refere, principalmente, à DI leve [Durkin M, 1998; Durkin M 2002]. A prevalência da DI varia conforme a faixa etária da população estudada, o local ou o delineamento do estudo. É importante considerar, também, a época em que o estudo foi realizado, pois de acordo com a mesma variam, também, as técnicas diagnósticas disponíveis. A tabela 3, na página seguinte, mostra a P da DI em diferentes países.

Tabela 3. Prevalência da deficiência intelectual de acordo com o país, o ano e o tipo de estudo e idade da população estudada.

País/Ano	Prevalência/1000	Tipo de estudo	Idade	Referência
Reino Unido 1976	2,4	Coorte nascimentos	7 anos	Peckman e Pearson
Brasil 1987	6,4	Inquérito domiciliary	Crianças/Adolescentes	Stein ET AL
Jamaica 1982	17,0	Inquérito domiciliary	2-9 anos	Thorburn ET AL
Canadá 1985	5,6	Coorte	Crianças, Adolescentes/Adultos	Baird e Sadovinick
Finlândia 1985	10,8	Coorte	Crianças/Adolescentes	Rantakallio e von Wendt
Espanha 1988	5,0	Transversal	Crianças/Adolescentes/Adultos	Diaz-Fernandez
EUA 2001	3,6	Transversal	Crianças	Croen ET AL
Bangladesh 1993	5,9	Inquérito domiciliar	2-9 anos	Islam ET AL
Paquistão 1998	19,0	Inquérito domiciliar	2-9 anos	Durkin ET AL
Noruega 2000	2,7	Transversal	8-13 anos	Stromme e Hagberg
Arábia Saudita 2003	8,9	Inquérito domiciliar	Crianças/Adolescentes	El-Hazmi ET AL
Paquistão 2005	61,0	Coorte	6-10 anos	Gustavson ET AL

Pode observar-se ampla variação e isto pode ser atribuído aos fatores já mencionados, como, também, à estratégia amostral, base hospitalar, domicílio, arquivos escolares e, ainda, ao instrumento utilizado para avaliação. Alguns dos estudos acima, encontraram prevalências altas [Stein ET AL 1987; Thorburn ET AL, 1982], porém utilizaram o instrumento *Ten Question* (TQ), o qual é bastante útil, mas não é específico para DI. A diferença entre países de renda alta para aqueles de renda média e baixa, pode ser atribuída, por sua vez, ao maior número de crianças nascidas com doenças hereditárias, proporcionalmente, devido à falta de rastreamento e diagnóstico pré-natal, deficiência de iodo, retardo

de crescimento intrauterino e, ainda, infecções congênitas e traumatismos no parto, estes últimos em virtude da inadequada atenção ao pré-natal e ao parto [Maulik PK ET AL, 2011]. Outro aspecto relevante é a população estudada. Na infância, principalmente na idade escolar, ocorre o maior número de diagnósticos em decorrência das dificuldades de aprendizagem. Na idade adulta, ocorre o menor número de diagnósticos, conseqüente à morte precoce, frequente, nos indivíduos com DI grave [Maulik PK ET AL, 2011]. Em alguns países é importante considerar a consanguinidade [Gustavson KH, 2005]

A prevalência da DI pode mudar, também, em relação ao gênero, sendo maior no sexo masculino [McLaren e Bryson, 1987] o que é explicado pelo grande número de mutações no cromossomo X [Ropers HH e Hamel BCJ, 2005]. Tanto considerando-se a DI sindrômica, caracterizada por DI associada a um quadro complexo que pode incluir diferentes anomalias, como a não sindrômica, aquela que se caracteriza pela presença isolada de DI [Kaufman L, Ayub M e Vincent JB, 2010], mais de 90 genes já foram identificados neste cromossomo, os quais estão ligados à DI [Michelson D ET AL, 2011]. Há, contudo, controvérsias. Estudos sugerem que a DI grave seja mais prevalente no gênero feminino e a DI leve, no masculino [Kaufman L, Ayub M e Vincent JB, 2010].

Fatores que comprometem o desenvolvimento infantil podem levar à DI, embora, em muitos casos ela seja inata, como quando é determinada geneticamente. Contudo, é importante ressaltar que, o período correspondente, desde o pré-natal aos 8 anos de idade, é fundamental para o aprendizado ao longo da vida, para todas as crianças, bem como para prevenir atrasos no desenvolvimento e deficiências [Unicef, 2007].

O desenvolvimento infantil é um processo dinâmico no qual a criança progride de um estágio de total dependência dos cuidadores, em todas as áreas de funcionamento, para um estágio de independência na idade escolar, adolescência e idade adulta. Este processo, que envolve habilidades sensorio-motoras, cognitivas, socioemocionais e da comunicação, é influenciado por diferentes fatores, biológicos e ambientais. Alguns protegem e melhoram tal desenvolvimento, outros comprometem seu

resultado ao longo da vida [Unicef, 2007; Walker SP, 2007; Unicef, 2012]. Os fatores associados à ocorrência de atraso no desenvolvimento podem ser divididos em diretos ou biológicos e indiretos ou psicossociais. Os fatores diretos, aqueles que influenciam a gestação e/ou o nascimento são: baixo peso ao nascer (BPN), deficiência de iodo ou de ferro, gestações múltiplas, intervalo interpartal inferior a 24 meses, prematuridade e injúrias cerebrais. Os fatores indiretos são os relacionados ao ambiente, à família e aos cuidadores e são escolaridade materna e paterna baixas, depressão materna, tabagismo materno e paterno, renda familiar baixa e falta de estimulação. [To T ET AL 2004; Krishnasuhba ET AL 2010].

A pobreza, em todos os países, leva ao estresse crônico para as crianças e para as famílias, o que pode interferir no desenvolvimento, incluindo o desempenho escolar. Crianças que crescem em famílias de baixa renda apresentam alto risco para problemas acadêmicos e sociais, como também de saúde e bem-estar, o que, por sua vez, tende a prejudicar o desempenho educacional [Engle P e Black MM, 2008]. Esta condição de estresse ocasionada pela condição socioeconômica, já citada, está, também, intimamente relacionada à fisiologia cerebral em regiões associadas com o desenvolvimento da linguagem [Jednoróg K et al, 2012]. As disparidades no desenvolvimento da linguagem estão entre as mais proeminentes, considerando-se o nível socioeconômico [Perkins SC ET AL, 2013]. A associação entre a pobreza e o desenvolvimento, que poderá afetar futuramente o desempenho escolar, inicia no segundo ano de vida [Black MM ET AL, 2000], mas é com o passar do tempo que os fatores não biológicos ficam mais evidentes e vão se tornando marcadores mais importantes.

Algumas crianças apresentam atraso no desenvolvimento desde os primeiros meses de vida e assim persistem, apresentando o que se chama, após os cinco anos de idade, de deficiência intelectual [Shevell M, 2003].

Embora muitas causas para a DI sejam conhecidas, tais como as síndromes de Down, Rett e X-frágil, infecções congênitas e defeitos estruturais do cérebro, cerca de 30-50% dos casos ainda

permanecem sem causa definida [Decouflé P ET AL, 2001; Vanconcelos MM, 2004]. Uma determinação etiológica precisa, apesar de muitos problemas não terem intervenção terapêutica específica, tem implicações importantes em relação ao tratamento, prognóstico, acompanhamento médico e condições associadas, como avaliação do risco de recorrência, aconselhamento das famílias, planejamento familiar e implementação de programas preventivos.

Um rastreamento formal associado ao relato dos pais é o primeiro passo para a identificação. Estabelecer a etiologia do atraso de desenvolvimento global ou da DI é muito variável por diversos fatores, desde as características da população até dificuldades tecnológicas, contudo, estudos mostram que, em até 30% dos casos isto pode ser esclarecido através da história e do exame físico. Estes devem ser também os parâmetros para testes adicionais e exames laboratoriais específicos [Shevell M ET AL, 2003]. Apesar de ser considerada um desafio na medicina, várias são as razões para se pesquisar a etiologia da DI dentre elas, o fato de um diagnóstico prover um prognóstico; a família, por sua vez, buscar um diagnóstico; somente o estabelecimento de uma causa levará a estabelecer um risco de recorrência acurado, a fazer uma investigação laboratorial adequada, evitando avaliações complexas, invasivas, desnecessárias e caras e organizar um seguimento e tratamento, quando for o caso [Bataglia A, Carey J, 2003].

Autores apontam que tanto fatores sociais quanto biológicos são importantes para a investigação da DI [Croen LA ET AL, 2001], considerando aqui causas existentes já desde o período embrionário ou fetal, sendo importante não só a história desde o período gestacional, como a avaliação da presença de anomalias maiores ou menores [Decouflé P ET AL, 2001]. A avaliação clínica e laboratorial da DI é benéfica para o indivíduo afetado, pois possibilita a identificação apropriada de terapias médicas e não médicas, a identificação de intervenções médicas, rastreamento pré-sintomático de complicações e plano educacional. Para os pais, é importante por permitir a orientação antecipatória, educação, referência a serviços médicos e sociais apropriados e também a grupos de suporte e por permitir o

aconselhamento reprodutivo e o diagnóstico pré-natal quando indicado. Os elementos essenciais para uma avaliação incluem um heredograma contemplando ao menos três gerações, história pré, peri e pós-natal e exame físico completo com foco em anomalias menores, exame neurológico e fenótipo comportamental. Os testes laboratoriais incluem cariótipo, análise para X-frágil e neuroimagem. A avaliação sequencial do paciente, por meses ou anos, é necessária em muitos casos e pode auxiliar a definir o fenótipo físico e comportamental [Curry CJ ET AL, 1997]. O diagnóstico do atraso no desenvolvimento ou da DI é formulado com base no julgamento clínico, o qual, por sua vez, é embasado na experiência direta com indivíduos afetados por este tipo de problema e que deve ser validado por (1) observação direta, (2) confiança na informação de terceiros, (3) avaliação de uma equipe multidisciplinar, (4) aplicação de testes-padrão para avaliação do desenvolvimento ou da inteligência. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-V] enfatiza a necessidade de usar ambos os métodos: clínico e testes padronizados de inteligência, sendo a gravidade das limitações baseadas no funcionamento adaptativo ao invés de baseada apenas nos escores de QI [DSM-V], o que era anteriormente mais comum. Possíveis erros na medição de tais testes devem ser considerados, o que é refletido através do erro padrão da média, ou, a observação de que a pontuação efetivamente obtida na aplicação de um único teste não é precisa o bastante. É reconhecido que a confiabilidade e precisão de uma medida específica são aumentadas pela sua aplicação repetida ao longo de um intervalo longitudinal, o que é especialmente importante, considerando o processo dinâmico, que é o desenvolvimento da criança [Shevell M, 2008]. A história clínica é essencial e deve cobrir três gerações da família. Deve fazer-se uso de perguntas abertas em relação à saúde e ao desenvolvimento dos membros familiares, mas se necessário sugerir algumas desordens neurológicas e, além disso, mortes neonatas, perdas gestacionais, informações detalhadas sobre a gravidez, ocorrência de sangramentos, doenças como, por exemplo, diabetes mellitus, ingestão de álcool, consumo de tabaco, drogas ilícitas, uso de medicações. É necessário saber, também, sobre o trabalho de parto,

início, término, tipo de parto, apresentação fetal e todos os dados possíveis sobre o recém-nascido como peso, comprimento, perímetros cefálico e torácico e escore de Apgar, além do quinto minuto, se existir. A partir daí, todo o desenvolvimento da criança e seu desempenho nas atividades diárias, tais como: alimentação, vestir-se e autocuidado.

Dada sua alta frequência, é sempre importante avaliar a coexistência de características autistas como o contato ocular pobre, brincadeiras repetitivas e emoções e interações sociais inapropriadas.

O exame físico é a parte da avaliação que vem a seguir e pode ser dividida em um componente formal e outro informal. A começar pelo primeiro é importante dizer da necessidade de a criança ser despida e de o exame ser detalhado, constando de medidas como o peso, a altura, o perímetro cefálico e outras que deverão, todas, serem colocadas no percentil apropriado para sua idade e gênero. Deve ser feita uma busca por dismorfias e a pele deve ser cuidadosamente examinada, dada a importância das doenças neurocutâneas. A palpação abdominal também é muito importante visto que um aumento do baço ou do fígado pode sugerir doenças lisossômicas de depósito. A parte neurológica do exame deve avaliar nervos cranianos, tônus e reflexos, apenas para resumir.

A avaliação do neurodesenvolvimento é o componente maior desta parte da consulta e é feita, em parte, pela observação durante a primeira parte da avaliação (colheita da história) e pode ser facilitada por um ambiente “amigável” para a criança e que preserve a proximidade da mesma e seus pais (ou cuidadores). A parte formal desta avaliação inclui a identificação de cores, figuras, avaliação do vocabulário e de outras habilidades, como copiar ou desenhar [Shevell M, 2008].

Uma avaliação clínica rigorosa é capaz de identificar a causa da DI em 50-70% dos casos [Vasconcelos M, 2004]. Alguns autores indicam o rendimento do exame dismorfológico como entre 39 e 81% e do exame neurológico como em torno de 42% [González G ET AL, 2013]. Já em relação aos exames laboratoriais, que vêm a seguir, após história, exame físico e formulação de uma hipótese diagnóstica, a neuroimagem pode ter um rendimento de 30%; exame molecular para X-frágil 5,4%;

exames citogenéticos convencionais 9,5%; estudos de anomalias subteloméricas 4,4%; *array*-CGH 19% e triagem para doenças neurometabólicas 1% [González G ET AL, 2013]. Na suspeita de síndromes específicas como Prader-Willi e Angelman, deve ser solicitado FISH, assim como na suspeita de síndrome do X-Frágil, o exame molecular específico. Este último deve ser solicitado também frente aos casos de DI em meninos, sem causa definida, após detalhada história e exame físico e, na ausência de microcefalia e/ou anomalias múltiplas. Em meninas somente deve ser solicitado diante de dados positivos, sendo o principal deles a história familiar. Apesar de as causas cromossômicas serem numericamente as mais comuns, muitas vezes o resultado do cariótipo convencional é normal e, nestes casos, persistindo a suspeita, deve ser solicitado *array*-CGH por aumentar significativamente as chances de diagnóstico [Shevell M, 2008; van Karnebeek CDM ET AL, 2005; DeVries BBA, 2005; Jhonson CP ET AL, 2006]. A investigação metabólica deve ser solicitada apenas no caso de uma suspeita específica [Shevell M, 2003; Shevell M, 2008; van Karnebeek CDM ET AL, 2005]. São recomendadas também avaliações oftalmológicas e auditivas, pela concomitância de problemas nas crianças com DI [Shevell M, 2008; van Karnebeek CDM ET AL, 2005; Jhonson CP ET AL, 2006].

O manejo de uma criança com DI inclui quatro aspectos principais listados a seguir:

- 1) Saúde (crescimento, desenvolvimento, comportamento, saúde mental e dentária);
- 2) Intervenções educacionais e para o desenvolvimento;
- 3) Integração na comunidade através de atividades sociais e recreativas;
- 4) Considerações especiais na adolescência e na transição para a vida adulta.

Neste processo de intervenção precoce (aquele que se inicia antes dos três anos de idade) e planejamento de ações, os pais são elementos fundamentais [Jhonson CL ET AL, 2006; Unicef, 2012] e devem ser orientados a entender as limitações e necessidades dos filhos e a reivindicar por elas. Uma intervenção efetiva, exige uma equipe multidisciplinar cuja composição dependerá dos recursos

existentes [Kaur P ET AL, 2006]. Para pessoas com DI, os efeitos sobre a saúde física e mental variam desde facilitar até inibir. Alguns indivíduos desfrutam de boa saúde, sem limitações significativas de atividades, o que lhes permite participar integralmente dos papéis sociais escolhidos, como trabalho, recreação ou lazer. Outros, porém, possuem várias condições importantes de saúde como epilepsia ou paralisia cerebral, que prejudicam muito o funcionamento do corpo em áreas como mobilidade e nutrição, restringindo as atividades pessoais e a participação social. Outros são afetados por distúrbios de comportamento. Apoios podem ser necessários, portanto, para promover a saúde e, por consequência, o funcionamento e a participação para superar as limitações na mobilidade. O próprio acesso à atenção à saúde de qualidade é um apoio necessário [AAMR, 2006].

Diversos estudos sugerem que as intervenções devem ser precoces, antes mesmo de um diagnóstico preciso, que o brincar tem um papel fundamental na estimulação de qualquer criança [Milter RM e Ginsburg KR, 2012] e que os diferentes tipos de intervenção beneficiam o desenvolvimento de crianças com atraso/DI independentemente de sua etiologia ou do meio em que vive a criança, por exemplo, rural ou urbano [Kaur P, 2006; Tareen A ET AL, 2008; McDermott S, 2007; Jhonson CP, 2006]. É importante também, lembrar o papel da miséria na origem ou persistência do atraso no desenvolvimento e mesmo na DI e, assim, lembrar que medidas que visem a reduzir a pobreza poderão, por consequência, reduzir tais atrasos [Engle PL e Black MM, 2008]. Deve ser ressaltado, novamente que, para a intervenção tornar-se possível, é necessário o diagnóstico.

3. Justificativa

O estudo da DI em uma abordagem epidemiológica não é muito comum. Estudos clínicos frequentemente abordam a DI fora do seu contexto populacional, perdendo de vista a magnitude da incidência do problema e da proporcionalidade entre as diferentes causas ou tipos de DI. Contudo, ressalta-se que, tanto fatores sociais quanto biológicos são importantes para a investigação da DI

[Croen LA ET AL, 2001]. Este estudo se propõe a avaliar a DI no contexto de uma população de crianças, com a vantagem adicional de que todas têm a mesma idade e foram acompanhadas desde o nascimento, sendo comparáveis entre si. Além disso, dispomos de farta quantidade de informação cobrindo a gestação, o parto e os primeiros anos de vida [Santos IS, Barros AJD, 2008; Santos IS ET AL, 2008; Halpern R ET AL, 2008; Barros FC, Victora CG, 2008]. Desta forma, é possível aliar o estudo clínico do problema, a partir de consulta especializada, o estudo laboratorial e também a análise das condições sócio-demográficas, do estilo de vida dos pais, da gestação, das características do parto e da morbidade ao longo dos primeiros anos de vida.

Este estudo se justifica pela importância de esclarecimento da frequência de ocorrência da DI e de suas causas na população [Shevell M ET AL, 2003] e pela possibilidade de construir a história natural dos casos, o que permitirá avaliar a evolução de tais agravos e poderá contribuir para a elaboração de estratégias de prevenção e de acompanhamento. Poderá ser, também, um benefício para as crianças da Coorte em questão, que necessitam de investigação e tratamento adequado e altamente especializado, o que é, muitas vezes, difícil de ser obtido através do SUS, do qual a maioria depende exclusivamente, além de oferecer também o aconselhamento genético para as famílias nos casos necessários (confirmação de doença genética) e orientação para os demais indivíduos. Considerando-se que a DI é uma questão de saúde pública para a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), desde 1974 [OPAS, 1974], que o Ministério da Saúde (MS), através das diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS), preconiza ações de detecção precoce, reabilitação e prevenção terciária [MS, Brasil, 1993] e que a prevalência de DI no Brasil é apenas uma estimativa [Llerena JC ET AL, 2000], este estudo pode tornar-se relevante.

4. Hipóteses

1. Cerca de 4% da Coorte de 2004 apresenta algum grau de deficiência intelectual.
2. Parte (20-30%) das crianças que apresentam deficiência intelectual são afetadas por doenças genéticas.
3. Problemas durante a gestação (exposição materna à radiação ou substâncias tóxicas como álcool e tabaco), o parto (asfíxia perinatal, prematuridade, baixo peso de nascimento, hemorragia intracraniana, infecções congênitas) e os primeiros anos de vida (meningites e encefalites, traumatismo cranioencefálico, desnutrição protéico-calórica) podem estar associados à deficiência intelectual.

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Descrever a prevalência de deficiência intelectual, investigar a etiologia dos casos identificados, os fatores associados e a história natural dos problemas, em crianças que fazem parte de uma coorte acompanhadas desde o nascimento, com sete-oito anos de idade, quando do início deste estudo.

5.2 Objetivos específicos

1. Descrever a prevalência de deficiência intelectual aos 7-8 anos de idade, em uma coorte de nascimentos;
2. Investigar a etiologia da deficiência intelectual nos pacientes selecionados, através de avaliação clínica e laboratorial (bioquímica, citogenética e molecular);
3. Investigar fatores associados com a deficiência intelectual, de forma a diferenciar entre fatores genéticos (preveníveis em nível individual) e fatores ligados ao estilo de vida e aos serviços de saúde (preveníveis em nível coletivo);

6. Metodologia

6.1 *Local do estudo*

Pelotas localiza-se no extremo Sul do Brasil, a 250 Km da capital do estado do Rio Grande do Sul (RS), Porto Alegre. Possui 328.000 habitantes, segundo o último censo demográfico do IBGE em 2010. Sua economia é baseada no comércio, na pecuária e na agricultura. Em relação ao Estado, Pelotas e região vêm empobrecendo, o que é demonstrado por uma queda no produto interno bruto (PIB) *per capita*, o qual se encontra abaixo da média nacional. Enquanto esta última correspondeu a R\$ 7631,00 em 2002, no RS a média do PIB foi de 5739,00 no mesmo ano. O índice de alfabetização é 95,7% e a taxa de mortalidade infantil 16,3/1000 [da Silva, VLS, 2012; IBGE; Barros AJD, 2006].

6.2 *População alvo e em estudo*

A população em estudo é composta por crianças de 7-8 anos de idade, acompanhadas desde o nascimento, que fazem parte da Coorte de Nascimentos de 2004 de Pelotas (RS). No último acompanhamento realizado, foram avaliadas 3799 crianças da coorte original de 4231 crianças. A taxa de acompanhamento foi estimada em 92%, levando em conta os óbitos ocorridos desde o nascimento.

6.3 *Crítérios de inclusão*

- Teste para Rastreamento do Desenvolvimento de Battelle (BDI) <-1 desvio-padrão na avaliação de 24 meses de idade;
- Um ou mais dos seguintes problemas observados pelo entrevistador na visita dos 48 meses: dificuldade de comunicação (compreensão ou linguagem expressiva); comportamento agressivo, ausência de interação com o entrevistador ou incapacidade de completar o teste de WPPSI;
- QI abaixo de 70 na visita de 48 meses, com base na escala WPPSI.

Foram utilizados vários critérios para aumentar a sensibilidade do rastreio para identificar o maior número possível de crianças em risco. Algumas crianças atendidas apresentavam vários critérios.

As crianças com deficiência visual ou auditiva ou atraso motor foram avaliadas como as demais, uma vez que poderiam apresentar características dismórficas associadas ou achados neurológicos e comportamentais com base genética ou não. Algumas atividades propostas para avaliar o comportamento adaptativo foram limitadas para essas crianças, mas a observação clínica foi necessária para investigar a etiologia.

6.4 Critérios de exclusão

- Paralisia Cerebral

Crianças com Paralisia Cerebral (PC) foram previamente excluídas de executar as escalas WPPSI e WISC nos acompanhamentos da Coorte. Como algumas delas poderiam apresentar DI, foram chamadas para avaliação clínica e somente após a mesma, foram excluídas. Seguiu-se a definição e classificação baseada em Workshop Internacional sobre Definição e classificação de Paralisia Cerebral de 2004 [Rosenbaun ET AL, 2006].

- BDI <2 DP isoladamente:

Crianças apresentando somente BDI < 2 DP aos dois anos de idade (n = 44). Estas crianças foram consideradas vulneráveis inicialmente devido à prematuridade, baixo peso ao nascer, HIV positivo ao nascimento e Apgar do quinto minuto ≤ 6 , porém, elas apresentaram recuperação. Aos quatro anos a pontuação do QI foi ≥ 70 e aos sete-oito anos de idade, também. Além disso, tais crianças não apresentaram atraso nos marcos do desenvolvimento ou problemas comportamentais e seu desempenho escolar foi adequado e não tinham características dismórficas. Elas também não apresentaram problemas como os listados pelos entrevistadores e já mencionados acima. Assim, somente BDI não foi considerado critério de inclusão.

6.5 Delineamento

O presente estudo é uma coorte de nascimentos de base populacional. Estudos de coorte fornecem dados de exposições ao longo da vida, coletados na época de sua ocorrência. Esse tipo de estudo pode fornecer a melhor informação sobre a etiologia das doenças e a medida mais direta do risco de desenvolvê-las [Beaglehole R, Bonita R, Kjelltöm TE, 2001]. As principais vantagens desse tipo de estudo são:

- Base populacional, permitindo avaliar a prevalência de determinadas desordens na população e, através dos dados coletados anteriormente, sua história natural;
- Existência de avaliações anteriores: estudo perinatal e cinco acompanhamentos.
- Minimizar o viés de memória, já que uma série de dados como os pré-natais e perinatais foram colhidos ao nascer e posteriormente na infância, em um curto intervalo de tempo;
- Minimizar o viés de seleção, por ser de base populacional e, neste caso, com alta taxa de acompanhamento;
- Avaliar os determinantes precoces a partir dos dados já colhidos sobre pré-natal, parto e primeiros anos de vida.

6.6 Estudo perinatal

Em 2004, uma equipe de entrevistadoras previamente treinada, visitava diariamente todas as cinco maternidades de Pelotas e convidava as mães residentes na zona urbana da cidade a participar do estudo. Eram elegíveis a participar todos os recém-nascidos com pelo menos 500g ou vinte semanas de idade gestacional. Mães residentes em zona rural, embora não fizessem parte da Coorte, foram entrevistadas para evitar perdas devido a endereço incorreto. O registro de nascimentos era obtido a partir do livro de enfermagem dos centros obstétricos e paralelamente era verificado o Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) para rastrear e entrevistar em casa mães de recém-nascidos

cujo parto foi domiciliar. A partir do registro era gerado um número de identificação da Coorte e um questionário padronizado e pré-codificado que continha nove blocos de variáveis: identificação; parto e saúde do recém-nascido; pré-natal e morbidade gestacional (anemia, depressão, hipertensão, diabetes, infecções e hospitalizações); história reprodutiva; características da mãe e hábitos de vida (uso de medicamentos, fumo, álcool, consumo de cafeína e chimarrão); características do trabalho do pai e renda familiar; exames da mãe no pré-natal; exame físico do recém-nascido e dados para contato. Havia um questionário específico para gemelares. A avaliação do recém-nascido incluía comprimento, perímetro cefálico, perímetro torácico e circunferência abdominal. Os perímetros foram medidos com fita métrica inelástica. Para o comprimento utilizou-se um infantômetro Harpenden com precisão de 1mm [Holtain, Crymych, UK]. O peso ao nascer foi anotado do livro de registro da enfermagem que utilizou, em todos os hospitais, balança eletrônica pediátrica com precisão de 10g. Tais balanças eram aferidas semanalmente por parte da equipe do projeto. Para a avaliação da idade gestacional foi utilizado o método de Dubowitz [Dubowitz, 1970], a data da última menstruação (DUM) anotada do cartão da gestante ou referida pela mãe (nesta ordem de prioridade) e ultrassonografia realizada antes de 20 semanas de gestação. Para a atribuição final, foram excluídos valores implausíveis e seguida a seguinte prioridade: 1) DUM; 2) ultrassom; 3) Dubowitz. Os procedimentos de entrevista materna e exame do recém-nascido (antropometria e avaliação da idade gestacional) eram realizados nas primeiras 24h após o parto.

O treinamento para a aplicação do método de Dubowitz foi realizado por uma pediatra com larga experiência em sua realização (EPA) e foi realizado um re-treinamento a cada três meses. Os óbitos neonatais foram excluídos e fizeram parte do subestudo de mortalidade.

6.7 Visita aos 3 meses

Aos três meses de idade foi realizado o primeiro acompanhamento em local de preferência da mãe: em casa ou na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. As mães foram

contatadas previamente por telefone e foram excluídas as crianças sabidamente já falecidas, dado que foi obtido através do subestudo de morbi-mortalidade, e aquelas que se mudaram para outros municípios, exceto quando se encontravam em Pelotas na época da entrevista. Foi aplicado questionário semelhante em estrutura ao do Estudo Perinatal, mas foram acrescentadas questões relativas a gastos com saúde e em relação à mãe: hospitalizações, contracepção e saúde mental. Em relação à criança foram acrescentadas questões a respeito da amamentação, dieta, incluindo inquérito de 24h, uso de chupeta, cuidado infantil, morbidade, hospitalizações e uso de medicamentos. Foram realizadas as mesmas medidas antropométricas na criança. Além disso, foi medido o peso e a altura da mãe.

6.8 *Visita aos 12 meses*

O segundo acompanhamento foi realizado no domicílio. Foram contatadas previamente todas as mães incluindo aquelas que se recusaram a participar do primeiro acompanhamento (três meses de idade). O questionário era constituído dos seguintes blocos: identificação; cuidado e alimentação da criança (amamentação e inquérito alimentar de 24h); saúde da criança; características da mãe, da família e do domicílio; gastos com saúde; saúde da mãe e contracepção; hábitos de vida; atendimento pela Pastoral da Criança e antropometria. A avaliação antropométrica envolveu peso, comprimento e perímetro cefálico. Para o comprimento foi utilizado antropômetro de madeira, dobrável, com fita métrica colada em sulco feito no corpo do instrumento, com precisão de 1 mm. Para o perímetro cefálico, como nas visitas anteriores, foi usada fita métrica inelástica. Os pesos da mãe e da criança foram medidos com balança eletrônica (Tanita HD-317, com capacidade para 150 Kg e precisão de 100g) sendo primeiramente pesada a mãe (com roupa e sem agasalhos pesados) e a seguir a criança, nua, sempre que a mãe permitiu. O peso da criança foi obtido por diferença. Quando a criança permaneceu com roupas, foi registrado tudo o que vestia. Todos os aparelhos foram aferidos regularmente com medidas padrão. Toda a equipe de entrevistadoras foi submetida a sessões de

padronização das medidas durante o treinamento e a cada 3 meses durante o decorrer deste trabalho de campo [Barros AJD ET AL, 2006].

6.9 Subestudo de Mortalidade e Morbidade

Logo após o parto, as mães das crianças natimortas ou que foram a óbito nas primeiras horas, foram entrevistadas, utilizando-se questionário semelhante ao do Estudo Perinatal, porém omitindo-se as partes que não se aplicavam. Depois da entrevista, estas mães não foram mais procuradas.

Para avaliação do atendimento ao recém-nascido de alto risco e da mortalidade perinatal e infantil, foram visitadas, diariamente, as unidades de tratamento intensivo neonatal e pediátrica da cidade e as enfermarias pediátricas de todos os hospitais. Os prontuários foram revisados e o médico-assistente entrevistado, utilizando-se um instrumento padrão. Foram visitados mensalmente os cartórios, cemitérios e a Delegacia Regional de Saúde, para identificar óbitos extra-hospitalares.

O obstetra foi entrevistado, nos casos de óbito neonatal, por uma obstetra da Equipe da Coorte 2004 (IKT). Nestes casos e também nos óbitos pós-neonatais, os pediatras foram entrevistados por uma pediatra também da equipe de pesquisa (EPA). Além disso, era feita revisão sistemática do prontuário.

A causa básica da morte foi determinada por duas pediatras que atuaram como árbitros independentes, avaliando a revisão dos prontuários, os atestados de óbito e o material das entrevistas. Em caso de discordância, as duas pediatras (EPA e AM) se reuniam e revisavam conjuntamente todo o material para chegar a um diagnóstico de consenso [Barros et al 2006].

6.10 Visita aos 24 meses

Em 2006, todos os participantes foram procurados para uma nova visita em casa. Mães ou responsáveis dos participantes foram convidados a responder um questionário contendo os seguintes blocos: identificação; cuidados da criança e alimentação; saúde da criança; características do domicílio e ocupação e escolaridade materna e paterna; gastos com saúde; saúde da mãe e história reprodutiva.

A criança e a mãe foram medidas e pesadas e também foi medido o perímetro cefálico e a

circunferência abdominal da criança.

6.11 Visita aos 4anos

Aos quatro anos, novamente no domicílio, foi realizada entrevista seguindo o mesmo padrão das anteriores e também a mesma forma de treinamento das entrevistadoras. O instrumento utilizado continha os seguintes blocos de perguntas: identificação; cuidados da criança e alimentação (amamentação e inquérito alimentar); saúde da criança; características da mãe, da família e do domicílio; gastos com saúde; saúde da mãe e contracepção. A criança foi medida e pesada com o mínimo de roupas possível (foram anotadas todas as peças que vestia). Também foram medidos o perímetro cefálico e a circunferência abdominal. A mãe também foi medida e pesada.

Aos quatro anos, o comportamento e desenvolvimento das crianças foram avaliados pelo BDI, descrito acima e pelos seguintes testes:

- *Child Behavior Checklist (CBCL)*, validado no Brasil [Achenbach 1991; Bordin, Mari e Caeiro, 1995].
- Escala de Inteligência Wechsler pré-escolar (WPPSI). Esta escala foi aplicada de forma resumida, pois a mesma apresenta confiabilidade e validade e é indicada para projetos em larga escala. Foi escolhido um conjunto de subtestes que apresenta alta correlação entre as escalas WPPSI/WISC e que incluiu quatro subtestes: dois verbais (Aritmética e compreensão), e dois de execução (Cubos e Completar figuras) [Sattler JM, Atkinson L, 1993; Kaufman JC, Kaufman AS, 2001]. Até o momento do estudo, a escala WPPSI não tinha sido validada para o Brasil. Utilizou-se, então, a versão validada na Argentina, traduzida para o Português [Wechsler/Paidós].

O CBCL é objeto de outro projeto de pesquisa.

6.12 Visita aos 6-7 anos

Aos seis-sete anos os participantes da Coorte 2004 foram convidados para avaliação na Clínica de Pesquisa localizada no centro da cidade.

Visitas domiciliares foram realizadas na tentativa de avaliar aqueles participantes que não compareceram à clínica.

O exame da criança incluiu a avaliação:

- do QI através da Escala de Inteligência Wechsler para crianças (WISC – III) [Wechsler D 1991]. Tal escala é aplicável dos seis aos dezesseis anos e onze meses de idade e avalia a inteligência através de oitenta e cinco questões (impressas) e diversos subtestes. Neste caso optou-se pela versão resumida [Kaufman e Kaufman, 2001] que consiste em quatro subtestes: dois subtestes verbais (compreensão e aritmética) e dois subtestes de execução (cubos e completar figuras).
- da saúde mental, através do DAWBA (*Development and Well-Being Assessment for Children and Adolescents*) aplicado em versão *online*. Este instrumento propõe-se a fazer diagnósticos psiquiátricos em crianças de cinco a dezessete anos de idade, segundo as classificações diagnósticas do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4^a edição (DSM-IV) e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
- de atenção sustentada através do teste CPT-II (*Conners' Continuous Performance Test*): auxilia na detecção do Transtorno do Déficit de Atenção e da Hiperatividade (TDAH).
- da dieta através de um questionário de frequência alimentar que permite avaliar agilidade, atenção, flexibilidade e impulsividade.
- antropométrica completa, incluindo peso, altura, perímetros cefálico e abdominal, pregas subescapular e tricípital;
- da composição corporal, através de varredura de corpo inteiro com DXA (*Dual energy X-ray Absortometry*) e avaliação de volume corporal com *BodPod* e ainda *PHOTONIC SCAN*.

Em todas as visitas, foi utilizada a mesma estrutura de questionário, todos eram pré-codificados e continham apenas algumas questões abertas pós-codificadas. No último acompanhamento, ocorrido quando as crianças tinham entre seis anos e meio e sete anos e meio de idade, foi mantida a maior parte

da estrutura, porém os questionários impressos foram substituídos por uma versão digital. Para elaboração e armazenamento do questionário no PDA (*Personal Digital Assistants*) foi utilizado o programa *Pendagron Forms 5.1* que possibilitou a sincronização das informações contidas com o computador e tornou mais dinâmico o gerenciamento de dados. Um resumo de todos os acompanhamentos, incluindo o número de perdas e de recusas e o tempo estabelecido para sua realização, estão descritos na figura 1.

CBCL, WPPSI e WISC foram administrados por psicólogos que haviam sido treinados no protocolo.

6.13 Avaliação de Depressão Materna

Em todas as visitas de acompanhamento, foram avaliados sintomas depressivos maternos utilizando a Escala de Edimburgo para Depressão Pós-natal (EPDS) [Cox J.L, Holden J.M e Sagovsky R, 1987] a qual é validada no Brasil [Santos IS, 2007] e que pode ser aplicada em diferentes momentos da vida, tanto em mulheres quanto em homens.

6.14 Avaliação do Desenvolvimento Infantil

Aos doze e aos vinte e quatro meses, o desenvolvimento das crianças foi avaliado através da versão de triagem do Inventário do Desenvolvimento de Battelle (BDI), que inclui seis domínios: pessoal, social, adaptativo, motricidade fina e ampla, comunicação e cognitivo [Newborg J, 1988]. O BDI não tinha sido validado para o Brasil. Assim, foi traduzido para o Português a partir da versão em espanhol, pré-testado e revisado pelos investigadores. Os entrevistadores foram treinados por um pediatra especializado em desenvolvimento infantil (RH).

6.15 Avaliação da Estimulação da Criança

A estimulação da criança foi medida em todas as visitas a partir dos doze meses de idade, através de cinco perguntas relativas a semana anterior da entrevista. Tais perguntas pretendiam ser marcadores de estimulação cognitiva, interação pais-filhos e interações interpessoais. A escolha das mesmas é respaldada pela literatura que mostra a importância das práticas literárias e do brincar na

interação social [Barros AJD ET AL, 2010; Roberts J ET AL, 2005]. Essas questões incluíam:

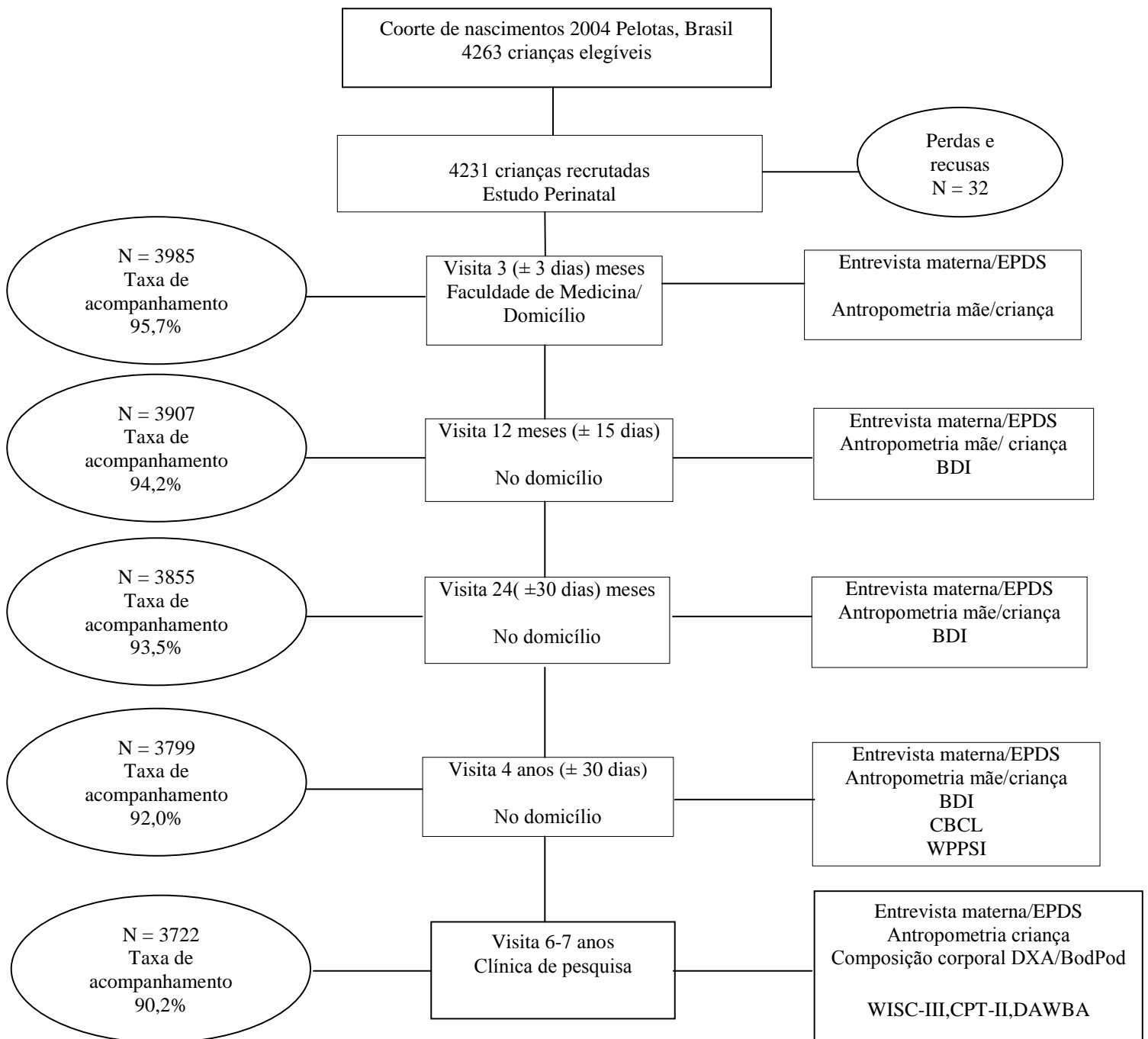
- se alguém leu ou contou uma história para a criança;
- se a criança foi a uma praça ou parque;
- se a criança foi visitar a casa de alguma outra pessoa;
- se a criança assistia TV;
- se tinha um livro de história em casa.

De acordo com o número de respostas positivas, foi obtida uma pontuação simples, com valores que variavam de zero a cinco para estas cinco perguntas. Foram escolhidas cinco perguntas apenas, para que se pudesse incluir nos questionários de acompanhamento, já que estes são instrumentos extensos.

6.16 Perdas e Recusas dos acompanhamentos da Coorte

Foram consideradas como perdas aquelas crianças que não foram entrevistadas devido à mudança de endereço, mudança de cidade, exceto quando se encontravam em Pelotas, ou por outros motivos, como por exemplo, as institucionalizadas. Nestes casos, houve previamente a busca ativa, através dos endereços e telefones de contato fornecidos em visitas anteriores. Somente após esgotadas estas possibilidades com três visitas em datas e horários diferentes é que a criança foi considerada como uma perda. As recusas corresponderam às mães que se negaram a participar do acompanhamento.

Figura 1. Recrutamento, visitas e procedimentos principais da Coorte 2004



EPDS= Escala de Edimburgo para Depressão pós-natal; BDI = Battelle Development Inventory (Inventário do Desenvolvimento de Battelle); CBCL = *Child Behavior Checklist*; WPPSI= Escala Wechsler para Pré-escolares; WISC = Escala Wechsler para crianças de 6 a 16 aos e 11 meses; CPT-II = *Conners' Continuous Performance Test*; DAWBA = *Development and Well-Being Assessment for Children and Adolescents*.

6.17 Avaliação genética

A avaliação genética foi conduzida aos sete-oito anos de idade, quando o último acompanhamento da Coorte 2004 estava em fase final, em crianças que apresentavam pelo menos dois dos critérios de inclusão, conforme item 6. 3.

6.18 Gerenciamento de dados

Todos os dados das avaliações da Coorte foram gravados em um banco de dados informatizado, usando números de identificação. Todas as formas de identificação da criança, como seu nome, nome dos pais e endereço foram removidos. Através do software *Stata 13.0*, foram identificadas, através do número, crianças que atenderam aos critérios de inclusão e uma lista dos mesmos foi dada a um membro da equipe da Coorte, responsável por entrar em contato com as famílias e convidá-las a participar das avaliações. Foi solicitado às famílias que trouxessem o Cartão da Criança e/ou Cartão de vacinação, a Triagem Neonatal, exames de imagem anteriores e registros hospitalares em caso de internações. Também foram incluídas sete crianças que se recusaram a cooperar com o WPPSI na avaliação de quarenta e oito meses. Duzentas e quatorze crianças foram identificadas e cento e noventa e cinco participaram da avaliação genética.

6.19 Avaliação genética clínica

Para elucidar a etiologia da DI, as crianças foram avaliadas por uma geneticista clínica, que coletou informações sobre as características sócio-demográficas da família, história clínica da criança e heredograma, incluindo, pelo menos, três gerações. Um exame clínico e dismorfológico foi conduzido. No final da avaliação, uma hipótese diagnóstica foi elaborada e sangue e/ou urina, foram colhidos, quando necessário.

6.19.1 Investigação laboratorial

Os seguintes testes laboratoriais foram solicitados, dependendo da hipótese diagnóstica:

Análise citogenética convencional

- Cariótipo GTG: Os cromossomos em metáfase foram analisados com resolução de 500-600 bandas.

Foi examinado um mínimo de vinte metáfases para cada caso.

Testes de citogenética molecular

- Fluorescent in situ Hybridization (FISH): os experimentos foram conduzidos, segundo técnicas padronizadas, utilizando sondas locus-específicas disponíveis comercialmente (Cytocell[®] – Cambridge). As hibridizações foram analisadas com microscópio epifluorescente Zeiss Axioplan. Foram analisadas pelo menos 30 células por hibridação.

- Hibridização Genômica Comparativa (array -CGH ou a-CGH): Foi extraído DNA a partir de sangue periférico e analisado todo o DNA genômico. Rotulagem e hibridização foram realizadas seguindo os protocolos fornecidos pela Agilent, 2011. As matrizes foram analisadas através do *scanner microarray* (G2600D) e o *software* de extração de recursos (v9.5.1) (ambos da Agilent Technologies). A análise das imagens foi feita usando Agilent Genomic Workbench Lite Edition 6.5.0.18 com o algoritmo estatístico ADM-2, o limiar de sensibilidade 6.0.

Os testes de citogenética molecular foram realizados quando houve suspeita de síndrome de microdeleção clássica ou quando o cariótipo GTG foi normal e houve suspeita de um distúrbio cromossômico estrutural.

Testes Metabólicos

- Triagem simples ou ampliada para Erros Inatos do Metabolismo;
- HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) de aminoácidos;
- Cromatografia Gasosa para Ácidos Orgânicos.

Os testes metabólicos foram solicitados para as crianças cuja triagem neonatal não foi realizada e/ou quando houve hipótese de distúrbio metabólico.

Testes Moleculares

- PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) que identifica o número de repetições dos trinucleotídeos CGG (alelo FRAXA) ou GCC (alelo FRAXE) na região promotora do gene FMR1.

6.19.2 Classificação etiológica da DI

De acordo com a suspeita de DI, as crianças foram classificadas em um dos seguintes grupos, de acordo com a possível etiologia:

Genético: diagnóstico clínico e/ou laboratorial de uma doença genética;

Idiopático: características sindrômicas, como dismorfias e comportamento anormal com testes laboratoriais normais e avaliação clínica inconclusiva;

Sequelas: história de anoxia, hipoglicemia, hemorragia intracraniana ou hospitalização prolongada, durante o período neonatal;

Outras Doenças: parto e primeiros dias de vida sem intercorrências, mas diagnóstico posterior de epilepsia, Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), deficiência visual ou auditiva;

Causas Não-Biológicas: não houve evidência de distúrbios genéticos, seqüela neonatal, características sindrômicas, ou qualquer outra doença, mas tais crianças tinham em comum um baixo nível socioeconômico, falta de estímulo e mau desempenho escolar.

Parentes das crianças investigadas, que apresentaram suspeita de DI, foram avaliados clinicamente, durante o período de estudo, se a história familiar sugeriu que eles eram potencialmente afetados. Infecções congênitas também foram descartadas através de registros maternos e exame físico. O comportamento adaptativo e o desempenho escolar aos sete-oito anos de idade foi avaliado através das informações maternas, utilizando perguntas com base na Escala de Vineland -II [Sparrow SS ET AL, 2005], Anexo III. Antes de iniciar o exame clínico, as crianças foram observadas em relação a alguns desses pontos.

6.19.3 Aconselhamento Genético

Após as consultas para avaliação clínica e laboratorial, as crianças retornavam para orientações e aconselhamento genético. Os participantes realizaram de duas a quatro consultas durante o período do estudo.

6.20 A análise estatística

A média de QI foi comparada através da análise de variância (ANOVA) e a suposição de homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. O teste do qui-quadrado foi utilizado na comparação de proporções. O teste estatístico utilizado para a análise de variância foi o teste F.

Para estimar a taxa de prevalência da DI, utilizamos o número de crianças que atenderam aos critérios de inclusão (n = 214), excluindo as quarenta e quatro crianças citadas como tendo apenas BDI positivo aos dois anos de idade (n = 170) e, como denominador, o número de crianças entrevistadas na idade de quarenta e oito meses (n = 3799).

6.21 Desfechos e exposições de interesse

O desfecho do estudo é a deficiência intelectual, como definida pela OMS e AAIDD, onde há um QI baixo, associado a limitações em pelo menos duas áreas do funcionamento adaptativo.

As exposições de interesse são, principalmente, exposição materna pré-natal a agentes teratogênicos, história familiar de doenças genéticas e fatores de risco gestacionais, perinatais e pós-natais.

6.22 Equipe do projeto

O trabalho de campo da Coorte 2004 foi coordenado por três pesquisadores. Contou com uma equipe de entrevistadores; equipe de laboratório e equipe de psicólogos para aplicação dos testes. Na execução do presente projeto, que se desenvolveu após o término do acompanhamento de seis-sete anos de idade, além da investigadora principal, participaram: um membro da equipe da Coorte 2004

responsável pelo contato e agendamento dos participantes, dois rastreadores e três coletadores que atendiam concomitantemente aos Estudos de Coorte de 1993 e de 1982 e os colaboradores do SGM/HCPA.

6.23 Infraestrutura física e recursos existentes

O Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia apresenta dependências, onde foram realizados os testes psicológicos, entrevistas e outras avaliações da Coorte de 2004. Possui salas, instrumentos de antropometria, local para coleta de exames e laboratório para processamento de material biológico e armazenamento. Para a avaliação genética, uma das salas de consulta foi ambientada de modo a torná-la confortável e atraente para as crianças, com brinquedos para diferentes faixas-etárias, contemplando assim, as diferentes fases do desenvolvimento, livros e material de desenho.

O SGM/HCPA é o Serviço de Genética Médica de referência no RS e uma referência no País e foi o colaborador deste estudo viabilizando a análise citogenética, molecular e metabólica.

6.24 Financiamento

O presente projeto não possuiu financiamento. Todas as etapas do estudo Coorte 2004 de Pelotas foram financiados por: Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS); Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), Pastoral da Criança e Wellcome Trust.

6.25 Cronograma

2011	Disciplinas Proficiência em língua espanhola Revisão do projeto de pesquisa Identificação dos sujeitos participantes da pesquisa
2012	Trabalho de campo: avaliação dos 195 sujeitos da pesquisa e análise laboratorial
2013	Redação de artigos Redação final da tese Exame geral de qualificação Doutorado Sanduíche University of Maryland

7. Aspectos éticos

Por se tratar de um projeto que envolve avaliação clínica seguida de coleta de material biológico para posterior análise laboratorial, tais procedimentos só foram realizados quando a família consentiu (mãe, pai ou responsável legal pela criança em questão) e após informação sobre os procedimentos do estudo, riscos, responsabilidades e vantagens. Parentes das crianças incluídas no estudo, que foram avaliados por suspeita de DI, conforme mencionado no item 6.18.2, assinaram o mesmo termo de consentimento. O termo de consentimento livre e informado encontra-se em anexo (Anexo nº 1). O projeto principal da Coorte de 2004 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPel. O presente projeto foi aprovado pelo mesmo comitê (local do Estudo). A identidade de todos os participantes foi preservada, pois uma vez participante do estudo, a criança foi cadastrada com um número de identificação. Através deste número foi feita a análise laboratorial e também a análise de dados. O mesmo procedimento foi realizado para os familiares avaliados. Apenas a secretária da Coorte 2004 tem acesso à folha em que consta o registro de endereço, telefone e filiação, dados necessários para o recrutamento, por isso ela foi designada também a chamar para avaliação genética os indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão.

8. Referências bibliográficas

1. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, VT, pp 1-288, 1991.
2. American Association on Mental Retardation, 2002. Retardo Mental. Definição, classificação e sistemas de apoio (10^a.ed). Porto Alegre, Artmed, 2006.
3. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition: DSM-V. Washington DC: APA; 2013.
4. Baird PA, Sadovnick AD. Mental retardation in over half-a-million consecutive livebirths: An epidemiological study. *American Journal of Mental Deficiency*, 89:323-330, 1985.
5. Barros AJD, Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Dominguez MR, Timm IK, Matijaevich A, Bertoldi AD, Barros FC. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Rev Saúde Pub* 40(3): 402-413, 2006.
6. Barros AJD ET AL. Methods used in the 1982, 1993 and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the sócioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24 Sup 3:S371-S380, 2008.
7. Barros FC, Victora CG. Maternal-child health in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: major conclusions from comparisons of the 1982, 1993, and 2004 birth cohorts. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24 Sup 3:S461-S467, 2008.
8. Battaglia A, Carey J. Diagnostic Evaluation of Developmental Delay/ Mental Retardation: An Overview. *Am Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)*117C: 3-14, 2003.
9. Beaglehole R; Bonita R; Kjellstöm T. E. Capítulo 3, pág. 39 In: *Epidemiologia Básica*. 2^a ed. Editora Santos. São Paulo, 2001.
10. Black MM, Hess C, Berenson-Howard J. Toddlers from low-income families have below normal mental, motor and behavioral scores, on the revised Bayley scales. *J Appl Dev. Psychol*, 21: 655-666, 2000.
11. Bordin IAS, Mari JJ, Caeiro MF. Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. *Revista ABP-APAL*; 17(2): 55-66, 1995.
12. Carakuchansky G, Mustacchi Z. Síndrome de Down, capítulo 10 In: *Doenças Genéticas em Pediatria*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2001.
13. Censo Populacional 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). www.ibge.gov.br

Página visitada em 30 de agosto de 2013.

14. Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, 1987.
15. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of Mental Retardation of Unknown Cause. *Pediatrics*; 107; e86, 2001.
16. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cuniffy C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet Nov 12*; 72(4): 468-477, 1997.
17. da Silva VLS, Santos IS, Medronha NS, Matijasevich A. Mortalidade infantil na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 2005-2008: uso da investigação de óbitos na análise das causas evitáveis. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 21(2): 265-274, abr-jun, 2012.
18. Decouflé P; Boyle CA; Palouzzi LJ e Larry JM. Increased Risk for Developmental Disabilities in Children Who Have Major Birth Defects: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 108(3):728-734, 2001.
19. de Vries BBA, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LELM, Janssen IM, van Reijmersdal S, Nillesen WM, Huys EHLPG, de Leeuw N, Smeets D, Sistermans EA, Feuth T, van Ravenswaaij-Arts CMA, van Kessel AG, Shoenmakers EFPM, Bruner HG, Veltman JA. Diagnostic Genome Profile on Mental Retardation. *Am J Hum Genet* 77:606-616, 2005.
20. Diaz-Fernandez F. Descriptive Epidemiology of registered mentally retarded persons in Galicia (Northwest Spain). *Am J Ment Retardation*, 92:385-392, 1988.
21. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics*, 77(1):1-10, 1970.
22. Durkin MS, Hasan ZM e Hasan KZ. Prevalence and Correlates of Mental Retardation among Children in Karachi, Pakistan. *Am J Epidemiol*, 147:281-288, 1998.
23. Durkin M, Shupf N, Susser M, Stein Z. Epidemiology of Mental retardation In M Levene, R. Lilford, M.J.Bennet e J. Punt. (Eds.). *Fetal Neurology and Neurosurgery* (3rd ed., pp, 719-818). London: Churchill Livingstone, 2001.
24. El-Hazmi M.A.F, Al-Swailem AA, Al-Mosa NA, Al-Jarallah AA. Prevalence of mental retardation among children in Saudi Arabia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 9; 1 / 2:6-11, 2003.
25. Engle PL, Black MM. The Effect of Poverty on Child Development and Educational Outcomes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 1136:243-256, 2008.
26. Flynn JR. *Intelligence and Human Progress. The Story of What was Hidden in our Genes*. Elsevier, USA, 2013.

27. Gonzáles G, Raggio V, Boidi M, Tapié A, Roche L. Avances em la identificación etiológica del retraso mental. *Rev Neurol* 57 (Supl 1): S75-S83, 2013.
28. Gustavson KH. Prevalence and aetiology of congenital birth defects, infant mortality and mental retardation in Lahore, Pakistan: A prospective cohort study. *Acta Paediatrica*, 94, 769-774, 2005.
29. Halpern R, Barros AJ, Matijasevich A, Santos IS, Victora CG, Barros FC. Developmental status at age 12 months according to birth weight and family income: a comparison of two Brazilian birth cohorts. *Cad Saúde Pública* 24 Suppl 3: S444-450, 2008.
30. Halpern R, Giugliani ER, Victora CG, Barros FC, Horta BL. Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *J Pediatr (Rio J)* nov-dec; 76(6): 421-428, 2000.
31. Harbour CK, Maulik PK. History of Intellectual Disability. In: JH Stone, M Blouin, editors. *International Encyclopedia of Rehabilitation* 2010.
Disponível online: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/143/>
32. Islam S, Durkin MS, Zaman S. Socioeconomic status and the prevalence of mental retardation in Bangladesh. *Mental Retard*; 31: 412-7, 1993.
33. Jednoróg K, Altarelli I, Monzalvo K, Fluss J, Dubois J, Billard C, Dehaene-Lamberts G, Ramus F. The influence of socioeconomic status on children's brain structure. *Plos ONE*, 7(8): e42486, 2012.
34. Jhonson CL ET AL. Mental Retardation: Diagnosis, Management, and Family Support. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 36:126-165, 2006.
35. Katz G, Lazcano-Ponce E. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud Publica Mex* 50 Supl 2: S132-S141, 2008.
36. Kaufman JC, Kaufman AS. Time for the Changing of the guard: A farewell to short forms of intelligence tests. *Journal of Psychoeducational Assessment* 19(3):245-267, 2001.
37. Kaufman L, Ayub M, Vicent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *J Neurodevelop Disord* ; 2:182-209, 2010.
38. Kaur P, Chavan BS, Lata S, Kaur A, Tinku S, Arora Y, Vani R. Early Intervention in Developmental Delay. *Indian J Pediatr* 73(5):405-408, 2006.
39. Krishnasubha S, Lakishmicalpana V, Ramesh M, Sudhakar G. A case-control study on Risk Factors of Mental Retardation from an Urban Area of North Coastal Andhra Pradesh *J Life Sci*, 2(2): 93-98, 2010.
40. Llerena Jr. JC *et al* . Investigação do Retardo Mental e Doenç as Gen ticas a partir de um Estudo Transversal em Escolas do Estado do Rio de Janeiro. *Informe Epidemiológico do SUS*, 9(4):251-262, 2000.
41. Luckasson R *et al*. *Mental retardation: definition, classification and systems of supports*. 9^a ed. Washington, AARM, c 1992, 1997.

42. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV. Trad. Dayse Batista. 4^a ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.
43. 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*; 32(2):419-436, 2011.
44. McDermott S, Durkin M, Schupf N, Stein Z. The Epidemiology and Etiology of Mental Retardation. Chapter 1 pages 3-40 In: Jacobson J, Mulick JA and Rojahn J (Eds): *Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities*. Springer Press, New York, USA, 2007.
45. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: Prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 92:243-254, 1987.
46. Michelson D ET AL. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. *Neurology*; 77:1629-1635, 2011.
47. Milner RM, Ginsburg KR and the council on communications and media and committee and psychosocial aspects of child and family health. *Pediatrics*. The Importance of Play in Promoting Health Child Development and Maintaining Strong Parent-Child Bond: Focus on Children in Poverty. *Pediatrics*; 129; e204, 2012.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Coordenação de Atenção a Grupos Especiais. Programa de Atenção à Saúde da Pessoa Portadora de Deficiência. Atenção à Pessoa Portadora de Deficiência no Sistema único de Saúde: planejamento e organização de serviços. Brasília, 1993.
49. Moura RD, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, Dumith S, Karam S, Barros FC. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Pediatric and Perinatal Epidemiol*; 24: 211-221, 2010.
50. Newborg J, Stock JR, Wnek L, Guidabaldi J, Svinicki J. *Battelle Developmental Inventory*. Itasca, IL: Riverside Publishing, 1988.
51. Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. *Publicacion Cientifica n° 293*, 1974.
52. Peckham C, Pearson R. The prevalence and nature of ascertained handicap in the National Child Development Study (1958 Cohort). *Public Health*; 90:111-121, 1976.
53. Perkins SC, Finegood ED, Swain JE. Poverty and Language Development: Roles of Parenting and Stress. *Innov Clin Neurosci*, April, 10 (4): 10-19, 2013.
54. Rantakallio P, von Wendt L. Risk factors for mental retardation. *Archives of Diseases in Childhood*, 60:946-952, 1985.
55. Rittey CD. Learning difficulties: what the neurologist needs to know. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 74 Suppl I: 30-36, 2003.

56. Roberts J, Jungers J, Burchinal M. The role of home literacy practices in preschool children's language and emergent literacy skills. *J Speech Lang Hear Res*,48:345-358, 2005.

57. Ropers H H, Hamel BCJ. X-Linked Mental Retardation. *Nature Reviews/ Genetics* 6:46-57, 2005.

58. Primary prevention of mental, neurological and psychosocial disorders. World Health Organization (WHO), 1998.

59. Rosenbaun P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology suppl* 8-14, 2006.

60. Salvador-Carrulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, Cooper S, Martinez-Leal R, Bertelli M, Adnams C, Cooray S, Deb S, Akoury-Dirani L, Girimaji SC, Katz G, Kwok H, Luckasson R, Simeonsson R, Walsh C, Munir K, Saxena S. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for “mental retardation/intellectual disability” in ICD-11. *World Psychiatry*;10:175-180, 2011.

61. Santos IS; Barros AJD. From the uterus to 12 months of age: changes in the maternal-child health profile in three birth cohorts in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 1982-2004. *Cadernos de Saúde Pública*, 24 supl 3 S368-S370, 2008.

62. Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR, Bertoldi AD, Barros FC, Victora CG. Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 24 supl 3 S381-S389, 2008.

63. Sattler JM, Atkinson L. Item Equivalence Across Scales: The WPPSI-R and WISC-III. *Psychological Assessment*; 5(2): 203-206, 1993.

64. Schalock RL ET AL. The Renaming of Mental Retardation: Understanding the Change to the term *Intellectual Disability*. *Intellectual and Developmental Disabilities*, 45(2):116-124, 2007.

65. Schalock RL ET AL. *Intellectual disability: definition, classification and systems of supports*, 11th ed. Washington: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, 2010.

66. Shevell M, Anshwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Netzel M e Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 60:367-380, 2003.

67. Shevell M. Global Developmental Delay and Mental Retardation or Intellectual Disability: Conceptualization, Evaluation and Etiology. *Pediatr Clin N Am* 55: 1071-1084, 2008.

68. Sixth Annual Report to Congress on the implementation of Public Law 94-142: The Education for All Handicapped Children Act. U.S. Department of Education, 1984 – autores não listados.

69. Souza CMF, Schwartz IVD, Giugliani R. Triagem Neonatal de Distúrbios Metabólicos. *Ciência e*

Saúde Coletiva, 7(1):129-137, 2002.

70. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). A measure of adaptive behavior from birth to adulthood. Pearson, 2005.
71. Stein Z, Belmonte L, Durkin M. Mild mental retardation and severe mental retardation compared: Experiences in eight less developed countries. *Upsala Journal of Medical Science Supplement* 44, 89-96, 1987.
72. Tareen A, Ahmed M, Ahmed I, Sikander S, Tahir K, Hafeez A, Mirza I, Rahman A. Feasibility Study of a community-based intervention for Mental Retardation in Rural Pakistan. *Pak Paed J*;32(4): 200-207, 2008.
73. Thorburn M, Desai P, Paul TJ, Malcon L, Durkin M, Davidson L. Identification of Childhood Disability in Jamaica: The Ten Question Screen. *Int J Rehabil Res*;15:115-127, 1992.
74. To T, Guttmann A, Dick PT, Rosenfield JD, Parkin PC, Tassoudji M, Vydykhan TN, Cao H, Harris JK. Risk Markers for Poor Developmental Attainment in Young Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 158: 643-649, 2004.
75. Unicef-International classification of functioning, disability and health: children and youth version, Geneva, World Health Organization, 2007.
76. Unicef- WHO. Early Childhood Development and Disability: a discussion paper, 2012.
77. van Karnebeek CDM, Janswejer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *European Journal of Human Genetics* 13: 6-25, 2005.
78. Vasconcelos MM. Mental Retardation. *Jornal de Pediatria*, 89(2), Suppl 72-82, 2004.
79. Wechsler D. Test de inteligencia para preescolares (WPPSI). Translated and Adapted by Permission. Copyright 1963, 1967 by the Psychological Corporation. New York, N.Y., USA. All rights reserved /Traducido y adaptado con permiso. Copyright 1983 de esta edición en castellano by Editorial Paidós, Defensa 599 - 1er. piso, Buenos Aires.
80. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. Third Edition. San Antonio, TX: Psychological Corp., Harcourt Brace, 1992.

Parte II. Resultados

Artigo 1

Intellectual Disability in a Birth Cohort: prevalence, etiology and determinants at age 4

Simone M. Karam^{1,2} (karam.simone@gmail.com), Aluísio J.D. Barros³ (abarros.epi@gmail.com), Alicia Matijasevich^{3,4} (amatija@yahoo.com.br), Iná S. dos Santos³ (inasantos@uol.com.br), Luciana Anselmi³ (luanselmi@terra.com.br), Fernando Barros³ (fbarros.epi@gmail.com), Sandra L.Segal⁵ (ssegal@hcpa.ufrgs.br), Têmis M. Félix^{1,5} (tfelix@hcpa.ufrgs.br), Mariluce Riegel^{5,6} (mariluce.riegel@gmail.com), Roberto Giugliani^{1,5,7} (rgiugliani@hcpa.ufrgs.br), Maureen M. Black⁸ (mblack@peds.umaryland.edu).

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Rua Ramiro Barcelos, 2400. 2º andar. Porto Alegre (RS), Brazil. CEP: 90035-003

2. Faculdade de Medicina- Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Brazil

Campus Saúde. Gen. Osório s/n. Rio Grande (RS), Brazil. CEP: 96203-900

3. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia- UFPel, Pelotas, Brazil

Rua Mal. Deodoro, 1160. 3º Piso. Pelotas(RS), Brazil. CEP: 96020-220

4. Faculdade de Medicina – Departamento de Medicina Preventiva/Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil.

Av. Dr. Arnaldo, 455, 2 andar, sala 2166. CEP: 01246-903

5. Serviço de Genética Médica/HCPA, Porto Alegre, Brazil

Rua Ramiro Barcelos, 2350. 3º Piso. Porto Alegre (RS), Brazil. CEP: 90035-003

6. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Campus do Vale. Av. Bento Gonçalves, 9500. Prédio 43323M. Porto Alegre (RS), Brazil. CEP: 91501-970.

7. Departamento de Genética-UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Campus do Vale. Av. Bento Gonçalves, 9500. Porto Alegre (RS), Brazil. CEP: 91540-010

8. John A Scholl MD and Mary Louise Scholl MD Endowed Professor/Department of Pediatrics and Department of

Epidemiology and Public Health/University of Maryland School of Medicine. 737 W Lombard Street, 161. Baltimore, MD,

21201, USA.

Corresponding author: Simone M. Karam

e-mail: karam.simone@gmail.com

Address: Rua Triunfo, 3080 - 96090-790 - Pelotas – Brazil

Phone: 55-53- 41412447

List of Abbreviation in alphabetical order

AAIDD American Association on Intellectual and Developmental Disabilities

ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder

a-CGH Array- Comparative Genomic Hybridization

ANOVA Analysis of variance

BDI Battelle Development Inventory

BMI Body Mass Index

CBCL Child Behavior Checklist

CP Cerebral Palsy

EPDS Edinburgh Postnatal Depression Scale

FISH Fluorescent *in situ* Hibridization

GDP Gross Domestic Product

HIV Human Immunodeficiency Virus

HPLC High Performance Liquid Chromatography

ID Intellectual Disability

IQ Intelligence Quocient

PCR Polimerase Chain Reaction

TQ Ten Question

WPPSI Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence

WISC Wechsler Intelligence Scale for Children

What is known

- Intellectual Disability (ID) is a condition of medical, educational and social importance.
- The prevalence of ID ranges from 1 to 3% in the general population.
- Subjects living in a poor socioeconomic environment are at high risk of presenting intellectual disability.
- The main risk factors for ID and others developmental disorders are male sex, maternal age above 30 years old, multiple pregnancies, birth spacing less than 24 months, low birthweight, prematurity, iron and iodine deficiencies, brain injury, low maternal and paternal schooling, maternal depression, low income, inadequate stimulation, paternal and maternal smoking.
- Most of the information regarding prevalence and etiology of ID comes from high income countries.
- The etiologic investigation of ID is commonly carried out in selected samples.

What is new

- This is a genetic study nested to a birth cohort.
- Epidemiological and clinical data were analyzed which allowed to study both aspects and identify different types of ID.
- About half of the children did not have a biological cause for the suspicion of ID
- Genetic disorders were the second most important cause of ID.

Abstract

This study describes the prevalence rate and etiology of intellectual disability among children who have been prospectively followed since birth in a southern Brazilian cohort. According to developmental evaluations at 2 and 4 years of age using the Battelle Development Inventory, Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence and clinical observations, 214 of 4231 children were recruited to participate in a genetic evaluation, including clinical and laboratory examinations. Prevalence rate for intellectual disability was 4.5% (mean IQ range 62.0 - 68.3). Based on etiology, children were classified into 5 groups: genetics (16.6%), idiopathic (12.6%), neonatal sequelae (13.2%), other diseases (13.2%) and non-biological (44.4%). Data analysis was performed to compare means (ANOVA), chi-square test for comparison of proportions and Levene's Test for homogeneity. Results show that most of children presented impairment in two or more areas of adaptive behavior and there was lack of stimulation. There was no significant statistical difference in stimulation, prenatal care or maternal schooling among the groups. *Conclusion:* Over 40% of the children were in the non-biological group, suggesting that rates of intellectual disability may be reduced if appropriate interventions are implemented early in life.

Keywords: intellectual disability, mental retardation, cohort studies, prevalence.

Introduction

Intellectual Disability (ID) (formerly mental retardation) is characterized by a significant impairment in intellectual function, associated with impairments in at least two of nine adaptive behaviors: communication, domestic personal care, social skills, use of community resources, autonomy, health and safety, school, leisure and work [2]. The onset of ID occurs before 18 years of age and characterizes a developmental disorder, not a cognitive disorder, such as dementia [2,49,46,48].

Accurate etiologic determination is important for treatment, genetic counseling, family planning and support, surveillance and implementation of preventive programs associated with ID [16,52,31,38]. It has been estimated that the prevalence of ID ranges from 1% to 3% [49], but wider variation has been reported [20,15]. The main risk factors for developmental disorders including ID can be divided into direct factors: male sex, maternal age above 30 years old, multiple pregnancies, birth spacing less than 24 months, low birthweight, prematurity, iron and iodine deficiencies, and brain injury; and indirect factors: low maternal schooling, maternal depression, low income, inadequate stimulation [54] paternal and maternal smoking and low paternal schooling [32]. The direct and indirect costs of ID are estimated to be US \$ 52 billion/year in the USA [37] and € 43.3 billion/year in Europe [41].

Most of the information regarding the prevalence and etiology of ID is from high-income countries. The objective of this study is to describe the prevalence rate and etiology of ID among children who have been prospectively followed since birth in a middle-income country (a southern Brazilian city).

Materials and Methods

In 2004 the third birth cohort study was initiated in Pelotas, Brazil, following previous cohort studies in 1982 and 1993.

Setting of the study

Pelotas is located in southern Brazil, near the border with Uruguay and about 250 km from Porto Alegre, capital of Rio Grande do Sul state. The climate is subtropical and humid. It has 328,000 inhabitants according to the latest census in 2010 [15]. Most of population is white (85%) followed by black (10%) and Native Americans (0.3%). Most of the immigrants who settled in the city were Portuguese and German. The adult literacy rate is 95.7% and the infant mortality rate 16.3/1.000 [12,17]. Economic activity is based on commerce, agriculture and, in recent years, reforestation. Pelotas has not been growing at the same economic rate compared to other Brazilian cities [12]. The *per capita* gross domestic product (GDP) was R\$ 5739 (US\$ 2732) in 2002, which is lower than Brazil's average GDP of R\$ 7631,00 (US\$ 3633,00).

Cohort assessments

In 2004, an enrollment team made daily visits to each of the five maternity hospitals of Pelotas. Mothers of liveborns residing in the urban area of the city were invited to participate, and 99% (4231 children) were successfully recruited to the study. The mothers were interviewed within 24h after delivery using a standardized pre-coded questionnaire which included nine blocks of variables: identification; delivery and child health; antenatal care and gestational morbidity; reproductive history; maternal characteristics and life style; paternal work and family income; medical antenatal care tests; physical examination of newborn and contact data. The newborn evaluation consisted of length, cephalic and abdominal circumference measures and gestational age by the Dubowitz method [18]. Birthweight was obtained from hospital nursing records. All hospitals used the same type of pediatric scale accurate to 10g [8]. The scales were calibrated weekly by staff using standard weights [8]. The maternal medical records (prenatal card) were reviewed to check information regarding prenatal care attendance, maternal diseases, use of medicines and previous pregnancies.

The cohort members were followed-up at 3, 12, 24, and 48 months. The 3-month assessment was partially conducted in a research clinic and the other assessments were entirely conducted at the participants' home. Mothers were interviewed at each visit and the children evaluated. At 3,12, 24 and 48 months visits maternal depressive symptoms were evaluated using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) [14], which was validated for a Brazilian sample [47]. The evaluation for children included anthropometry and a developmental assessment.

Developmental and stimulation evaluation:

Stimulation was assessed at 24 and 48 months by a 5-item questionnaire that was developed for use in Brazil and intended to be markers of cognitive-stimulation, parent-child interactions and interpersonal interactions, supported by the importance of play and family literacy practices [7,36,44]. The questions included: whether someone read or told a story to the child; whether the child went to a park or a playground; whether the child went to the homes of others; whether the child watched TV; and whether the child had a storybook. Positive responses were summed, yielding a score ranging from 0 to 5 [7].

At 12 and 24 months, children's development was assessed through the screening version of the Battelle Development Inventory (BDI), which included six domains: personal, social, adaptive, fine and gross motor, communication and cognitive [40]. In the absence of an adapted version to Portuguese, the relevant BDI questions were translated into Portuguese from the Spanish version, pre-tested, and revised by the investigators. The interviewers, all of them with at least 11 years of schooling, were trained by a pediatrician who was specialized in child development (RH). Interviewers were

retrained every two months to maintain a high level of test standardization [7]. At 4 years, children's behavior and development were assessed using the Child Behavior Checklist (CBCL) which had been validated in Brazil [1,10]; and the short-form of Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence (WPPSI) (Arithmetic, Block Design-Picture, Pictures Completion and Similarities sub-tests). The WPPSI did not have a validated version for Brazil at the time of the study. We used the version that had been validated for Argentina, translated it to Portuguese [56,30], and assessed the validity and reliability [29]. The CBCL and WPPSI were administered by psychologists who had been trained in the protocol. During the fieldwork they had weekly meetings with a supervisor. Children who were ill on the day of testing were rescheduled to a day when they were not ill. Children with Cerebral Palsy (CP) were evaluated.

Thirty per cent of the interviews and children's assessments were repeated by a supervisor and a team trained for quality control.

Genetic evaluation: The genetic evaluation was conducted at age 7-8 years among children who met at least two of the following criteria:

- Battelle developmental screening (BDI) < -1 standard deviation at the 24-month evaluation.
- One or more of the following problems noted by the interviewer at the 48-month visit: communication difficulty (comprehension or expressive language); aggressive behavior; no interaction with interviewer; or inability or refuse to complete the WPPSI.
- IQ (intelligence quotient) below 70 at the 48-month visit, based on the WPPSI

We used multiple criteria to increase the sensitivity of the screening to identify all children at risk of ID. Some children met multiple criteria (see Flowchart 1). In 2004, 4231 liveborns from mothers living in the urban area of Pelotas, or in the Jardim América neighborhood, were recruited to a birth cohort study. At 24 months of age these children were sought, and 3869 of them were evaluated (93.5%). At 48 months of age, 3799 were located and evaluated (92.0%). For the present study, 214 children between 7 and 8 years of age who met the criteria previously described were invited to attend the research clinic to be evaluated by a clinical geneticist; 195 children (91.1%) attended the evaluation.

Temporary delay: Children with BDI < 2 SD at 2 years of age (n=44) without any other indication of developmental delay, who had WPPSI scores of 70 or higher at age 4, and no dysmorphic features, no delayed milestones or behavioral problems, adequate school performance, and adequate adaptive behavior. These children had a temporary delay that may have been associated with prematurity, low birthweight, HIV positive at birth and 5 minute apgar score ≤ 6 .

Data management

All data from the cohort assessments were de-identified and recorded into a computerized database, using unique identification numbers. Using *Stata* software, we identified children who met the inclusion criteria and a list of identification numbers was given to a Cohort staff member to contact families and invite them to participate in the assessments. We asked mothers to bring the Child Birth and Immunization Card, Neonatal Screening and previous image examinations and hospital records in case of previous hospital admissions. Two hundred fourteen were selected and invited to the study, and 195 (91%) agreed to participate.

Statistical analysis

Mean IQ at age 4 years was compared using analysis of variance (ANOVA) and assumption of homogeneity of the variances was assessed using the Levene's test, and the chi-squared test was used in the comparison of proportions.

For estimating the prevalence of intellectual disability we used as numerator the number of children who fulfilled the inclusion criteria excluding 44 children with temporary delay only and as denominator, the number of children interviewed at age 48 months (n=3799).

- *Clinical genetic evaluation*

To elucidate the etiology of ID, children were evaluated by a clinical geneticist (SK) who collected information on social-demographic characteristics of the family, child clinical history, and family pedigree including at least three generations. The second part of the evaluation: clinical examination can be separated in two components: informal and formal. The first one occurred during the interview with the mother by observation of the children and their interaction with the family, the investigator and the available environment. The formal part consists on clinical and dysmorphological examination and evaluation of adaptive behavior by asking questions based on Vineland-II Scale [50], table 1. School performance at 7-8 years of age was assessed through maternal information. At the end of the evaluation, a diagnostic hypothesis was made and blood or urine sample were collected, if necessary. The following laboratory tests were requested, depending on the diagnostic hypothesis: cytogenetic analysis at 400-500 G-band resolution (GTG Karyotype); metabolic screening; high performance liquid chromatography (HPLC) of amino acids; gas chromatography for organic acids; polymerase chain reaction (PCR) that amplifies the region containing the CGG (FRAXA allele) or GCC (FRAXE allele) repeats in Fragile-X syndrome and molecular cytogenetic tests like Fluorescent *in Situ* Hybridization (FISH) and Array- Comparative Genomic Hybridization (array-CGH or a-CGH). Molecular cytogenetic tests were performed when classical microdeletion syndromes

were suspected or when GTG karyotype was normal but we suspected of a structural chromosomal disorder. Metabolic tests were requested for children whose neonatal screening was not performed and metabolic disorder was one of the hypotheses for diagnosis. Children with suspected ID were classified into one of the following groups, according to the possible etiology:

- Genetic: clinical or laboratory diagnosis of a genetic disorder;
- Idiopathic: syndromal characteristics, such as dysmorphisms and abnormal behavior with normal laboratory tests and inconclusive clinical evaluation;
- Sequelae: history of anoxia, hypoglycemia, intracranial bleeding or extended hospitalization during the neonatal period;
- Other Diseases: normal delivery and first days of life, but subsequent diagnosis of epilepsy, attention deficit hyperactive disorder (ADHD), visual or hearing impairment;
- No biological cause: no evidence of genetic disorders, neonatal sequelae, syndromal features, or any other disease, but with a low socioeconomic status, lack of stimulation and poor school performance.

Relatives of children with suspected ID were clinically evaluated during the study period, if the familial history suggested they were potentially affected. Congenital infections were also discarded based on maternal records and children examination. This study was approved by Ethical Committee on Health Research of Universidade Federal de Pelotas (UFPel) and the parents signed an informed consent form.

Results

The prevalence of ID was 4.5% (170/3799).

With respect to the etiology of intellectual disability, among the 195 children who attended the clinical evaluation, 44 were discharged. We obtained etiological information on 151 children. According to the etiology, children were divided into five groups: genetic, idiopathic, neonatal sequelae, other diseases and no biological causes. Table 2 shows that 44.4% of the children did not have a biological cause for the suspicion of intellectual disability, 16.6% were due to a genetic disorder, primarily Down syndrome. Children in the idiopathic group have an unexplained suspected ID associated with distinguishing characteristics, such as autistic-like behavior, overweight (BMI \geq 17.53 females/ 17.71 males) [13] or dysmorphic features. Neonatal sequelae due to hypoglycemia, meningitis and anoxia were considered as the cause of 13.2% of the cases. Other conditions such as: neurosensory deafness; epilepsy; visual deficiencies and Attention Deficit

Hyperactivity Disorder (ADHD) were also associated with 13.2% of the cases of suspected intellectual disability. The difference in average IQ score between the groups based on WPPSI at age 4 years was statistically significant ($p = 0.01$), Table 2.

Concerning adaptive behavior at age 7-8, Table 3 shows that 100% of children belonging to biological groups of ID (genetic, idiopathic, sequelae and others diseases) presented impairment in two or more areas of adaptive behavior like communication, social skills and daily living, compared to 13.4% of those in the non-biological group. Concerning schooling, the proportion of children attending special education schools was higher among those with genetic disorders. Most of the children of non-biological group that attend general education schools were delayed in relation their peers at the same age: they were attending 2nd or 3rd grade but they were unable to read and to write and more than a half of them presents language problems observed during evaluation and by maternal information and school records (data not shown).

Table 4 shows the distribution of the population according to socioeconomic characteristics and birth condition. Children with neonatal sequelae had lower birthweight and gestational age than the other four groups. Socioeconomic variables presented a similar distribution among the five groups. While comparing these five groups with children without suspect ID we found that social class, family income and maternal schooling were lower among children with ID.

Table 5 shows that most of the pregnancies were planned, access to prenatal care was nearly universal and most of the mothers had their first antenatal care visit in the first trimester of pregnancy. Alcohol intake was 2-5% and the prevalence of tobacco smoking during pregnancy ranged from 28% to 45%, with no significant difference across groups.

Table 6 shows that stimulation score at 2 and 4 years old was similar among the five ID groups.

Discussion

This study evaluated the prevalence risk of intellectual disability and its etiology in a population that has been prospectively followed since birth. The studied population included almost all liveborns (99.2%) that occurred in 2004, in the urban area of Pelotas, southern Brazil and the prevalence of ID was estimated in 4.5% .

More than half of the studies on prevalence of ID, either cross-sectional or cohort, were conducted in high income countries and based on clinic or administrative data. Most studies, including those conducted in low and middle income countries evaluated the prevalence but not the etiology of ID [34]. Similar to our study, a birth cohort from UK evaluated the presence of ID at 7 years of age and found a prevalence of 2.4% [42]. In the present study, the prevalence rate of ID was higher than that observed in the UK study [42], but lower than those observed in other population-based studies

[27,53]. The study setting in Bangladesh like our study used a clinical evaluation and it covered a population ranging from 2 to 9 years old [27]. In Brazil the prevalence of ID was estimated 6.4% using Ten Question (TQ) Screen followed by a clinical evaluation [51], lower than in Jamaica using the same TQ [53]. In relation to high income countries we found a similar prevalence of two cross-sectional studies in Denmark in 1990 and Finland in 2003 [3,5]. With respect to cohort studies in high income countries, our prevalence was lower than that founded by Baird et al in Canada [6] and by Blomquist et al in Sweden [9]. All of these studies used as sample strategy hospital data or administrative registry, which is useful in countries with well-developed services for children with disabilities but not for most of the other countries [20]. These prior studies differ at some other methodological aspects also. For example, some mixed urban and rural areas, included both adolescent and adult, and differed on case ascertainment, tools and definition [27,53,51,6,9]. Some of them used the Ten Question instrument, a useful and validated screening tool that has been translated to several languages, but is not specific to ID [34, 20]. In contrast, the present study had a well-defined target population and a well-defined period and was based on a standard definition (AAIDD), including a psychological assessment and a clinical genetic evaluation.

Concerning design, cohort studies are very rare in low and middle-income countries. This study is the second birth cohort prospective study in a low/middle income country investigating ID prevalence and etiology [25] with a series of five follow-ups. A prevalence study nested in a longitudinal one permits analysis from birth. Several conditions in low and middle-income countries may impact the prevalence of ID. Although environmental threats, such as poor perinatal and neonatal nutrition, infections and poverty may increase the risk for ID, high mortality among newborns with prematurity or birth defects and children with developmental delay [20] may reduce the prevalence of surviving children with ID.

With respect to the etiology of intellectual disability, we observed that 16.6% of the cases identified were related to genetic problems. This proportion could be higher if we consider that some idiopathic cases could be due to unidentified genetic disorders. Therefore, the contribution of genetic disorders could be underestimated [20]. Although every case was thoroughly investigated, 12.6% were undiagnosed. Biological and social factors are important for ID of unknown cause [15].

Concerning the effect of poverty on child development and educational outcomes [20,19,33,24,43], previous reports from this cohort have found that male sex, low social class, low maternal education, the lack of books at home and not hearing stories were associated with an increased risk for developmental delay at age two years (Moura et al).[39,55]. Barros et al also observed that the prevalence of suspected developmental delay at 2 years of age at the whole Cohort was

inversely related to cognitive stimulation, parent-child and interpersonal interaction [7]. Others authors also observed that family income and low maternal education are the strongest predictors of developmental delay, before 4 years old and indicate a risk for continued delay after 4 years old [26]. Developmental delay may not be permanent but can provide a basis to identify children who are at risk for intellectual disabilities [22]. On the other hand, stimulation was lower among ID groups in relation to those children not presenting ID (data not shown).

This study has some methodological limitations. We used data through age 4 to identify children who were evaluated at age 6-7, it is possible that additional cases of ID may have emerged between ages 4 and 6-7. Because we successfully followed a high proportion of the cohort members (92%) through age 4, there is very low likelihood of selection bias. [8]. Furthermore at this sample we lost 8.8% of children with suspected ID but these children are equally distributed according to birthweight, gestational age, apgar score, maternal age and maternal schooling in relation to the rest of the sample (data not showed). We have minimized the likelihood of information bias by collecting information on the main variables, at birth and in childhood, with a small recall time. We used multiple criteria to identify children with suspected intellectual disability to increase the sensitivity and reduce the chance of not identifying children at risk for ID. The, IQ test, one of the criteria used to define ID is considered the most reliable and valid instrument to measure cognitive abilities [11] and an essential, although not exclusive tool to evaluate the presence of intellectual disability respecting cultural norms. [49,38,57].

This study identified three distinguish populations: first one is a population of children without suspected ID which presents high family income, high social economical level and high maternal schooling in relation the two risk groups for ID. One risk group represents non-preventable etiology constituted by children with genetic and idiopathic ID or linked to other diseases such as epilepsy. Another, represents potentially preventable causes constituted by children with neonatal sequelae and linked to social economical factors. More than 40% of these children with suspected intellectual disability did not have any medical condition that could explain the delayed performance in the intelligence test and they did never attended any kind of intervention/stimulation. Early interventions are designed to support young children who are at risk and young children who have been identified as having disabilities [22]. Studies in developing and developed countries have reported an important role on improvement of children development through different kinds of interventions independently if children are from rural or urban areas or if they have biological or non-biological conditions [52,31,35,4,28]. In Brazil, such kind of intervention has been successfully documented in a poverty area where mothers were taught to play and stimulate their children [23]. Moreover, to play is an important contributor of brain development

[36]. Based on this data we suggest a considerable portion of the cases could potentially be reduced and we reinforce the need for interventions implementation which is important to prevent and to promote individual development and consequently a way to achieve more equality and a better social inclusion.

Acknowledgments

This article is based on data from the "Pelotas birth cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas. The 2004 birth cohort study is currently supported by the Wellcome Trust Initiative entitled Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change. Previous phases of the study were supported by the World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), the Brazilian Ministry of Health, and the Children's Mission.

The authors acknowledge to contributions of Patricia Alfonso, Roberta Zanini, Mônica Wagner, Bernardo Lessa Horta, Isabel Oliveira de Oliveira and Ana Maria Baptista Menezes and the Diagnosis Network on Microdelition Syndromes (RedeBrim-HCPA), Inborn Errors of Metabolismo (Redeeim-HCPA-UFRGS).

References

1. Achenbach TM, 1991. Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, VT, pp 1-288.
2. American Association on Mental Retardation, 2002. Mental Retardation: definition, classification and systems of supports (10 th ed). Washington, DC: Author
3. Andersen E, Fledelius HC, Fons M, Haugsted R, 1990. An Epidemiological study of disability in a 4-year-old children from a birth cohort in Frederiksborg County, Denmark. Danish Medical Bulletin, 37,182-185.
4. Anderson LM, Shinn C, Fullilove MT, Scrimshaw SC, Fielding JE, Normand J, Carande-Kulis VG and the Task Force on Community Preventive Services, 2003. The Effectiveness of Early Childhood Development Programs. A Systematic Review. Am J Prev Med; 24(3S):32-46.
5. Arvio M, Silanpaa M, 2003. Prevalence, etiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. Journal of Intellectual Disability Research, 47, 108-112.
6. Baird PA, Sadovnick AD, 1985. Mental retardation in over half-a-million consecutive livebirths:An epidemiological study. American Journal of Mental Deficiency, 89:323-330.
7. Barros AJD; Matijasevich A, Santos IS, Halpern R, 2010. Child Development in a birth cohort: effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. Int J Epidemiol; 39: 285-294.
8. Barros AJD, Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Dominguez MR, Timm IK, Matijaeovich A, Bertoldi AD, Barros FC, 2006. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. Rev Saúde Pub; 40(3): 402-413.
9. Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G, 1981. Mild mental retardation in children in a northern Swedish county.

Journal of Mental Deficiency Research, 25, 169-186.

10. Bordin IAS, Mari JJ, Caeiro MF, 1995 . Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. Revista ABP-APAL; 17(2): 55-66.

11. Braaten EB, Norman D, 2006. Intelligence (IQ) Testing. Pediatrics in Review; 27: 403-407.

12. Censo Populacional 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). www.ibge.gov.br page visited in sep/03th/2013.

13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH, 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. British Medical Journal, 320:1-6.

14. Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. British Journal of Psychiatry 150:782-786.

15. Croen LA, Grether JK, Selvin S, 2001. The epidemiology of Mental Retardation of Unknown Cause. Pediatrics; 107; e86

16. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Grham JM, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J, 1997. Evaluation of Mental Retardation: Recommendations of a Consensus Conference. Am J Med Genet; 72: 468-477.

17. da Silva VLS, Santos IS, Medronha NS, Matijasevich A, 2012. Mortalidade infantil na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 2005-2008: uso da investigação de óbitos na análise das causas evitáveis. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 21(2): 265-274, abr-jun.

18. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C, 1970. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics*, 77(1):1-10.
19. Duncan GJ, Brooks-Gun J, Klebanov P, 1994. Economic deprivation and early childhood development. *Child Dev*; 65:296-318.
20. Durkin M, 2002. The Epidemiology of Developmental Disabilities in Low-Income Countries. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*; 8: 206-211.
21. Durkin M, Hasan ZM, Hasan KZ, 1995. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 49,431-436.
22. Early Childhood Development and Disability: A discussion paper. World Health Organization/ Unicef 2012.
23. Eickmann SH, Lima AC, Guerra MQ, Lima MC, Lira PIC, Huttly SRA, Ashworth A, 2003. Improved cognitive and motor development in a community-based intervention of psychosocial stimulation in northeast Brazil. *Dev Med Child Neurol*; 45: 536-541.
24. Engle PL, Black MM, 2008 . The Effect of Poverty on Child Development and Educational Outcomes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 1136:243-256
25. Gustavson KH, 2005. Prevalence and aetiology of congenital birth defects, infant mortality and mental retardation in Lahore, Pakistan: A prospective cohort study. *Acta Paediatrica*, 94, 769-774.
26. Hillemeier MM, Morgan PL, Maczuga SA, 2011. Perinatal and Socioeconomic Risk Factors for Variable and Persistent Cognitive Delay at 24 and 48 Months of Age in a National Sample. *Maternal Child Health J*; 15,1001-1010.
27. Islam S, Durkin MS, Zaman S,1993. Socioeconomic status and the prevalence of mental retardation in Bangladesh.

Mental Retard; 31: 412-7

28. Jhonson CP, Walker WO, Palomo-Gonzales SA, Curry CJ, 2006. Mental Retardation: Diagnosis, Management and Family Support. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*; 36:126-165
29. Kaufman JC, Kaufman AS, 2001. Time for the Changing of the guard: A farewell to short forms of intelligence tests. *Journal of Psychoeducational Assessment* 19(3):245-267.
30. Kaufman S. A short form of the Wechsler Preschool and Primary Scale of intelligence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1972;39(3):361-369.
31. Kaur P, Chavan BS, Lata S, Kaur A, Tinku S, Arora Y, Vani R. 2006. Early Intervention in Developmental Delay. *Indian J Pediatr* 73(5):405-408.
32. Krishnasubha S, Lakishmicalpana V, Ramesh M, Sudhakar G, 2010. A case-control study on Risk Factors of Mental Retardation from an Urban Area of North Coastal Andhra Pradesh *J Life Sci*, 2(2): 93-98
33. Larson CP, 2007. Poverty during pregnancy: Its effects on child health outcomes. *Paediatr Child Health*;12(8):673-677.
34. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S, 2011. Prevalence of intellectual disability. A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*; 32(2):419-436.
35. McDermott S, Durkin M, Schupf N, Stein Z, 2007. The Epidemiology and Etiology of Mental Retardation. Chapter 1 pages 3-40 In: Jacobson J, Mulick JA and Rojahn J (Eds): *Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities*. Springer Press, New York, USA.

36. Milner RM, Ginsburg KR and the council on communications and media and committee on psychosocial aspects of child and family health, 2012. Pediatrics. The Importance of Play in Promoting Health Child Development and Maintaining Strong Parent-Child Bond: Focus on Children in Poverty. Pediatrics; 129; e204.
37. MMWR/CDC, 2003. Economic Costs associated with Mental Retardation, Cerebral Palsy, Hearing Loss, and Vision Impairment. United States.
38. Moeschler JB, Shevell M, 2006. Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. Pediatrics;117:2304-2316.
39. Moura DR, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, Dumith S, Karam S, Barros FC, 2010 . Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. Pediatric and Perinatal Epidemiol; 24: 211-221.
40. Newborg J, Stock JR, Wnek L, Guidabaldi J, Svinicki J, 1988. Battelle Developmental Inventory. Itasca, IL: Riverside Publishing.
41. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B on behalf of the CDBE 2010 Study Group and The European Brain Council, 2012. The economic Cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol, Jan 19 (1): 155-162.
42. Peckham C, Pearson R, 1976. The prevalence and nature of ascertained handicap in the National Child Development Study (1958 Cohort). Public Health; 90:111-121.
43. Perkins SC, Finegood ED, Swain JE, 2013. Poverty and Language Development: Roles of Parenting and Stress. Inovv Clin Neurosci; 10(4):10-19.
44. Roberts J, Jungers J, Burchinal M, 2005 . The role of home literacy practices in preschool children's language and

emergent literacy skills. *J Speech Land Hear Res*,48:345-358.

45. Rosenbaun P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, 2006. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology suppl* 8-14.

46. Salvador-Carrulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, Cooper S, Martinez-Leal R, Bertelli M, Adnams C, Cooray S, Deb S, Akoury-Dirani L, Girimaji SC, Katz G, Kwok H, Luckasson R, Simeonsson R, Walsh C, Munir K, Saxena S, 2011. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for “mental retardation/intellectual disability” in ICD-11. *World Psychiatry*;10:175-180.

47. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, Barros AJD, Botelho IP, Lapolli C, Magalhães PVS, Barbosa APPN, Barros FC, 2007. Validação da Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) em uma amostra de mães da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004. *Cad. Saúde Pub*, Rio de Janeiro, 23(11): 2577-2588.

48. Schalock RL, Borthwick-Duffy SA, Bunthix WHE, Coulter DL, Craig EPM, 2010. Intellectual disability: definition, classification, and systems of supports. Washington, D.C.: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities.

49. Shevell M, Anshwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Netzel M e Sheth RD, 2003. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology*; 60:367-380.

50. Sparrow SS, Cichetti DV, Balla DA, 2005. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). A measure of adaptive behavior from birth to adulthood. Pearson.

51. Stein Z, Belmonte L, Durkin M, 1987. Mild mental retardation and severe mental retardation compared: Experiences in eight less developed countries. *Upsala Journal of Medical Science Supplement* 44, 89-96.

52. Tareen A, Ahmed M, Ahmed I, Sikander S, Tahir K, Hafeez A, Mirza I, Rahman A, 2008. Feasibility Study of a community-based intervention for Mental Retardation in Rural Pakistan. *Pak Paed J*;32(4): 200-207.
53. Thorburn M, Desai P, Paul TJ, Malcon L, Durkin M, Davidson L, 1992. Identification of Childhood Disability in Jamaica: The ten question screen. *Int J Rehabil Res*;15:115-127.
54. To T, Guttman A, Dick PT, Rosenfield JD, Parkin PC, Tassoudji M, Vydykhan TN, Cao H, Harris JK,2004. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 158: 643-649.
55. Unicef-International classification of functioning, disability and health: children and youth version, Geneva, World Health Organization, 2007.
56. Wechsler D. Test de inteligencia para preescolares (WPPSI). Translated and Adapted by Permission. Copyright 1963, 1967 by the Psychological Corporation. New York, N.Y., USA. All rights reserved /Traducido y adaptado con permiso. Copyrigh 1983 de esta edición en castellano by Editorial Paidós, Defensa 599 - 1er. piso, Buenos Aires.
57. WHO,1996. ICD-10 Guide for Mental Retardation. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse.

Flowchart 1. Number of identifying children according to inclusion criteria

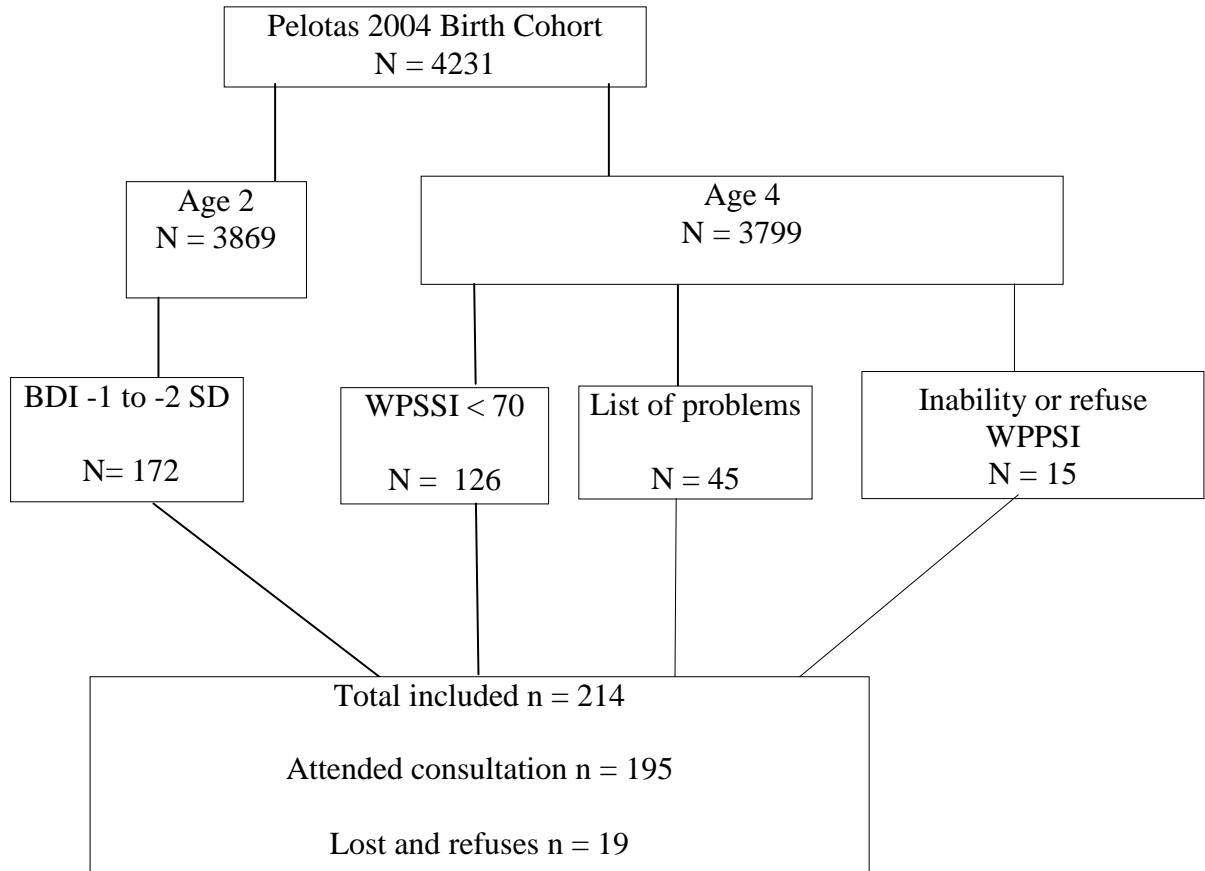


Table 1. Assessment to adaptive behavior

Mother's questions		
1) He/She answer when you call his/her name?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
2) Child recognizes two or more alphabet letters?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
3) Child distinguishes letters from numbers?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
4) Identifies 10 or more printed letters of the alphabet?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
5) Prints or writes own first name?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
6) Print three simple words?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
7) Print a simple sentence (4 words)?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
8) Reads?		
words (3 or more)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
sentences (with 3 or more words each)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
a simple story	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
8) Knows how to count 1-10 1-20 more	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
9) Knows how to draw?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
10) Plays with others children or play alone only?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
11) Talk to you or other relatives?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
11) Avoids eye contact?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
12) He/She dresses up alone?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
13) eats by himself?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
14) knows how to use cutlery?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
15) Bathes or showers and dries self?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
16) Has sleeps difficulties? What kind?.....		
Child observation		
Recognized:		
<i>Colors</i>		
0	<input type="checkbox"/>	1-2 <input type="checkbox"/> 3 or more <input type="checkbox"/>
<i>Numbers</i>		
0	<input type="checkbox"/>	1-2 <input type="checkbox"/> 3 or more <input type="checkbox"/>
<i>Alphabet letters</i>		
0	<input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> more than 2 <input type="checkbox"/>
Counted using his/her own fingers or objects		
<i>Drew</i>		
<input type="checkbox"/> Scribbles		
<input type="checkbox"/> a human form (head and body without members)		
<input type="checkbox"/> complete human form		
<input type="checkbox"/> a landscape with several details		
Wrote his/her own name	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Wrote simple words	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Wrote sentences	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Read		
words		
0	<input type="checkbox"/>	1-2 <input type="checkbox"/> 3 or more <input type="checkbox"/>
Sentences (with 3 or more words)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
A simple story (book)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Talked to investigator	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no

Table 2. Children with suspected intellectual disability, etiology and average IQ score at 4 years of age assessed by WPPSI scale compared with 2004 Cohort children without suspected ID.

	N (%)	Mean IQ 4y (SD)	Number of subjects evaluated
Etiologic group of ID		P = 0.02	
Genetic	25 (16.6)	62.1 (6.0)	25
Idiopathic	19 (12.6)	66.9 (10.6)	19
Neonatal Sequelae	20 (13.2)	62.8 (7.2)	20
Other Diseases	20 (13.2)	65.2 (5.4)	18
Non-biological causes	67 (44.4)	68.3 (10.3)	67
Children without ID		101.0 (15.5)	3601

Table 3. Intellectual Disability according to etiologic groups, education and impairments on adaptive behavior areas: communication, daily living and social skills.

Etiologic group ID	Proportion of children at special education	Proportion of children with two or more adaptive behavior impairments	Number of children
Genetic	52.0%	100.0%	25
Idiopathic	31.5 %	100.0%	19
Sequelae	30.0%	100.0%	20
Other diseases	15.0%	100.0%	20
Non- biological	0.0%	13.4%	67

Table 4. Neonatal and socioeconomic characteristics of children presenting intellectual disability according to etiological groups

	Intellectual Disability etiology					P value
	Genetic	Idiopathic	Sequelae	Other diseases	Non- biological cause	
<i>Gender</i>						0.20
male	52.0	84.2	55.0	65.0	56.7	
female	48.0	15.8	45.0	35.0	43.3	
<i>Birthweight</i>						<0.001
< 1500g	0.0	0.0	35.0	5.0	0.0	
1501 – 2500g	16.7	5.9	35.0	15.0	11.9	
2501-3500g	75.0	58.8	20.0	45.0	73.1	
> 3500	8.3	35.3	10.0	35.0	15.0	
<i>Gestacional age (weeks)</i>						<0.001
< 37	22.7	11.1	73.3	15.0	11.9	
≥ 37	77.3	88.9	26.7	85.0	88.1	
<i>Apgar score at 5'</i>						<0.001
4-6	0.0	0.0	30.0	5.0	1.5	
7-10	100.0	100.0	70.0	95.0	98.5	
<i>Maternal age (years)</i>						0.29
<19	8.0	42.1	25.0	35.0	21.2	
20-30	48.0	42.1	50.0	40.0	59.1	
30-35	24.0	5.3	10.0	15.0	12.1	
≥ 36	20.0	10.5	15.0	10.0	7.6	
<i>Maternal schooling (years)</i>						0.10
0-4	17.4	21.1	20.0	50.0	37.3	
5-8	60.8	68.4	60.0	25.0	43.3	
9-11	17.4	10.5	10.0	25.0	17.9	
≥12	4.4	0.0	10.0	0.0	1.5	
<i>Paternal schooling (years)</i>						0.18
0-4	21.7	43.8	17.7	16.7	28.3	
5-8	60.9	43.8	41.2	55.6	48.3	
9-11	8.7	12.5	41.2	16.7	21.7	
≥12	8.7	0.0	0.0	11.1	1.7	
<i>Abep (social economical level)</i>						0.09
A						
B	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
C	12.0	5.6	0.0	17.7	10.9	
D	48.0	50.0	70.0	47.1	37.5	
E	28.0	44.4	30.0	23.5	40.7	
	4.0	0.0	0.0	11.7	10.9	

Table 5. Pregnancy characteristics according to intellectual disability risk groups

	Intellectual Disability etiology					P value
	Genetic	Idiopathic	Sequelae	Other diseases	Non- biological cause	
Planned pregnancy						0.40
no	12.0	36.8	30.0	30.0	28.4	
yes	88.0	63.2	70.0	70.0	71.6	
First antenatal care visit						0.82
1 st trimester	65.2	76.5	84.2	57.9	59.3	
2 nd trimester	34.8	23.5	15.8	42.1	34.4	
3 rd trimester	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3	
Number of antenatal care visits						0.05
1-3	16.7	11.7	21.1	31.6	7.8	
4-6	12.5	29.4	47.4	15.8	28.1	
≥7	70.8	58.8	31.6	52.6	64.1	
Number previous abortion						0.17
0	79.0	50.0	54.5	84.6	69.4	
1	15.7	40.0	18.2	7.7	26.5	
2	5.3	0.0	9.1	0.0	4.1	
3 or +	0.0	10.0	18.2	7.7	0.0	
Alcohol intake during pregnancy	4.0	5.3	5.0	0.0	0.0	0.37
Tobacco smoking during pregnancy	28.0	31.6	45.0	40.0	37.3	0.79
Maternal hypertension in the pregnancy	29.2	36.8	35.0	25.0	22.7	0.69
Maternal diabetes in the pregnancy	4.0	5.3	10.0	5.0	3.0	0.79
Maternal depression in the first 4 years	16.0	42.1	45.0	50.0	25.4	0.05

Table 6. Stimulation at two and four years old received by 2004 birth Cohort children with suspected intellectual disability

	Genetic	Idiopathic	Sequelae	Other diseases	Non- biological	<i>P</i> value
Stimulation score at 2 years						0.25
0						
1	0.0	5.3	5.0	11.1	4.6	
2	8.3	15.8	25.0	0.0	16.9	
3	41.7	42.1	35.0	27.8	26.2	
4	33.3	15.8	20.0	55.6	21.5	
5	12.5	15.8	15.0	5.6	24.6	
	4.1	5.3	0.0	0.0	6.2	
Mean score at 2 years (SD)	2.2 (1)	2.4 (1.3)	2.2 (1.4)	2.4 (1)	2.6 (1.3)	0.57
Stimulation score at 4 years						0.14
0	0.0	0.0	5.3	0.0	0.0	
1	8.3	5.3	15.8	5.6	6.0	
2	16.7	31.6	5.3	16.7	28.4	
3	45.8	21.1	21.1	38.9	31.3	
4	16.7	42.1	42.1	27.8	17.9	
5	12.5	0.0	10.5	11.1	16.4	
Mean score at 4 years (SD)	3.1 (1.1)	3.0 (1.0)	3.1 (1.4)	3.2 (1.1)	3.1 (1.2)	0.99

Artigo 2

Genetic Causes of Intellectual Disability in a Birth Cohort: A Population-based Study

Simone M. Karam^{1,2}, Mariluce Riegel^{3,4}, Sandra Leistner Segal³, Têmis Maria Félix^{1, 3}, Alúcio J.D.Barros⁵, Iná S. Santos⁵, Alicia Matijasevich⁵, Roberto Giugliani^{1,3,6}, Maureen Black⁷

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
2. Faculdade de Medicina- Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, Brazil
3. Serviço de Genética Médica/HCPA, Porto Alegre, Brazil
4. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
5. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – UFPel, Pelotas, Brazil
6. Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
7. John A Scholl MD and Mary Louise Scholl MD Endowed Professor/Department of Pediatrics and Department of Epidemiology and Public Health/University of Maryland School of Medicine, USA

Corresponding author: Simone M. Karam

karam.simone@gmail.com

Abstract

Intellectual Disability (ID) is a condition that affects 1-3% of the population which can be determined by genetic and environmental factors. To search an etiology may have repercussions for the individual and for families. Many studies have investigated the etiology of ID in different populations. Few are cohort studies described, specially in middle-income countries. This study aimed to estimate the prevalence of genetic causes related to ID in a cohort of children followed from birth in a city from the south of Brazil. Were included in the study, children from this cohort which showed poor performance in previous assessments relating to the development and intelligence. From 4231 liveborns, 214 fulfilled the inclusion criteria and it was possible to establish a diagnosis in about 90% of evaluated children. Genetic causes were found in twenty-five children and 19 remained as unexplained even after extensive investigation. Prevalence of genetic causes of intellectual disability was 0.66%. As this study is nested in a cohort we had a large number of variables related to early life and it minimized the likelihood of information bias by collecting information with a small recall time. Furthermore it is not susceptible to selection bias, allowing to identify ID in this population and the prevalence of genetic causes and providing genetic counseling.

Keywords: intellectual disability, mental retardation, genetics causes of diseases, population-based studies, birth defects.

Introduction

It is estimated that about 3-10% of children are affected by some type of disability [Shevell M, 2003]; the most severe disabilities are cerebral palsy, epilepsy, blindness, autism and intellectual disability (ID) [Shevell 2003]. Intellectual Disability is a condition of medical, educational and social importance [McDermott et al 2007] and may be determined by genetic and environmental factors. ID affects about 2-3% of the general population [Curry CJ, 1997; De Vries BAA, 2005]. A variable proportion, ranging from 17 to 50%, of ID is attributable to genetic causes [Moeschler and Shevell 2006; Kaufman, Ayub and Vincent 2010]. The etiologic investigation of ID has been commonly carried out in selected samples [Butler et al, 1993; Félix et al, 1998; Santos et al 2000], rather than in population-based studies [see El-Hazmi 2002; Lundvall 2012 for exceptions]. Differences in sampling procedures may explain some of the differences in the proportion of cases due to genetic disorders. The aims of this study were to investigate the prevalence of ID in a population that has been prospectively followed since birth, considering that part of this population could be affected by some kind of ID and that part of this affected population could present genetic disorders. Evaluate the etiology and the associated factors related to ID in order to distinguish between genetic factors and factors linked to life style, birth conditions and socioeconomic status. At 7 years of age, children who presented with a developmental delay or suspected developmental delay by 2 and 4 years of age were evaluated by a clinical geneticist as part of an investigation for ID. The definition of ID was based on recommendations from the American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD) [Salvador-Carulla L et al, 2011] and the classification was based on ICD-10- WHO [WHO 1996].

Materials and Methods

This study is nested in the 2004 Birth Cohort of Pelotas, Brazil. Pelotas is a Southern Brazilian

city that presents a subtropical and humid climate, a population around 327.000 inhabitants, and an economy based on commerce and farming [IBGE]. In 2004, all newborns were identified and their mothers were invited to be interviewed by specially trained interviewers who daily visited all five hospitals of the city. Liveborn infants whose family lived in the urban area of the city were included in the study and their mothers were interviewed within 24h after delivery. Were eligible to participate in the cohort all newborns with at least 500g or 20 weeks of gestational age. The face-to-face interview was structured, pre-coded, and included detailed information about socioeconomic status, lifestyle, gestational history, and birth conditions. Maternal records were checked. The infant's weight, length, head, chest and abdominal circumference were measured. For the assessment of gestational age was used Dubowitz method [Dubowitz, 1970], the date of last menstrual period noted the pregnancy card or reported by the mother (in that order of priority) and ultrasonography performed before 20 weeks of gestation. Non hospital deliveries (n=20) were included since most mothers seek a maternity ward soon after delivery [Barros et al 2006; Barros 2010]. In 2004, 4558 children were born in the city, including rural and urban area and fetal deaths. Were eligible 4263 live births from the urban area, 32 refused participate or were lost and 4231 were included in the perinatal study. A total of 4231 children were successfully recruited. Follow-up evaluations were scheduled at 3, 12, and 24 months of age and at 4 years (see Figure 1). At each visit the mothers were interviewed and the children were examined, including an assessment of child development [Barros et al, 2006] .

Development assesment :

24 months: the screening version of Battelle Developmental Inventory (BDI) was administered. The BDI includes 7 domains: personal, social, adaptive, fine and gross motor, communication and cognitive [Newborg J 1988]. The BDI was translated to Portuguese from the Spanish version, followed by pretesting and revision to ensure cultural relevance. The interviewers were trained by a pediatrician

specialized in child development (R.H).

4 years of age:

- Child Behavior Checklist (CBCL), which had been validated in a Portuguese culture [Achenbach 1991; Bordin, Mari e Caeiro, 1995].
- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), an abbreviated version, including the Arithmetic, Block Design-Picture, Pictures Completion, and Similarities [Kaufman, 1972; Wechsler/Paidós 1983]. Mothers were evaluated concerning depression and general health. The assessments were conducted at home.

Risk of ID

We identified children at risk of ID using the following criteria:

- BDI screening test for developmental problems < -1 SD at 2 years of age.
- WPPSI estimated IQ < 70 at 4 years of age
- One or more the following problems noted by interviewer during the 4-year visit: communication difficulty (comprehension/language); aggressive behavior/ no interaction with interviewer; inability to complete WPPSI test.

Children who met at least two of the criteria were invited to participate in a genetic evaluation at the Research Clinic when they were between 7 and 8 years of age. Parents or legal guardians signed informed consent for the collection of biological material and photographic records, and the child's cohort number was used as identification on all tests.

The genetic evaluation was conducted in a child-friendly behavior by a clinical geneticist and included an interview, pedigree of at least three generations and physical and dysmorphological examination (figure 2), including measures of height, weight, cephalic circumference and other measure plotting them in their percentiles. The adaptive behavior was assessed trough maternal

information and child observation. The mother answered questions based on Vineland-II Scale [Sparrow, Cichetti, Balla 2005] concerning communication, daily living and social skills areas. The child was observed, respecting limitations like vision impairments, through activities showed in table 1. According to the diagnostic hypothesis, blood and / or urine samples were collected for some of the following tests:

- Chromosome analysis

Metaphase chromosome preparations were obtained from PHA stimulated lymphocyte cultures from the patients according to standard procedures. Chromosome analyses were carried out on basis of GTG banding at a 500-600 band level. A minimum of twenty metaphases from each case were examined.

- Fluorescent *in Situ* Hybridization (FISH)

Fluorescence in situ Hybridization (FISH) experiments were carried out by standard techniques in four cases with clinical suspicion of a specific chromosomal microdeletion using commercially available locus-specific probes (Cytocell[®]– Cambridge) for the following regions: 5q35 (*NSD1*); 7q11.2(*ELN/LIMK1/D7S613* and 15q11-q13(*SNRPN*), respectively. Hybridizations were analyzed with Zeiss Axioplan epifluorescence microscope. Subsequent analyses were performed by image acquisition using a CCD camera and digital image analysis. At least 30 cells were analyzed per hybridization. We considered a chromosome region normal when the FISH signal from the corresponding probe was present on both homologue chromosomes.

- Array comparative genomic hybridization (Array-CGH)

Array-CGH whole-genome analysis using customized Agilent 60-mer oligonucleotide-based microarrays with a theoretical resolution of 40 kb (8X60K, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) was applied in each of the patients. Labeling and hybridization were performed following the protocols

provided by Agilent, 2011. The arrays were analyzed through the microarray scanner (G2600D) and the Feature Extraction software (v9.5.1) (both from Agilent Technologies). Image analyses were done using Agilent Genomic Workbench Lite Edition 6.5.0.18 with the statistical algorithm ADM-2, sensitivity threshold 6.0. Map position was based on the UCSC Genome Browser, Feb. 2009, gh19 (NCBI Build GRCH37-reference sequence).

- Polymerase Chain Reaction (PCR) for X Fragile screening according to O'Connell et al., 2002 that amplifies the region containing the CGG repeats plus 222bp of flanking sequence. Amplicons were checked by agarose mini-gel detection followed by ethidium bromide staining.
- If the results show a negative reaction (no amplification), we used a second strategy which consists of a multiplex PCR (two pairs of primers) that amplifies the region containing the CGG repeats (FRAXA allele) and the region containing the GCC repeat (FRAXE allele), used as an internal control, according to the protocol described by Wang et al., 1995.
- Screening for Inborn Errors of Metabolism
- Gas chromatography for organic acids in a random morning sample (10-20 ml).
- Amino acids High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

The molecular examination for fragile X syndrome was performed in all males who had any of the following clinical features: prominent ears, elongated face, poor eye contact, hyperextensibility or macroorchidism [Jones KL 2006]. Considering that part of this characteristics could not be present at 7-8 years of age, the test was performed also for males with nonspecific ID after the first clinical and laboratory evaluation, i.e, males who performed clinical examination and karyotype and persist with unexplained ID. The molecular cytogenetic investigation was carried out in suspected cases of classic microdeletion syndromes or when GTG karyotype was normal, but we could not exclude structural

chromosomal disorders as one of the diagnoses. Screening for Inborn Errors of Metabolism was requested in suspected cases as recommended [García-Cazorla 2006]. On suspicion of affected relatives, they were called for evaluation and signed a written informed consent to enroll in the study.

Children with genetic disorders were followed up after laboratory confirmation, for genetic counseling, guidelines and referral to other specialists. Inconclusive cases were discussed with another clinical geneticist with extensive experience in clinical genetics (TF) and returned for another clinical evaluation and, orientation and referral to other specialists when it was indicated. It was performed three or more visits for each child.

At the 6-year assessment of the 2004 Cohort, the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC – III) [Wechsler D 1991] was administered, using the same sub-tests administered at 4 years of age (Arithmetic, Block Design-Picture, Pictures Completion, and Similarities [Wechsler/Paidós 1983]. Children with Down syndrome and children with significant comprehension, vision or motor impairments were excluded from WISC evaluation but not from the genetic evaluation. The study was approved by the NOTE ETHICS COMMITTEE and all participants signed an informed consent.

In the present manuscript, we describe the distribution of the studied population according to antenatal and birth conditions, mother's life style, family history of genetic disorders, maternal age at delivery and presence of co-morbidities. This analysis was carried out using *Stata* 13.0.

Results

Of the 214/4231 children identified to be at risk for ID by age 4 years-old, 195 participated in a genetic evaluation at ages 7-8. There were 3 refusals and 16 children lost to follow-up.

The children at risk for ID were classified into 5 groups based on their genetic evaluation: Non biological causes (n = 67); Neonatal sequelae (n = 20); Linked to other diseases like epilepsy, Attention

Deficit Hyperactivity Disorder -ADAH (n = 20); Idiopathic (n = 19) and Genetic (n = 25). There was a group of children (n = 44) who had been identified based on low scores from the BDI only without anyone of the other criteria. These children presented at birth apgar score ≤ 6 , low birthweight or gestacional age < 37 weeks. Despite to present these risk factors they had no dysmorphism, behavior or adaptive problems and their IQ was greater than 70, based on the WPPSI at age 4 years and WISC at age 7 years. They were excluded from our analysis.

We have summarized the children in to two groups: Genetic, children with ID due to genetic disorders and Idiopathic, children with unexplained ID. The genetic group included 25 children (16.6% of the population). Chromosomal disorders were main genetic cause of ID and Down syndrome the most frequent of these causes, equivalent to 1:605 births. Chromosomal disorders were followed by autossomal dominant and multifactorial inheritance disorders (Table 3). Almost 90% of mothers reported having planned their pregnancy, all of them (100%) received prenatal care, and 70% held seven or more visits. Twenty-one percent of the mothers reported having had one or two previous miscarriages and 4% reported a diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, however none of them reported having been treated. Regarding maternal age, four of the seven mothers whose children were born with Down syndrome were 35 years or older at the time of delivery. Heart disease was the most common co-morbidity. Almost half of the children had a diagnosis of their condition at birth and 40% after 4 years old. Table 3 shows the 25 children from genetic group, their subgroups and their performance in the different evaluations. The Autosomal Dominant (AD) disorders were isolated cases, except the family with AD microcephaly. At BDI test, used to screen for developmental delay at 2 years of age, fourteen children had a delay (56%) but at least one child from each group had a normal standard. In WPPSI scale at 4 years, twenty three of the twenty five children had IQ below 70 and two of them up. Regarding the level of ID, this was classified as mild or moderate according to IQ test. At

age 7 all children with genetic disorders who execute the test presented an IQ below 70 but 14 children could not be classified because they did not complete the test (WISC-III) and were excluded. Thirteen of these children were attending a special education school at all levels at the time of this study and 12 attended general education.

The prevalence of Genetic ID at 7 years old was 0.66% considering the children diagnosed during the present study and the number of visits at the last Cohort assessment (3799) before our study. This prevalence corresponds to 16.6% of the sample, the second most frequent cause of ID in this Cohort.

We identified the following disorders: Cornelia de Lange, Noonan, Williams, Moebius, X-Fragile, Down syndromes, Tuberous Sclerosis, Autosomal Dominant Microcephaly (proband, mother and two siblings), Schizencephaly, Porencephalic cyst, Myelomeningocele and microdeletions. Most of them were diagnosed clinically. Likewise, the two cases of Noonan syndrome although GTG karyotype has been requested for both of them to exclude other syndromes related to ID, short stature and dysmorphic features. The child identified as affected by Williams syndrome fulfilled the clinical criteria and GTG karyotype was normal. FISH to microdeletion at 7q11.23 confirmed the diagnosis. The patient with Fragile X syndrome followed, as the chart previously presented clinical criteria that led to the diagnosis and thus the molecular confirmation was proceeded. Children presenting micro-arrays were extensively investigated. The first of them (Del14q32.31-q32.33) had been accompanying outpatients clinic from two years of age and was characterized by global hypotonia, developmental delay and some dysmorphic features. Had already been done GTG karyotype, which was normal, electromyogram and muscle enzymes. At school enrollment was evident the learning difficulty and default behavior such as irritability and restlessness appeared. The second case (Del2q22.3-q23.1) was clinically suspected as the other one and calls attention the similarity between the proband and her mother suggesting a structural chromosomal alteration. The other two cases presenting an abnormal aCGH: 3q29gain and

22q11.23 gain. Both presents positive family history for ID and behavior problems without dysmorphisms. One of them presents (3q29 gain) presents seizures also. They made the routine clinical and laboratory evaluation and PCR for Fragile-X syndrome previously, as they are males.

Another group of 19 children (12.6%) were classified as having Idiopathic ID i.e, even after clinical and extensive laboratory investigation, we were unable to clearly define the diagnosis. Table 4 shows these children with idiopathic ID their clinical characteristics and their performance on screening development and intelligence tests. Children of the first three groups of table (n = 15) performed GTG karyotyping, aCGH and PCR for Fragile X when males. In the group with ID associated to overweight was performed karyotyping, aCGH and FISH for Prader-Willi syndrome in different steps of evaluation. In case associated with myopathy muscle enzymes were tested and SMN deletion.

There was no diagnosed case of congenital hypothyroidism or inborn error of metabolism although they have been ordered TSH and Screening for metabolic diseases for children who, whether or not suspected ID had not made newborn screening.

There were no consanguineous marriages registered.

Concerning to alcohol intake during pregnancy, three mothers of this sample reported alcohol intake in that period but these children were not evaluated because they could not be localized after several attempts and were considered losses.

Discussion

The prevalence of ID is highly variable depending on their level, the country studied, the age of the subjects and the method used [Kaufman L, Ayub M, Vincent JB, 2010]. In high-income countries the prevalence is usually lower than in low and middle income countries. However, the most of the studies in these countries are based in administrative data used standardized diagnostic systems which

can exclude mild cases with a good functioning level, specially when school based since these cases are classified as “learning disorders” [Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers C, Dua T, Saxena S, 2011]. Some multi country studies [Stein Z, Belmont L, Durkin M, 1987] founded a higher prevalence in low and middle income countries, using Ten Question (TQ) instrument which is not specific for intellectual disabilities and do not include functioning level. On the other hand, in these countries there are some important factors that contribute to a higher prevalence like: birth related infections and injuries due to poor maternal and child health facilities, intrauterine growth retardation and, specifically concerning on genetic causes, a proportionately higher number of births with hereditary illnesses due to lack of adequate prenatal screening methods [Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers C, Dua T, Saxena S, 2011]. In this study, we focused on prevalence of genetic causes. It is noteworthy that the prevalence found in this cohort provides a real estimate since it was not obtained from selected populations, such as in places of care for people with disabilities but from a population-based study.

The higher percentage of affected males, reported in this study, is widely reported in the literature due to the large number of mutations in genes located on the X chromosome, responsible for syndromic and non-syndromic ID [Guillén -Navarro 2006; Ropers HH, Hamel BCJ 2005].

Concerning the genetic causes of ID in this sample, Down syndrome represented the majority of chromosomal disorders as reported in other Brazilian studies [Félix 1998; Santos et al 2000] and a number slightly higher than reported in the literature [Sherman SL 2007; Shin M 2009] however Down syndrome is still the most common genetic cause of ID [Sherman SL, 2007; McDermott, 2007]. Chromosomal abnormalities in general are responsible for approximately 40% of severe cases of ID and 10% of mild cases. Likewise, the frequency of neural tube defects (NTDs) was within what is described in the literature, considering one for every thousand live births [Grilo E and R Mello da Silva 2003; McDermott, 2007], although higher rates have been reported in Brazil [Aguiar M, 2003].

Otherwise, children presenting NTD, as other birth defects, have an increased risk for ID, as previously described [Jelliffe-Pawlowiski LL, Shaw GM, Nelson V, Harris JA, 2003]. Concerning the techniques performed by laboratory investigation the GTG karyotype is the standard method for the investigation [Clarkson B, 2002] of chromosomal abnormalities. Recently, the use of array based genomic comparative hybridization (aCGH) is indicated for detect structural chromosome abnormalities between 3 and 5 Mb, considered very small and which are not diagnosed by conventional cytogenetic technique, the GTG karyotype. Using Array-CGH the genomic DNA of a patient and its control are co-hybridized, determining gains and losses of certain chromosome segments [Shaw-Smith C et al 2004] as demonstrated in our study by four cases. Although both changes were described as uncertain we considered putting them on the table, because the other causes have been ruled out.

In cases of suspected classic microdeletion syndromes our first choice was FISH method (Fluorescent *in situ* Hybridization) and, when the diagnosed remained undefined, aCGH was performed. The literature suggests this technique as an important research tool when others like GTG banding and FISH were normal possibly increasing the chances of diagnosis [Schoumans J 2005; Stankiewicz and Beaudet 2007; Manolakos E 2010]. All children with cytogenetic disorders, besides a previous suspicion of their diagnosis by their clinicians had never performed laboratory investigation since the tests are not routinely offered by the Public Health System in the City. This study allowed therefore the diagnosis and genetic counseling for the most of the children identified as presenting risk for ID in this Cohort, investigation for families when it was necessary and orientation and future follow-up for the idiopathic children. Moreover they were referred to other specialists like occupational therapist, ophthalmologist and otorhinolaryngologist. Concerning to the idiopathic group, it is known despite all the technical advances in neurological area, as in metabolic, cytogenetic and molecular tests around 30% of severe ID and 70% of mild ID persists without a definitive diagnosis [González G et al, 2013]

but we suggest this group continues to be followed which may allow further investigations considering to seek an etiology could have practical clinical implications like to promote genetic counseling, pregnancy planned and a target medical evaluation and, in some cases, vigilance and anticipatory guidance [McDermott et al, 2007; van Karnebeek et al, 2005; Daily, Ardinger and Holmes, 2000]. In relation to the age of the diagnosis, children with a clinical diagnosis or suspicion from birth to two years, presented classical features, most of them presented Down syndrome. The other group had a diagnosis suspicion after four years or during this study. We have to consider for some genetic syndromes the phenotype could evolve slowly [Daily, Ardinger and Holmes, 2000] and for others, subtle neurological anomalies and psychiatric disorders tend to be less apparent due to cognitive impairment [Kaufman L, Ayub M, Vincent JB, 2010] leading to a later diagnosis. Besides this, new syndromes are constantly being reported [Daily, Ardinger and Holmes, 2000] reinforcing the needs for systematic follow up [Battaglia A and Carey J, 2003].

With respect to IQ, there was a considerable decrease between 4 years and 7 years old. Everyone who completed the trial showed a lower value and one failed to complete. Excluding children with Down syndrome, previously excluded by Cohort Study, others were excluded due to do not present comprehension or skills to execute the test. The same sub-tests were applied at 4 and 7 years age. Although the general rule is the older the child the more stable is IQ, genetics, familial and educational factor can influence the performance and also location of the evaluation [Braaten and Norman 2006]. We should consider some limitations in the present study. One of them is the fact that at 4 years the IQ test was applied at home and at 7 years at research clinic. Another one is that as this study was developed at school age it is possible new cases, main mild ID, appear over the years.

Considering the lack of population based prevalence studies of ID, specially genetic ID, in our country and considering it allowed identify ID and its etiology in this population in

approximately 90% of this sample, using what is recommended by literature as essential tools: a detailed clinical history and physical examination and then, laboratory investigation and also considering to find the etiology bring repercussions to these individuals and their families we concluded this study reach its goals. The study could be a contribution for further studies related to this topic or to plan strategies to early identify ID trying to improve children access to intervention programs and to specialized care.

Acknowledgments

This article is based on data from the study "Pelotas birth cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas. The 2004 birth cohort study is currently supported by the Wellcome Trust Initiative entitled Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change. Previous phases of the study were supported by the World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), the Brazilian Ministry of Health, and the Children's Mission.

The authors acknowledge the valuable contributions of César Gomes Victora, Bernardo Lessa Horta, Isabel Oliveira de Oliveira, Luciana Anselmi, Ana Maria Baptista Menezes, Patricia Alfonso, Roberta Zanini, Mônica Wagner, and Rede BRIM Project/CNPq 402012/2010-0 and Inborn Errors of Metabolism (Redeeim-HCPA-UFRGS).

References:

Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18. 1991 University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, VT, pp 1-288.

Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT. Defeitos de fechamento de tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *Jornal Pediatr (RIO J)* 2003; 79(2):129-34.

Barros AJD; Matijasevich A, Santos IS, Halpern R. Child Development in a birth cohort: effect of child stimulation is stronger in less educated mothers. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 285-294.

Barros AJD, Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Dominguez MR, Timm IK, Matijaevich A, Bertoldi AD, Barros FC. Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Rev Saúde Pub* 2006; 40(3): 402-413.

Battaglia A, Carey J. Diagnostic Evaluation of Developmental Delay/ Mental Retardation: An Overview. *Am Journal Medical Genetics Part C*, 2003 (Semin. Med. Genet.)117C:3-14.

Bordin IAS, Mari JJ, Caeiro MF. Validação da versão brasileira do Child Behavior Checklist (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. *Revista ABP-APAL*, 1995; 17(2): 55-66.

Braaten EB, Norman D. Intelligence (IQ) Testing. *Pediatrics in Review* 2006; 27 (11): 403-408.

Butler MG, Singh DN. Clinical and cytogenetic survey in institutionalized mentally retarded patients with emphasis on the fragile-X syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 1993; 37(2): 131-142.

Censo Populacional 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). www.ibge.gov.br
Page visited in Aug/30th/2013.

Clarkson B, Pavenski K, Dupuis L, Kennedy S, Meyn S, Nezarati MM, Nie G, Weksberg R, Withers S, Quercia N, Teebi AS, Teshima I. Detecting Rearrangements in Children Using Subtelomeric FISH and SKY. *Am J Med Genet* 2002; 107:267-274.

Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cuniffy C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*, 1997 Nov 12; 72(4): 468-477.

Daily DK, Hardinger HH, Holmes GE. Identification and Evaluation of Mental Retardation. *Am Fam Physician*, 2000, Feb 15, 61(4):1059-1067.

de Vries BBA, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LELM, Janssen IM, van Reijmersdal S, Nillesen WM, Huys EHLPG, de Leeuw N, Smeets D, Sistermans EA, Feuth T, van Ravenswaaij-Arts CMA, van Kessel AG, Shoenmakers EFPM, Bruner HG, Veltman JA. Diagnostic Genome Profile on Mental Retardation. *Am J Hum Genet*, 2005; 77:606-616

Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C, 1970. Clinical assessment of gestacional age in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics*, 77(1):1-10.

El-Hazmi M.A.F, Al-Swailem AA, Al-Mosa NA, Al-Jarallah AA. Prevalence of mental retardation among children in Saudi Arabia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2003, 9; 1 / 2:6-11.

Félix TM, Leite JCL, Maluf SW, Coelho JC. A genetic diagnostic survey of 202 mentally retarded institutionalized patients in south of Brazil. *Clinical Genetics* 1998; 54(3): 219-223

García-Carzola A, Pérez-Dueñas B, Marfá-Pineda M, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. Orientación del retraso mental desde las enfermedades neurometabólicas. *Rev Neurología* 2006; 43 (Supl1): S187-S192.

Guillén-Navarro E, Glóver-Lopez G. Causas monogénicas de retraso mental ligado ao X. *Rev Neurología*, 2006;42(Supl1):S45-S49.

Gonzáles G, Raggio V, Boidi M, Tapié A, Roche L. Avances em la identificación etiológica del retraso mental. *Rev Neurol*, 2013; 57 (Supl 1): S75-S83.

Grilo E, Melo da Silva RJ. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer suas prevalências? *Jornal de Pediatr*, 2003 (Rio J); 79(2):105-106.

Jones KL. Smith's: Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas. 6^a ed. 2006, pages:156-159.

Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro-RJ.

Jelliffe-Pawlowiski LL, Shaw GM, Nelson V, Harris JA. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003; 157: 545-550.

Kaufman, AS. A short form of the Weschler Preschool and Primary Scale of intelligence. Journal Consult and Clinical Psychology, 1972; 39 (3): 361-369.

Kaufman L, Ayub M, Vicent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. J Neurodevelop Disord 2010, 2:182-209.

Lundvall M, Rajaei S, Erlandson A, Kyllerman M. Aetiology of severe mental retardation and further genetic analysis by high-resolution micro-array in a population-based series of 6-to-17 year- old children. Acta Paediatrica, 2012;101 (1):85-91.

Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti S-M, Louizou E, Garas A, Kitsos G, Vasileiadis L, Tsouplou P, Eleftheriadis M, Peitsidis P, Orru S, Liehr T, Petersen MB, Thomaidis L. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. Molecular Cytogenetics 2010; 3:22.

Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S, 2011. Prevalence of intellectual disability. A meta-analysis of population-based studies. Research in Developmental Disabilities;

32(2):419-436.

McDermott S, Durkin M, Schupf N, Stein Z. The Epidemiology and Etiology of Mental Retardation. Chapter 1 pages 3-40 In: Jacobson J, Mulick JA and Rojahn J (Eds): Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities, 2007. Springer Press, New York, USA.

Moeschler JB, Shevell M. Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics*, 2006 ;117(6): 2304-2316

Newborg J, Stock JR, Wnek L, Guidabaldi J, Svinicki J. Battelle Developmental Inventory. Itasca, IL: Riverside Publishing, 1988.

O'Connell CD, Atha DH, Jakupciak JP, Amos JA, Richie KL. Standardization of PCR amplification for fragile X trinucleotide repeat measurements. *Clin Genet*, 2002; 61:13-20.

Ropers H H, Hamel BCJ. X-Linked Mental Retardation. *Nature Reviews/ Genetics* 2005;6:46-57.

Salvador-Carrulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, Cooper S, Martinez-Leal R, Bertelli M, Adnams C, Cooray S, Deb S, Akoury-Dirani L, Girimaji SC, Katz G, Kwok H, Luckasson R, Simeonsson R, Walsh C, Munir K, Saxena S, 2011. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for “mental retardation/intellectual disability” in ICD-11. *World Psychiatry*;10:175-180.

Santos CB, Boy RT, Santos JM, Silva MPS, Pimentel MMG. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. *Genetics and Molecular Biology*, 2000; 23(4): 703-707.

Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid B-M, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet* 2005;42:699-705.

Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H, Firth H, Sanlaville D, Winter R, Colleaux L, Bobrow M, Carter NP. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004; 41:241-248.

Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB, 2007. Epidemiology of Down syndrome. *Mental Ret Dev Disabil Res Rev*; 13(3): 221-7.

Shevell M, Anshwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Netzel M e Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-380.

Shin M, Besser LM, Kucick JE, Lu C, Siffel C, Correa A, Congenital Anomalie Multistate Survival Collaborative. *Pediatrics*, 2009; 124(6): 1565-71.

Sparrow SS, Cichetti DV, Balla DA. A revision of the *Vineland Social Maturity Scale* by Edgar A. Doll, 2005.

Stamkiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Current Opinion in Genetics & Development* 2007; 17:1-11.

Stein Z, Belmonte L, Durkin M, 1987. Mild mental retardation and severe mental retardation compared: Experiences in eight less developed countries. *Upsala Journal of Medical Science Supplement* 44, 89-96.

Storniolo LMA, Gimenes PVS, Costa AR, Melo DG. Aconselhaento genético de famílias de pacientes com deficiência intelectual da APAE de São Carlos, São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Colet.*, 2011; Rio de Janeiro 19(3):375-383.

Wechsler D. Test de inteligencia para preescolares (WPPSI). Translated and Adapted by Permission. Copyright 1963, 1967 by the Psychological Corporation. New York, N.Y., USA. All rights reserved /Traducido y adaptado con permiso. Copyrigh 1983 de esta edición en castellano by Editorial Paidós, Defensa 599 - 1er. piso, Buenos Aires.

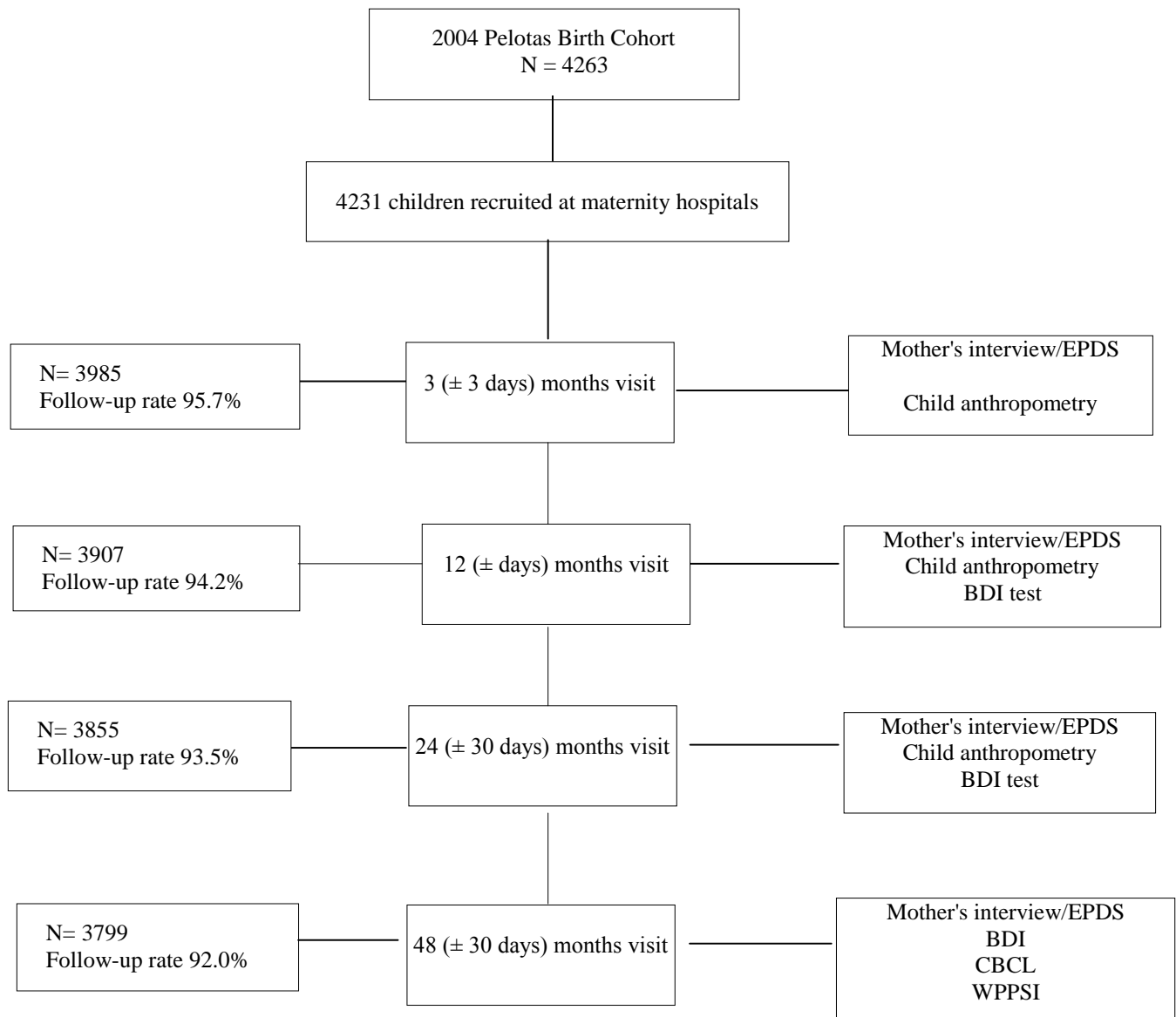
Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. Third Edition. San Antonio, TX: Psychological Corp., Harcourt Brace.

World Health Organization - WHO, 1996. ICD-10 Guide for Mental Retardation. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse Geneva, Switzerland

van Karnebeek CDM, Janswejer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *European Journal of Human Genetics*, 2005; 13: 6-25.

Wang Q, Green E, Bobrow M, Mathew CG. A rapid, non-radioactive screening test for fragile X mutations at the FRAXA and FRAXE loci. *J Med Genet*, 1995; 32:170-173

Figure 1. Flowchart indicating recruitment, visits and main procedures of 2004 Cohort



EPDS= Edinburgh Postnatal Depression Scale; BDI = Battelle Development Inventory; CBCL = Child Behavior Checklist; WPPSI= Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; CPT-II = *Conners' Continuous Performance Test*; DAWBA = Development and Well-Being Assessment for Children and Adolescents.

Figure 2. Flowchart of assessment for ID in 2004 Cohort

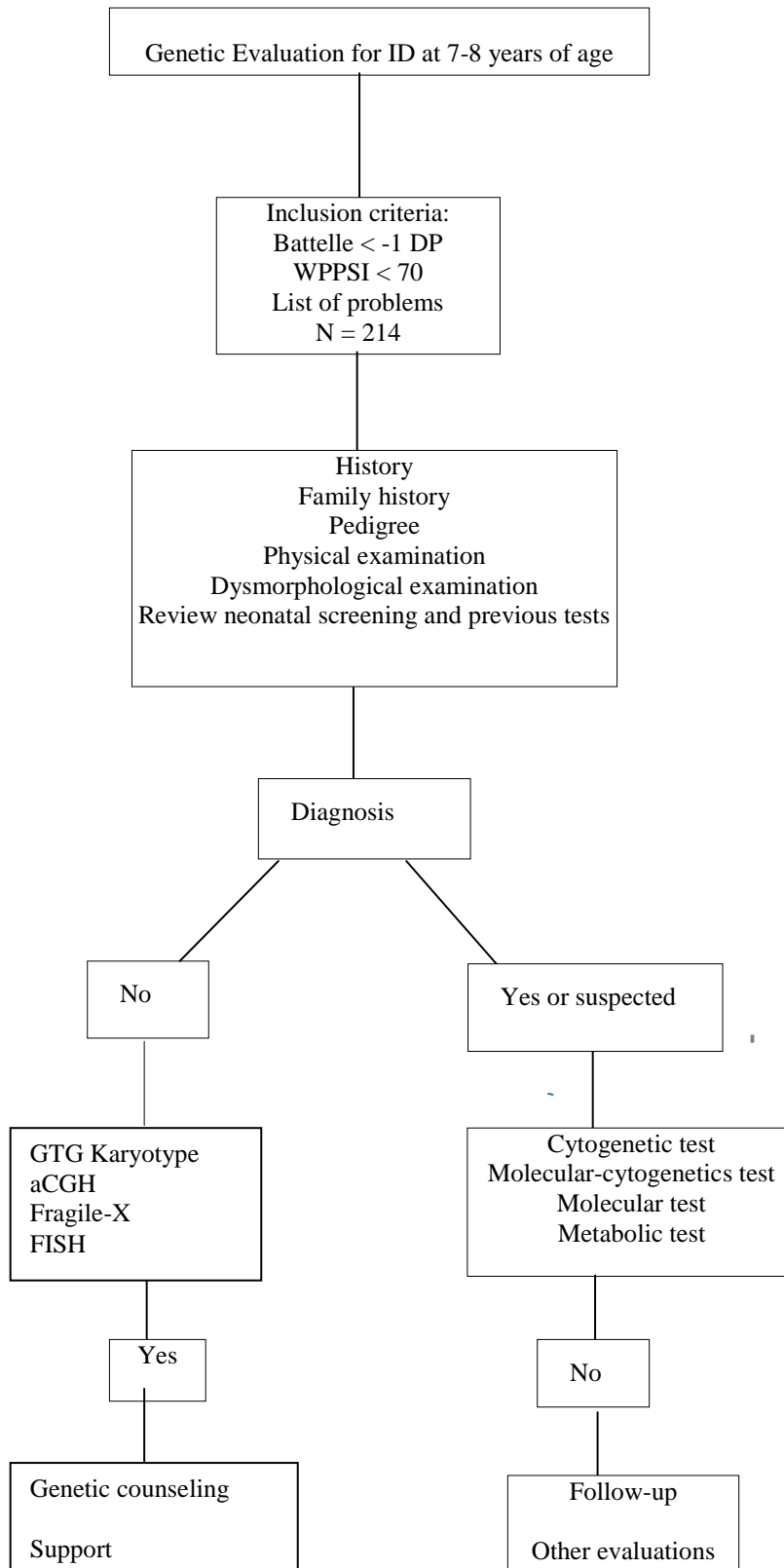


Table 1. Observation of adaptive behavior concerning communication, daily living and social skills.

Child observation		
Recognized:		
<i>Colors</i>		
0 ()	1-2 ()	3 or more ()
<i>Numbers</i>		
0 ()	1-2 ()	3 or more ()
<i>Alphabet letters</i>		
0 ()	2 ()	more than 2 ()
Counted using his/her own fingers or objects		
<i>Drew</i>		
<input type="checkbox"/> Scribbles		
<input type="checkbox"/> a human form (head and body without members)		
<input type="checkbox"/> complete human form		
<input type="checkbox"/> a landscape with several details		
Wrote his/her own name	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Wrote simple words	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Wrote sentences	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Read		
words		
0 ()	1-2 ()	3 or more ()
Sentences (with 3 or more words)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
A simple story (book)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Talked to investigator	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no

Table 2. Characteristics of children with intellectual disability of genetic etiology

	N (%)
Gender	
Male	13 (52.0)
Female	12 (48.0)
Gestational age (weeks)	
< =37	6 (22.7)
37-42	19 (77.3)
Birthweight	
< 2500g	4 (16.6)
2501-3500	19 (75.0)
3501- 4500g	2 (8.3)
Apgar score	
0-6	0 (0.0)
7-10	25 (100)
Familial history	
Yes	4 (16.0)
No	21 (84.0)
Maternal age (years)	
< 19	2 (8.0)
20-30	12 (48.0)
30-35	6 (24.0)
>= 36	5 (20.0)
Medical/surgical problems	
Visual impairment	4 (16.0)
Partial or total deafness	3 (12.0)
Seizures	2 (8.0)
Cardiopathy	7 (28.0)
Mobility difficulties	5 (20.0)
Age at diagnosis	
At birth	12 (48.0)
1 - 2 years	3 (12.0)
>= 4 years	10 (40.0)

Table 3. Performance on BDI test ranging from a normal standard to -2 standard deviation, average IQ according to WPPSI and WISC scales among children with genetic disorders including chromosomal, mendelian and multifactorial inheritance.

Group	n	%	BDI range	WPPSI (SD)	WISC (SD)
Down syndrome	7	28.0	NS/ -2SD	59.6 (2.7)	E
Multifactorial inheritance	6	24.0	NS/ -2SD	64.6 (9.7)	56.7 (5.6)
Autosomal dominant inheritance	6	24.0	NS/-2SD	60.8 (3.7)	47.6 (4.0)
Microdeletion syndromes	5	20.0	NS/ -2SD	64.4 (6.5)	49.3 (7.5)
X-Fragile	1	4.0	NS	60.8 (0.0)	42.0 (0.0)

SD= standard deviation NS= normal standard E= excluded

Table 4. Clinical characteristics of children with intellectual disability of unknown cause and their performance: lower and upper scores on developmental screening test and intelligence tests.

Clinical features	N	%	BDI range	WPPSI	WISC
ID associated to dysmorphism and disturbances on adaptive behavior	7	36.8	NS/-1	57.52/78.47	49/63
ID without dysmorphism and associated to disturbances on adaptive behavior	5	26.4	NS/-1	57.52/85.23	44/54
ID associated to autism	3	15.8	NS/-2SD	57.52/72.19	0/65
ID without dysmorphism and associated to overweight	2	10.5	NS	54.0/57.52	42/76
ID associated to motor delay	2	10.5	-1 / -1,5	81.97/83.6	0/54
Total	19	100			

SD = standard deviation NS = normal standard 0 = Do not execute test

Parte III

9. Considerações finais

Algumas considerações devem ser feitas a respeito deste estudo, a começar por suas limitações.

- o estudo não realizou exames de imagem cerebral, o que é fortemente indicado quando da investigação de DI. Isto não foi possível devido a ausência de financiamento direto, como já explicado, para este estudo. Para minimizar, foi solicitado às famílias que trouxessem tais exames quando os mesmos já haviam sido realizados. Em alguns casos de suspeita de anoxia neonatal, foi também revisado o prontuário hospitalar (sob autorização) para a conclusão do diagnóstico.
- a investigação molecular para Síndrome do X-Frágil, não foi realizada rotineiramente no sexo feminino, exceto em casos de história familiar positiva. Embora alguns autores recomendem, outros argumentam que a probabilidade de ser positivo é muito pequena. Tanto para o sexo feminino, quanto para o masculino, considerou-se que, microcefalia e anomalias múltiplas, excluem tal síndrome.
- em relação ao QI como critério de inclusão e, considerando-se a idade da população em estudo, se pode questionar por que o QI dos 7 anos não foi utilizado como critério, o que se explica pelo fato de que quando este projeto iniciou o trabalho de campo da visita dos 6-7 anos da Coorte 2004 ainda não havia terminado. Estava sendo feita a busca de possíveis perdas e também a aplicação da escala WISC no domicílio, em crianças que não puderam realizá-la na clínica de pesquisa. Além disso, diferentemente dos demais dados obtidos, o cálculo do QI exigia o trabalho de uma equipe e não era inserido instantaneamente no PDA. Tal dado foi obtido após alguns meses.
- por ter sido desenvolvido em idade escolar, é bem possível que casos não tenham sido detectados e o venham a ser mais tarde. Contudo, ainda são poucos os estudos de coorte, principalmente fora do mundo desenvolvido, que avaliaram DD/DI e é justamente este tipo de estudo que, sendo menos suscetível aos vieses de informação e seleção, permite fazer melhores estimativas.

- Dentre os pontos positivos deste estudo, destaca-se a identificação de uma população até então desconhecida, por meio da associação de ferramentas epidemiológicas, aplicadas previamente e capazes de fornecer uma grande base de dados referentes a etapas subsequentes da vida dos indivíduos estudados; clínicas, através da avaliação geral e genética da criança, fazendo uso das técnicas semiológicas tradicionais e, ainda, laboratoriais, quando foi necessária a investigação dos sujeitos.
- Identificação da DI de origem genética, o que ainda não havia sido estudado em tal população.
- Os indivíduos identificados, independentemente de serem acompanhados em serviços de atendimento médico e/ou escolas de educação especial, poderão ser seguidos ao longo de todos os acompanhamentos desta coorte o que poderá trazer informações, por exemplo, a respeito da história natural de tais casos.
- Os dados podem chamar a atenção para a necessidade de programas de intervenção precoce, uma vez que os mesmos são necessários independentemente de haver uma etiologia definida.

Parte IV

10. Anexos

Anexo 1

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - UFPel em colaboração com

Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - UFRGS/SGM-HCPA

Consentimento Informado – Estudo de Coorte- Avaliação Genética

Responsável: Dra. Simone de Menezes Karam

Objetivos: Investigar causas de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e encaminhar para suporte e tratamento.

Procedimentos: Seu filho(a) foi avaliado quando nasceu e depois aos 3 meses, 1 ano e 2 anos. Depois desta última visita, estou convidando a participar de uma avaliação clínica (consulta) por médico pediatra e geneticista que consta de entrevista e exame físico e coleta de sangue e urina para exames de laboratório. Tanto a consulta quanto os exames são totalmente gratuitos. É importante dizermos a Sra (Sr) que nem a consulta e nem os exames são obrigatórios. A Sra. pode não querer participar de nada ou pode participar apenas de uma parte desta avaliação (ex: somente entrevista ou somente exames, por exemplo).

De acordo com a suspeita clínica poderão ser feitos alguns dos seguintes exames:

- cariótipo GTG
- triagem simples ou ampliada para erros inatos do metabolismo
- HPLC de aminoácidos
- Cromatografia Gasosa para ácidos orgânicos
- exame molecular para pesquisa de Síndrome do X-frágil
- estudo mutacional para mitocondriopatias

Riscos e desconforto: A criança poderá ter desconforto durante a coleta de exames, mas é importante lembrar que a coletadora é bem treinada para isso. Ressalto que tal coleta não é obrigatória.

Confidencialidade: Todas as informações prestadas são confidenciais e em todas as etapas deste e dos outros estudos vão ser utilizadas sem identificação. Nome, endereço e telefone poderão ser usados pela responsável pelo estudo e sua auxiliar, apenas para agendar novas entrevistas ou coletas de exames, mas jamais serão repassados a outras pessoas. Em nenhuma hipótese, informações que permitam identificar as pessoas, serão repassadas a terceiros.

Eu,..... (mãe, pai, responsável)

por....., autorizo que meu filho (a) participe deste estudo.

Pelotas, __ / __ / 2011.

Anexo 2

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – UFPel em colaboração

Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente- UFRGS/SGM-HCPA

Autorização para registro fotográfico

Eu gostaria de fotografar seu filho (a), principalmente porque as fotos me ajudariam a estudar o caso dele, se houver necessidade, mas o Sr. (a) pode autorizar ou não.

Entendo que as fotos servirão apenas como documentação científica: para auxiliar na investigação ou para relato do caso em revista médica. Para esse tipo de apresentação ou qualquer outro, sempre restrito ao público médico, jamais seu filho (a) será identificado (a), pois serão usados mecanismos, por exemplo, tarja preta nos olhos, que não permitem identificar a criança. Jamais permitiremos a identificação. As fotos ficarão sob responsabilidade da Dra. Simone de Menezes Karam, responsável pelo estudo e não serão fornecidas a outras pessoas em hipótese alguma.

Eu, (mãe, pai, responsável)
por....., autorizo que meu filho (a) seja fotografado (a).

Pelotas, / / 2011.

*Anexo 3***Centro de Pesquisas Epidemiológicas – UFPel
Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ Serviço de Genética Médica/HCPA
Avaliação Genética**

Número:

Data:

Nome:

Data de nascimento:

Nome do pai:

Nome da mãe:

Origem étnica:

Endereço:

Telefones:

Recados:

Dados pré-natais:

Dados perinatais:

DNPM:

A Sra. observou algum problema no desenvolvimento de filho?

(1) sim (2) não

O pediatra ou o médico do posto de saúde achou que seu filho(a) tinha algum problema de desenvolvimento?

(1) sim (2) não

Se sim: Ele encaminhou a Sra. para algum médico especialista ou pediu algum exame?

(1) sim.....(2) não

O quê o(s) médico(s) disse que seu filha tinha (diagnóstico)?

Dados familiares (heredograma):

Intenções reprodutivas:

Avaliação do comportamento adaptativo

Questões para mãe

- 1) Ele/ela responde quando chamado pelo nome? () sim () não
 2) Reconhece duas ou mais letras do alfabeto? () sim () não
 3) Distingue letras de números? () sim () não
 4) Identifica 10 ou mais letras impressas do alfabeto? () sim () não
 5) Escreve seu próprio nome? () sim () não
 6) Escreve três palavras?
 7) Escreve uma frase simples (4 palavras)? () sim () não
 8) Lê?
 Palavras (3 ou mais)? () sim () não
 Frases (com 3 ou mais palavras cada)? () sim () não
 Uma estória simples? () sim () não
 9) Sabe contar? 1-10 () 1-20 () mais ()
 10) Sabe desenhar? () sim () não
 11) Brinca com outras crianças ou brinca sozinho (a)? () sim () não
 12) Conversa com você ou com outros parentes? () sim () não
 13) Evita olhar diretamente para as pessoas? () sim () não
 14) Veste-se sozinho (a)? () sim () não
 15) Come sozinho (a)? () sim () não
 16) Sabe usar talheres?() sim () não
 17) Toma banho, se seca sozinho (a)? () sim () não
 18) Tem problemas com o sono? Que tipo?.....

Observação da criança

Reconhece
 cores
 0 () 1-2 () 3 ou mais ()
 números
 0 () 1-2 () 3 ou mais ()
 letras do alfabeto
 0 () 2 () mais de 2 ()
 Conta usando seus próprios dedos ou objetos () sim () não
 Desenha
 () rabiscos
 () forma humana (cabeça e corpo sem membros)
 () forma humana completa
 () paisagem com vários detalhes
 escreve seu nome () sim () não
 escreve palavras () sim () não
 escreve frases () sim () não
 Lê
 palavras () 0 1-2 () 3 ou mais ()
 frases (com 3 ou mais palavras) () sim () não
 estórias (livro pequeno) () sim () não
 Fala com o entrevistador () sim () não

Exame físico
Aspecto geral:

Peso: (p)

Altura: (p)

PC: (p)

PT: (p)

DII: (p)

DIE: (p)

DIM: (p)

OD:

OE:

Mãos:

DM:

Envergadura:

Tórax:

AC:

Abdômen:

Genitália:

Mamas:

Pênis:

Testículos:

Pés:

Coluna:

Exames e avaliações já realizados:

Hipóteses diagnósticas

Exames solicitados:

