

**LUIZ FERNANDO LONGUIM PEGORARO**

**COMPARAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE WILLIAMS, SÍNDROME DO  
X-FRÁGIL E SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

**Campinas**

**2011**



---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

COMPARAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE WILLIAMS, SÍNDROME DO  
X-FRÁGIL E SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Luiz Fernando Longuim Pegoraro

Dissertação de mestrado apresentada à  
Comissão de Pós-Graduação da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para obtenção do  
título de Mestre em Ciências, área de  
concentração em Saúde da Criança e do  
Adolescente. Sob orientação do Prof. Dr.  
Paulo Dalgalarondo

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

P349c Pegoraro, Luiz Fernando Longuim, 1984 -  
Comparação do perfil cognitivo de crianças e  
adolescentes com Síndrome de Williams, Síndrome do  
X-Frágil e Síndrome de Prader-Willi. / Luiz Fernando  
Longuim Pegoraro. – Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Paulo Dalgarrondo  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Retardo mental. 2. Síndrome de Williams. 3.  
Síndrome do X-Frágil. 4. Síndrome de Prader-Willi. 5.  
Inteligência. I. Dalgarrondo, Paulo. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Comparison of cognitive profile of children and adolescents with Williams Syndrome, Fragile X Syndrome and Prader-Willi Syndrome

**Palavra-chave em inglês:**

Mental retardation

Williams Syndrome

Fragile X Syndrome

Prader-Willi Syndrome

Intelligence

**Área de Concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Mestre em Ciências

**Banca examinadora:**

Paulo Dalgarrondo [Orientador]

Daniel Fuentes Moreira

Carlos Eduardo Steiner

**Data da defesa:** 22-11-2011

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde da Criança e do Adolescente

---

## Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

---

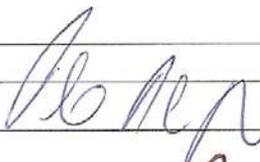
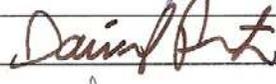
Aluno Luiz Fernando Longuim Pegoraro

---

---

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo**

---

<b>Membros:</b>	
Professor Doutor Paulo Dalgalarondo	
Professor Doutor Daniel Fuentes Moreira	
Professor Doutor Carlos Eduardo Steiner	

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 22/11/2011**

---

***DEDICATÓRIA***

*Para Maria Fernanda Longuim Pegoraro, minha mãe.*

## *AGRADECIMENTOS*

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Dalgalarrodo, minha referência profissional, pelas orientações precisas em todas as etapas desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner, pela gentileza e disponibilidade em me receber no ambulatório de genética Geral do HC da Unicamp.

À Profa. Dra. Antonia Paula Marques de Faria, pelos ensinamentos preciosos em relação à síndrome do X-Frágil.

A toda a equipe dos ambulatórios de Psiquiatria da Criança, Psiquiatria do Adolescente e Genética Geral do HC da Unicamp, pelo suporte a esta pesquisa.

Ao Instituto de Pedagogia Terapêutica Prof. Norberto de Souza Pinto e a Associação Brasileira da Síndrome de Williams pela colaboração imprescindível.

Aos pais, crianças e adolescentes que tornaram possível a realização desta pesquisa.

À Maria Clara Moretto, minha companheira e amiga, pelo amor, paciência e apoio incondicional.

Ao meu pai, Luiz Fernando Pegoraro, por todo o suporte a minha pesquisa e a minha carreira. Obrigado pai.

	<b>PAG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xxv</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xxix</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	33
1.1- Síndrome de Williams.....	39
1.2- Síndrome do X-Frágil.....	49
1.3- Síndrome de Prader-Willi.....	57
1.4- Estudos de Comparação entre a SW, a SXF e a SPW.....	67
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	75
2.1- Objetivo Geral.....	77
2.2- Objetivos Específicos.....	77
<b>3- MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	79
3.1- Desenho.....	81
3.2- Amostra.....	81
3.3- Instrumento.....	83
3.4- Procedimento.....	86
3.5- Forma de Análise dos Resultados.....	89
<b>4- RESULTADOS</b> .....	91
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	111
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	129
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	133
<b>8- ANEXOS</b> .....	151
8.1- Anexo A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	153
8.2- Anexo B Orçamento do Projeto de Pesquisa.....	155
8.3- Anexo C Cronograma de Atividades.....	156

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
CID-10	Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento 10
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DP	Deleção Parental
DP1	Deleção Parental tipo 1
DP2	Deleção Parental tipo 2
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i>
DT	Desenvolvimento Típico
DUM	Dissomia Uniparental Materna
ET	Esclerose Tuberosa
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FISH	<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>
FMR1	<i>Fragile X Mental Retardation 1</i>
HC	Hospital de Clínicas
MC	Mutação Completa
MM	Modularidade da Mente
NF1	Neurofibromatose tipo 1
PM	Pré-mutação
QC	Quebra-Cabeças
QIE	Quociente Intelectual de Execução
QIT	Quociente Intelectual Total
QIV	Quociente Intelectual Verbal
RM	Retardo Mental
SA	Síndrome de Angelman
SAF	Síndrome Alcoólica Fetal
SD	Síndrome de Down
SHH	Síndrome de Hall-Hittner

SPW	Síndrome de Prader-Willi
STA	Síndrome de Tremor-Ataxia
SXFA	Síndrome do X-Frágil e comorbidade do Autismo
SXF	Síndrome do X-Frágil
SW	Síndrome de Williams
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale III</i>
WISC-III	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children III</i>

	<i>PAG.</i>
<b>Tabela 1-</b> Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SW.....	94
<b>Tabela 2-</b> Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SXF.....	94
<b>Tabela 3-</b> Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SPW.....	95
<b>Tabela 4-</b> Análise comparativa das variáveis categóricas e da idade entre as síndromes.....	95
<b>Tabela 5-</b> Frequência de sintomas e diagnósticos psiquiátricos associados aos participantes com SW, SXF e SPW.....	96
<b>Tabela 6-</b> Análise comparativa do QIV, do QIE, do QIT e dos índices fatoriais entre as síndromes.....	97
<b>Tabela 7-</b> Análise comparativa dos subtestes verbais entre as síndromes.....	99
<b>Tabela 8-</b> Análise comparativa dos subtestes de execução entre as síndromes.....	102
<b>Tabela 9-</b> Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SW.....	105
<b>Tabela 10-</b> Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SW.....	106
<b>Tabela 11-</b> Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SW.....	106
<b>Tabela 12-</b> Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SXF.....	107
<b>Tabela 13-</b> Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SXF.....	107

<b>Tabela 14-</b>	Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SXF.....	108
<b>Tabela 15-</b>	Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SPW.....	108
<b>Tabela 16-</b>	Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SPW.....	109
<b>Tabela 17-</b>	Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SPW.....	109

	<i>PAG.</i>
<b>Figura 1-</b> Comparação das médias do QI Verbal, do QI de Execução e do QI Total entre as síndromes.....	97
<b>Figura 2-</b> Comparação do QI Verbal entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	98
<b>Figura 3-</b> Comparação das médias dos subtestes da escala verbal do WISC-III entre as síndromes.....	100
<b>Figura 4-</b> Comparação do subteste verbal Informação entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	100
<b>Figura 5-</b> Comparação do subteste verbal Vocabulário entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	101
<b>Figura 6-</b> Comparação do subteste verbal Compreensão entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	101
<b>Figura 7-</b> Comparação das médias dos subtestes da escala de execução do WISC-III entre as síndromes.....	103
<b>Figura 8-</b> Comparação do subteste de execução Cubos entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	103
<b>Figura 9-</b> Comparação do subteste de execução Armar Objetos entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.....	104

	<i>PAG.</i>
<b>Quadro 1-</b> Critérios Diagnósticos para a SPW Propostos por Holm et al. (1993).....	60
<b>Quadro 2-</b> Critérios Propostos por Gunay-Aygun et al. (2001), de Acordo com a Faixa Etária.....	61
<b>Quadro 3-</b> Principais “pontos fortes” do perfil cognitivo-comportamental entre as três síndromes.....	73
<b>Quadro 4-</b> Principais “pontos fracos” do perfil cognitivo-comportamental entre as três síndromes.....	74

# RESUMO

As síndromes genéticas de Williams (SW), do X-Frágil (SXF) e de Prader-Willi (SPW) apresentam déficit cognitivo geral que varia do grau leve ao moderado. Apesar de compartilharem rebaixamento da inteligência como um todo, prejuízos e potencialidades em habilidades cognitivas específicas dessas síndromes são amplamente descritos na literatura internacional, mas não tão enfaticamente no Brasil. Este estudo teve por objetivo investigar, descrever e comparar o perfil cognitivo de crianças e adolescentes com SW, SXF e SPW. Trinta e quatro crianças e adolescentes de seis a 16 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado para a SW ( $n = 10$ ), a SXF ( $n = 13$ ) e a SPW ( $n = 11$ ), pacientes dos ambulatórios de Psiquiatria da Criança ou Adolescente e/ou Genética Geral II do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp participaram deste estudo. Os sujeitos foram avaliados em suas funções cognitivas por meio da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (WISC-III). Dados sócio-culturais, exames citogenéticos e os sintomas e diagnósticos psiquiátricos associados aos participantes foram coletados nos prontuários médicos e também por meio de entrevistas com os responsáveis por cada criança ou adolescente. O QI total (QIT), o QI verbal (QIV), o QI de execução (QIE) e os escores ponderados de cada subteste da escala WISC-III, assim como os dados pessoais dos sujeitos de pesquisa, foram transpostos para o *software* estatístico SPSS, versão 17 para Windows. Não foram encontradas diferenças significativas em relação à idade, à classe social e ao tipo de escola que cada participante frequenta entre as três síndromes. Por outro lado, houve diferença significativa quanto ao gênero dos participantes ( $p < 0,05$ ). Foram encontradas diferenças significativas em relação ao QIV, aos subtestes verbais Informação, Vocabulário, Compreensão e em relação aos subtestes de execução Cubos e Armar Objetos. O teste *post hoc* de comparações múltiplas de Dunn ( $\alpha = 0,05$ ) apontou um escore significativamente superior nos subtestes de linguagem verbal e no QIV para o grupo com SW e um escore significativamente superior nos subtestes visuo-espaciais para o grupo com SPW. Estes resultados dão suporte à noção do perfil cognitivo específico para estas síndromes genéticas, constituído por “picos e vales” de rendimento, apesar do déficit intelectual geral destas condições, contrariando a concepção do fator *g* em crianças e adolescentes com SW, SXF e SPW.

# ABSTRACT

Genetic syndromes such as Williams (WS), Fragile X (FXS) and Prader-Willi syndrome (PWS) present general cognitive impairment ranging from mild to moderate. Despite sharing a diminishment of intelligence as a whole, strengths and weakness in specific cognitive abilities of each syndrome are well described in international literature, but not so emphatically in Brazil. This study aimed to investigate, describe and compare the cognitive profile of children and adolescents with WS, FXS and PWS. Thirty-four children and adolescents, aged between 6 and 16, of both genders, with a confirmed diagnosis of either WS (n = 10), FXS (n = 13) or PWS (n = 11), from the outpatient clinics of Child and Adolescent Psychiatry or from the General Genetics II clinic, located at the Hospital das Clinicas (HC), participated in this study. The subjects cognitive functions were evaluated using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III). Socio-cultural, cytogenetic tests and associated psychiatric symptoms and diagnoses were collected from the participants medical records and through interviews with those responsible for each child or adolescent. The Full-Scale IQ (FSIQ), Verbal IQ (VIQ), Performance IQ of (PIQ) and the standard scores of each subtest in the WISC-III scale, as well as the personal data of research subjects, were entered in version 17 of the SPSS statistical software for Windows. No significant differences were found between the three syndromes regarding age, social class or the type of school (private or public) each participant attends. On the other hand, there were significant differences in gender of the participants ( $p < 0.05$ ). Significant differences were found with respect to VIQ, and the verbal subtests Information, Vocabulary and Comprehension, and also in relation to the performance subtests Block Design and Object Assembly. The Dunn's multiple comparison test showed a significantly higher score on the verbal subtests and VIQ for the group with WS and a significantly higher score on the visuospatial subtests for the group with PWS. These results support the notion that there are specific cognitive profiles for these genetic syndromes, consisting of "peaks and valleys" in performance, despite the general intellectual deficit of these conditions, contrary to the g factor concept in children and adolescents with WS, FXS and PWS.

# 1 - INTRODUÇÃO

A presente pesquisa se refere às especificidades do perfil cognitivo de crianças e adolescentes com síndrome de Williams (SW), síndrome do X-Frágil (SXF) e síndrome de Prader-Willi (SPW).

A dimensão cognição é um conceito muito amplo que abrange capacidades mentais diversas, como por exemplo, o raciocínio, o pensamento, a memória, a percepção, a atenção, a linguagem, a aprendizagem, a resolução de problemas, a compreensão, a consciência, a velocidade no processamento de informações, o julgamento moral, a criatividade e o desempenho em habilidades específicas (habilidades aritméticas, montar quebra-cabeças, etc.).

O desenvolvimento cognitivo está intimamente relacionado ao crescimento físico e emocional (1) como por exemplo, o desenvolvimento cerebral e a motivação para realizar alguma ação.

As síndromes genéticas de Williams (SW), do X-Frágil (SXF) e de Prader-Willi (SPW) compartilham, quase na totalidade dos casos, o diagnóstico de um transtorno do desenvolvimento da infância que afeta o funcionamento cognitivo de maneira geral: o retardo mental (RM), segundo terminologia da décima edição da Classificação Internacional de Doenças – CID-10 (2).

O retardo mental (RM), conhecido em outros países e idiomas como deficiência intelectual, deficiência do desenvolvimento ou deficiência do aprendizado, antigamente chamado de deficiência mental, debilidade mental, oligofrenia e idiotia, é um dos transtornos do desenvolvimento na infância mais comuns, com prevalência estimada de 1% da população no Reino Unido (3).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, o DSM-IV-TR (4), o RM caracteriza-se por um funcionamento intelectual significativamente inferior à média, sendo identificado antes dos 18 anos de idade, acarretando prejuízos na comunicação, nos auto-cuidados, nas relações interpessoais, na auto-suficiência, no lazer, no trabalho, na saúde e na segurança da pessoa acometida.

O RM pode ser classificado em quatro níveis de gravidade: RM leve, RM moderado, RM grave e RM profundo. Além dos prejuízos variados na adaptação social, esses quadros distintos do RM diferenciam-se principalmente pelo grau de prejuízo no funcionamento intelectual geral (2,4).

O quociente intelectual (QI) é utilizado para mensurar a inteligência geral. Ele é obtido por meio de testes de inteligência padronizados, também conhecidos como testes de QI, como por exemplo, a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, o WISC-III (5).

Um QI de aproximadamente 50 até 70 sugere um funcionamento intelectual típico de um RM leve; de 35 até 50 um RM moderado; de 20 a 35 um RM grave; e abaixo de 20 um RM profundo (2).

As pessoas com a SW possuem um RM leve na maioria dos casos (75%), podendo apresentar variações desde o RM de grau leve até o de grau moderado (6). As pessoas com SPW também apresentam um RM que pode variar do grau leve ao grau moderado (7). Já os indivíduos com SXF podem ter um RM que varia do grau leve ao grave (8).

Apesar do prejuízo significativo na cognição geral nestas três síndromes genéticas, os pesquisadores têm relatado padrões cognitivos distintos que denotam pontos fortes e fracos em certas habilidades cognitivas, contrastando com o prejuízo intelectual como um todo. É o caso, por exemplo, do bom desenvolvimento da linguagem expressiva na SW, apesar do RM associado (6); ou da notável habilidade em certas atividades visuo-espaciais na SPW, como montar quebra-cabeças (9); ou da dificuldade mais acentuada no raciocínio abstrato e na linguagem pragmática na SXF (8).

O contraste de diferentes aspectos cognitivos nestas síndromes genéticas sugere que a cognição humana talvez possa ser compreendida como uma soma de habilidades cognitivas específicas que funcionariam de maneira autônoma, decorrentes de circuitos e áreas cerebrais subjacentes que se especializaram ao longo de nossa evolução. Essa teoria é conhecida como modularidade da mente (MM) (10).

Em 1983, o filósofo e cientista da cognição Jerry Fodor, inspirado pelas idéias de Noam Chomsky (11) sobre o aprendizado universal e inato da linguagem nos seres humanos, propôs a teoria da MM (10), hipótese que influenciou drasticamente os estudos posteriores sobre o funcionamento cognitivo em seres humanos.

Segundo Fodor (10), nossa mente funcionaria por meio de módulos independentes processados por um sistema central. Os módulos seriam componentes inatos distintos que foram desenvolvidos ao longo da evolução do *Homo sapiens*, de acordo com diferentes necessidades adaptativas, sendo especializados em capacidades cognitivas específicas como a linguagem e a percepção espacial.

No mesmo ano que Fodor (10) escreveu seu trabalho sobre a MM, Howard Gardner (12), psicólogo cognitivista de Harvard, introduziu um questionamento importante sobre a existência exclusiva da capacidade intelectual geral nos seres humanos (também chamada de fator *g*, ou simplesmente *g*) conforme postulou Charles Spearman nos primórdios do século XX (13).

Para Gardner (12), ao invés de uma capacidade intelectual geral, haveria sete tipos de inteligências autônomas: as inteligências lingüística, lógico-matemática, musical, espacial, corporal-cinestésica, interpessoal e intrapessoal. A função de cada uma estaria relacionada ao próprio nome, ou seja, a inteligência lógico-matemática representaria a destreza em habilidades matemáticas, a inteligência musical, à habilidade musical, a inteligência lingüística, às habilidades com a língua falada e escrita, sendo que as três últimas inteligências seriam as mais difíceis de intuir somente por sua denominação.

A inteligência corporal-cinestésica refere-se aos movimentos e a coordenação motora excepcionais de dançarinos profissionais ou atletas renomados como Pelé, Michael Jordan e Tiger Woods. A inteligência interpessoal diz respeito ao relacionamento social e a habilidade de desenvolver laços com outras pessoas. Já a inteligência intrapessoal refere-se à capacidade de compreensão de si próprio e daquilo que pensamos e sentimos (12).

A teoria das inteligências múltiplas proposta por Gardner (12) não apresenta, no entanto, suporte de pesquisas empíricas. Uma única pesquisa que investigou a existência dos sete tipos de inteligências de Gardner em 200 adolescentes e adultos verificou que os testes e atividades padronizadas para cada tipo de inteligência demonstraram correlações significativas entre si, dando suporte ao fator *g* em detrimento das inteligências múltiplas (14).

Apesar de Gardner (12) ter definido uma arquitetura da mente, considerando que diferentes partes do cérebro seriam dedicadas aos sete tipos de inteligência, ao contrário de Fodor (10), ele acreditava que o desenvolvimento dessas inteligências era fortemente influenciado pelo contexto cultural do indivíduo.

Assim como Fodor (10), John Tooby e Leda Cosmides (15), dois importantes psicólogos evolucionistas da década de 1990, também acreditavam que a cognição humana consiste em uma série de mecanismos de processamento de informação especializados, que

foram desenvolvidos pelo processo de seleção natural, como consequência de necessidades adaptativas diversas.

Para Tooby e Cosmides (15), a criança, ao nascer, já possui módulos mentais específicos que são destinados a diferentes tarefas, como a aquisição de linguagem, a compreensão de leis espaciais e o reconhecimento de faces. Para os autores, sem estes módulos cognitivos pré-programados, teríamos dificuldades significativas na aprendizagem e na adaptação social.

Inspirado pelas proposições de Darwin (16) sobre a origem das espécies e a seleção natural, e pelas contribuições de Chomsky (11) e Fodor (10), Steven Pinker (17), psicólogo canadense, lingüista e cientista da cognição, descreveu em seu livro “Como a Mente Funciona” três pontos fundamentais sobre a constituição de nossa mente: os conceitos de computação, especialização e evolução da mente.

Para Pinker (17), o cérebro humano processa as informações de maneira equivalente a um *hardware* de um computador. Segundo ele, teríamos armazenado em nosso cérebro uma espécie de *software* mental, no qual padrões de funcionamento cognitivo que foram aprendidos ao longo de nossa evolução e que teriam nos ajudado a sobreviver até os dias atuais estariam presentes para nos auxiliar assim que nascemos.

Da mesma forma que Tooby e Cosmides (15), Pinker (17) acredita que a mente seria composta de subsistemas que foram aprimorados evolutivamente, assim como outros órgãos de nosso corpo, para lidarmos com demandas adaptativas específicas. Estes subsistemas seriam especializados em tarefas e objetivos diversos, como por exemplo, o raciocínio visuo-espacial, a linguagem, a percepção e a expressão das emoções.

Os críticos da teoria da MM e da teoria das inteligências múltiplas de Gardner (12) argumentam que o desempenho em diferentes inteligências ou habilidades cognitivas específicas estão altamente correlacionados (14,18,19), o que confirmaria a existência do fator *g*.

Esta associação entre inteligências ou capacidades cognitivas a que os críticos se referem, poderia ser verificada, por exemplo, em pessoas com inteligência normal ou acima do normal, como o gênio Leonardo da Vinci, que demonstrou ter conhecimentos avançados sobre matemática, física, engenharia, arte e anatomia humana. Esta correlação também

poderia ser encontrada, eventualmente, em pessoas com RM que apresentam dificuldades em diferentes matérias escolares, como português, matemática, história, ciências.

Atualmente, os defensores da inteligência geral têm relacionado o fator *g* ao funcionamento integrado de áreas específicas de nosso cérebro (19). Um estudo de revisão extenso de Jung e Haier (20) sobre as variações individuais em testes cognitivos e os resultados de exames de neuroimagem estrutural e funcional (RMf, PET, ERM, DTI e VBM) postulou uma localização para o fator *g* no cérebro humano, dando origem a teoria da integração Parieto-Frontal.

Segundo esta teoria, as áreas que estariam relacionadas à inteligência geral humana seriam: o córtex dorsolateral pré-frontal inferior e superior, o lobo parietal, o cíngulo anterior e regiões específicas do córtex temporal e do córtex occipital. Estes autores acreditam que as variações na pontuação dos testes cognitivos estão altamente associadas ao funcionamento destas áreas cerebrais (20).

Por outro lado, as especificidades no perfil cognitivo de diferentes síndromes genéticas que cursam com o RM têm despertado a atenção de inúmeros pesquisadores, sobre as possíveis conexões entre a predisposição genética, o desenvolvimento e funcionamento cerebral e a expressão de comportamentos e características cognitivas particulares destas condições (21), reacendendo o debate sobre a MM. Mesmo assim, as pesquisas sobre as capacidades cognitivas diferenciais de cada uma dessas condições são escassas (22).

De maneira geral, acredita-se que a discussão acerca da MM é fundamental para a compreensão da constituição da cognição humana, sendo um assunto recorrente nos estudos sobre o perfil cognitivo de pessoas com a SW, a SXF e a SPW. Além disso, a MM ainda é tema de intensos debates (23), mesmo entre aqueles que defendem sua existência (24).

### **1.1-Síndrome de Williams**

A síndrome de Williams (SW) foi primeiramente descrita em 1961, na Nova Zelândia, pelo cardiologista John Williams e seus colaboradores (25), e, posteriormente, em 1962, pelo Dr. A. J. Beuren e seus colaboradores (26) na Alemanha. Na ocasião, Williams

et al. (25) descreveram quatro crianças com estenose aórtica supra-valvar, características faciais específicas e RM associado.

A SW tem prevalência que varia de 1/25000 (27) a 1/7500 nascimentos (28). Também conhecida como síndrome de Williams-Beuren, trata-se de uma doença genética rara causada por uma deleção hemizigótica em aproximadamente 25 genes, na banda 7q11.23, do cromossomo 7 do pai ou da mãe de pessoas com SW (29).

A SW pode ser identificada por um procedimento citogenético denominado Hibridização *in situ* por Fluorescência (*Fluorescent in situ Hybridization* - FISH) (30). Este procedimento é especialmente útil para confirmar o diagnóstico da SW, já que a ampla variação fenotípica desta síndrome pode dificultar a realização de seu diagnóstico, principalmente no primeiro ano de vida (31).

Atualmente, a SW também pode ser confirmada por outro procedimento citogenético chamado de Hibridização Genômica Comparativa (32). Essa técnica permite detectar duplicações ou pequenas deleções em qualquer parte do genoma, superando até mesmo o teste de FISH para a identificação da deleção (32).

Uma cópia do gene responsável pela produção da elastina (*ELN*) está suprimida em aproximadamente 96% dos indivíduos com SW, prejudicando a elasticidade dos vasos sanguíneos, dos pulmões, dos intestinos e da pele (30).

Pelo estudo da região 7q11.23, por meio do FISH, é possível verificar se o gene *ELN* foi deletado nos pacientes com SW. Ainda que este gene não esteja presente na maioria das pessoas com SW, mesmo quando a sua deleção não é identificada, o diagnóstico da SW pode ser feito pela análise dos sinais clínicos típicos desta condição, e também por outras técnicas moleculares destinadas a verificar outros genes relacionados à SW (33).

Além do gene *ELN*, os genes *LIMK1*, *CYLN2*, *GTF2I* e *GTF2IRD1* também foram relacionados à SW, principalmente às habilidades cognitivas não verbais desta síndrome (34).

O diagnóstico clínico da SW baseia-se principalmente em alterações cardíacas, em características faciais típicas, sobretudo na primeira infância, além de aspectos da cognição, da linguagem e do comportamento específicos à síndrome (33). A SW apresenta ainda anormalidades no desenvolvimento cerebral e hipercalcemia no primeiro ano de vida (35).

As manifestações cardíacas mais comuns na SW são a estenose aórtica supra-valvar e a estenose da artéria pulmonar periférica. A estenose aórtica supra-valvar é uma anomalia congênita rara que provoca o estreitamento da aorta ascendente ou anel fibroso (36).

As características faciais principais, descritas como *élficas* ou *fácies de duende*, incluem a assimetria crânio-facial, a depressão bitemporal, as sobrancelhas amplas, a ponte nasal plana, o nariz curto e arrebitado, o queixo pequeno, o padrão estrelado da íris, o estrabismo, a prega epicântica, as fendas palpebrais pequenas, o filtro longo, a boca larga com lábios cheios e a dentição irregular (37,38).

As pessoas com a SW costumam ter o pescoço longo, os ombros retraídos e a pele pode parecer envelhecida com a perda do tecido subcutâneo. Os cabelos costumam ficar grisalhos prematuramente em adultos (36).

Os transtornos mentais e comportamentais e os aspectos emocionais mais frequentes nas pessoas com SW são a desatenção (39), o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), a ansiedade, o pessimismo e eventualmente o isolamento social (40). Podem apresentar, ainda, um comportamento não adaptado, por conta do baixo QI, da impulsividade, da ansiedade, das preocupações e dos comportamentos obsessivos, além da teimosia (8).

Por outro lado, frequentemente os indivíduos com SW são também descritos como altamente socializáveis, simpáticos e comunicativos (41). Eles apresentam um bom desenvolvimento da linguagem verbal e geralmente desenvolvem boa habilidade musical (42).

Com o intuito de criar um novo sistema de escores para auxiliar o diagnóstico clínico da síndrome de Williams e também para informar quando há a necessidade de se realizar o FISH, Sugayama et al. (31) relacionaram as características clínicas típicas de pacientes com SW com o resultado positivo do teste de FISH.

Sugayama et al. (31) propuseram um sistema de escores de 15 critérios: baixo peso ao nascimento, dificuldades alimentares, obstipação, fácies típico, estenose aórtica supra-valvar, RM, personalidade extremamente amigável, estrabismo, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldade no ganho de peso, outra doença cardíaca congênita que não seja a estenose aórtica supra-valvar, hipertensão arterial, contraturas articulares, hiperacusia e hipoplasia ungueal.

Os primeiros sete critérios deste sistema proposto por Sugayama et al. (31) apresentam maior pontuação e relevância para o diagnóstico da SW, sendo que a presença de todos eles ultrapassaria o ponto de corte de 20 pontos sugerido pelos autores, estabelecendo o diagnóstico da SW, sendo desnecessária a realização do FISH.

Atualmente, a SW tem sido destacada em trabalhos científicos por conta de seu perfil cognitivo peculiar. Na SW há um perfil cognitivo desigual, marcado por um contraste entre o desenvolvimento da linguagem praticamente normal ou próxima do normal, apesar da deficiência intelectual geral, e um déficit importante nas habilidades visuo-espaciais (8,43,44,45,46,47,48).

A especificidade cognitiva da SW também tem motivado pesquisas sobre anormalidades estruturais e funcionais do cérebro destas pessoas, com intuito de relacionar habilidades cognitivas específicas, como a linguagem e as tarefas visuo-espaciais, ao desenvolvimento e funcionamento cerebral.

Em relação à SW foram relatadas anormalidades estruturais no corpo caloso (49), no sulco intraparietal, na amígdala, no giro temporal superior, no córtex cingulado anterior, no córtex da insula, no córtex pré-frontal, na área orbito-frontal (50), no tronco encefálico (51), no cerebelo, no giro fusiforme, no giro cingulado (47), além de anormalidades no córtex parietal e occipital, sendo que estas duas últimas alterações talvez sejam a base para explicar o déficit visuo-espacial na SW (52).

Também foram descritas anormalidades funcionais no córtex orbito-frontal (34), no sulco intraparietal, na amígdala, no hipocampo e no sistema visual dorsal, ou seja, o córtex occipitoparietal, sistema responsável pelo processamento espacial, como a localização de objetos (53).

Com exceção do processamento e do reconhecimento de faces, praticamente preservado na SW (54,55,56), as pessoas com SW apresentam déficits graves na cognição espacial geral, na habilidade de contar, de planejar, de resolver problemas, nas tarefas de percepção e organização espacial (42,43,57,58,59,60,61,62); e na habilidade de copiar figuras geométricas (48). Além disso, as pessoas com SW demonstraram ter uma memória auditiva para palavras superior a memória espacial (63).

Quando comparados às pessoas com síndrome de Down (SD) de mesma idade e sexo, os indivíduos com SW demonstram mais dificuldade em atividades de organização e percepção espacial, como desenhar e montar imagens com cubos de faces coloridas (43).

Na pesquisa de Bellugi et al. (43), as pessoas com SW desenhavam portas e janelas de uma casa como componentes separados desta, ao contrário daquelas com síndrome de Down (SD). Além disso, em uma atividade equivalente ao subteste Cubos da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, o WISC-III (5), as pessoas com SW não conseguiam organizar os cubos coloridos para formar padrões de imagens geométricas (43).

Em um estudo longitudinal que verificou a habilidade de quatro crianças japonesas com SW para copiar figuras geométricas, foi observado que o grupo com SW demonstrou mais dificuldade quanto à representação de figuras tridimensionais ao longo do desenvolvimento em relação aos participantes pareados por idade cronológica e mental (48).

Por outro lado, nessa mesma população, as crianças com SW apresentaram uma melhora na capacidade de copiar figuras dimensionais assim como na reprodução do *kanji* (caracteres da escrita japonesa). Todos os participantes com SW deste estudo apresentaram o QI Verbal (QIV) superior ao QI de Execução (QIE).

O desenvolvimento motor e mental de crianças e adolescentes com SW apresenta-se gravemente atrasado (64). No entanto, há a necessidade de se realizar mais estudos que correlacionem o QI e o desempenho motor, pois o baixo QI pode influenciar a execução motora (64).

Há um atraso no desenvolvimento da linguagem nas crianças com SW, mas, uma vez que ela é adquirida, revela-se uma forte habilidade destes indivíduos (43), principalmente a linguagem expressiva (6).

O bom desenvolvimento e a utilização da prosódia afetiva da fala também foram descritos na SW (65). Entretanto, uma pesquisa brasileira demonstrou que as crianças e adolescentes com SW podem apresentar fala ecológica (39).

Apesar de vários estudos terem enfatizado que as habilidades lingüísticas como o vocabulário e a gramática estariam preservadas e bem desenvolvidas na SW, mesmo com uma deficiência cognitiva geral, pesquisas mais recentes apontam que as habilidades gramaticais estão apenas de acordo com a idade mental avaliada nesses indivíduos (66).

Segundo Carrasco et al. (42) as habilidades lingüísticas e musicais das crianças com SW, ressaltadas pela literatura científica, não se destacaram em seu estudo, o que os fez concluir que esse conceito não reflete as habilidades dos portadores da SW de forma precisa. Acrescentam que o discurso eloqüente dessas crianças deve-se, provavelmente, ao uso da linguagem para o contato social constante, hipótese reforçada por outra pesquisa realizada recentemente (67).

Um estudo que comparou o comportamento de crianças com SW no Japão e nos Estados Unidos demonstrou que os participantes com SW eram mais sociáveis com estranhos do que os participantes do grupo controle, apesar das diferenças educacionais entre esses dois países, destacando essa característica fenotípica da SW (68).

Doyle et al. (69) investigaram a manifestação da hipersociabilidade na SW de acordo com a idade dos sujeitos. Para isso, entrevistaram os pais de crianças com SW, SD e de crianças com o desenvolvimento típico (DT).

As crianças com SW superaram os outros grupos em todos os aspectos da sociabilidade considerados, ou seja, comportamentos sociais gerais, aproximação de familiares, aproximação de pessoas estranhas e emoção social (capacidade de avaliar e comentar as emoções de outras pessoas) (69).

Doyle et al. (69) acreditam que a hipersociabilidade é uma característica distinta da SW, que a diferencia inclusive de crianças com o DT e com RM. Além disso, os autores sugerem que a sociabilidade acentuada de pessoas com SW não pode ser explicada pela deficiência intelectual desta condição, uma vez que as crianças com RM do grupo controle apresentaram resultados significativamente inferiores neste quesito.

Este achado pode ser relevante quando se considera outros transtornos do desenvolvimento, como por exemplo, o autismo infantil, condição em que há um déficit da interação social marcante e um RM como co-morbidade na grande maioria dos casos (4).

Uma pesquisa investigou a linguagem expressiva, componente essencial para a interação social, em adolescentes e adultos com SW (70). Os participantes foram divididos em três grupos: 38 pessoas com SW, 37 com o DT e 36 com RM sem SW.

Os sujeitos da pesquisa foram convidados a descrever uma figura em que havia dois meninos pegando biscoitos em um pote, enquanto a mãe deles lavava louça sem perceber o

que estava acontecendo. Posteriormente, as produções narrativas foram transcritas por profissionais que não tinham conhecimento dos objetivos da pesquisa.

Os autores observaram um padrão diferenciado no uso da linguagem expressiva dos adultos e adolescentes com SW em relação aos grupos controle. As pessoas com SW utilizaram mais conteúdos da fala para inferir estados emocionais, como por exemplo, descrever que a mãe parecia brava na figura. Por outro lado, as pessoas com SW não demonstraram diferenças na prosódia da fala em relação aos outros participantes, ao contrário do que se afirmou em um estudo anterior (65).

Há poucas pesquisas nacionais sobre o perfil cognitivo de pessoas com SW. Dois estudos atuais, do mesmo grupo de pesquisadores, investigaram o perfil comunicativo (71) e a fluência da fala (72) na SW. Eles encontraram déficits de linguagem importantes, contrariando a hipótese da dissociação entre a cognição geral e a linguagem na SW.

No primeiro estudo, Rossi et al. (71) descreveram o perfil comunicativo de 12 indivíduos com SW, com idade entre 6 e 23 anos, comprando-os com outros 12 indivíduos sem problemas de aprendizagem ou de linguagem. Os sujeitos foram filmados em uma situação de conversação com o pesquisador e os conteúdos coletados foram analisados linguisticamente. O grupo com SW apresentou diferenças importantes no uso da linguagem expressiva em relação ao grupo controle, denotando déficits de linguagem tão graves quanto o prejuízo cognitivo geral nesta síndrome.

O grupo com SW demonstrou maior dificuldade no comprimento de regras para manter e respeitar os turnos de uma conversação, dificuldades em introduzir novos temas, bem como manter a conversação. Elas apresentaram também fala ecológica e perseverativa (71). Embora as pessoas com SW tenham facilidade para se engajar em uma situação de interação social, os autores acreditam que os prejuízos da linguagem expressiva podem estar presentes, independente da idade cronológica ou mental.

Em um estudo posterior, Rossi et al. (72) investigaram o perfil da fluência da fala nas mesmas 12 pessoas com SW e em 12 pessoas sem dificuldades de aprendizagem e de linguagem. Os sujeitos foram novamente filmados e o conteúdo da produção narrativa foi analisado segundo os seguintes componentes: número de ocorrência das disfluências comuns (hesitações, interjeições, revisões, palavras não terminadas) e das disfluências

gagas (pausas, bloqueios, duas ou mais repetições de sons e sílabas); velocidade da fala (sílabas ou palavras/ minuto); e as frequências de rupturas da fala.

O grupo com SW teve maior frequência das disfluências de hesitação e repetição de palavras, e maior porcentagem de descontinuidade da fala. Esses déficits na fluência da fala no grupo com SW pode ser explicado, segundo os autores, por um prejuízo no processamento léxico-semântico-sintático da informação verbal nestes sujeitos (72).

Como as pessoas com SW são consideradas surpreendentemente hábeis na interação e na comunicação social, apesar de terem um déficit cognitivo geral significativo, espera-se que elas demonstrem um bom desenvolvimento da teoria da mente, isto é, que sejam capazes de perceber as intenções e os pensamentos das outras pessoas e assim predizer os comportamentos destas em situações cotidianas (73).

No entanto, a literatura tem apontado que o desenvolvimento da teoria da mente na SW é muito variado, podendo estar acima, abaixo ou até de acordo com o desenvolvimento cognitivo destas pessoas (74). Essa controvérsia talvez possa ser explicada pelos métodos utilizados pelos pesquisadores, ou seja, a forma adotada para se avaliar a teoria da mente, o fato de que os pesquisadores não comparam com grupos de crianças com DT e a própria heterogeneidade social e cognitiva da síndrome.

O funcionamento intelectual geral da SW costuma ser baixo, geralmente um QI abaixo de 50 (27), o que caracterizaria um escore para RM de grau moderado segundo a CID-10 (2). Outros autores apontam que o RM de pessoas com a SW varia do grau leve ao grau moderado (6,46). Estima-se que em aproximadamente 75 % dos casos de SW há um déficit cognitivo de grau leve (8).

Em uma revisão de 46 estudos que mediam o QI de crianças e adultos com SW, foi encontrada uma variação da média do QI entre 42 e 68 pontos, e raramente um escore acima de 70 era obtido pelo indivíduo avaliado (38).

Gonçalves et al. (27) estudaram o funcionamento cognitivo e a produção narrativa em uma amostra de 14 sujeitos com SW com idade média de 17 anos, utilizando o WISC-III (75) e a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, o WAIS-III (76). Eles constataram um grau de rebaixamento intelectual moderado na amostra (Média do QI = 47,29).

Em relação às capacidades intelectuais medidas separadamente pelo WISC-III e o WAIS-III, ou seja, o QIV e o QIE, não houve diferença significativa no grupo com SW. Além disso, os participantes em geral tiveram um rendimento baixo nessas medidas, resultados que estão de acordo com pesquisas precedentes (57).

Segundo Gonçalves et al. (27), os sujeitos do estudo tiveram um déficit profundo da produção narrativa, contrariando assim a dissociação entre o funcionamento cognitivo geral e a produção narrativa, característica da SW descrita vastamente na literatura científica.

No entanto, Bellugi et al. (57) encontraram uma dissociação importante entre a linguagem e a cognição geral nos sujeitos com SW quando comparados com controles com SD, pareados por QI e idade. Além disso, muitos estudos com crianças, adolescentes e adultos com SW relataram uma superioridade do escore médio do QIV sobre o escore médio do QIE entre os sujeitos avaliados (47,77,78,79,80,81,82,83), reforçando a hipótese da linguagem como um ponto forte do perfil cognitivo da SW, principalmente quando comparada a cognição geral e em relação às habilidades visuo-espaciais.

Em outro estudo em que se utilizou o WISC-III e o WAIS-III para avaliar o QIV e o QIE, bem como os escores nos subtestes específicos de cada escala, tanto em crianças como em adultos com SW, Howlin et al. (58) encontraram uma diferença significativa entre o QIV e o QIE.

Em dois subtestes da escala verbal, ou seja, no subteste Semelhanças e no subteste Vocabulário, a pontuação obtida foi significativamente superior aos demais subtestes da escala (58), favorecendo a hipótese de um perfil cognitivo constituído por “picos” e “vales” de rendimento na SW (6,43).

Ao investigar a dissociação entre a cognição e a linguagem em uma amostra composta de adolescentes e de adultos com SW (n = 69), em comparação a pessoas com SD e pessoas com DT, Vicari et al. (84) encontraram diferenças significativas no vocabulário receptivo (compreensão de palavras de outro enunciador) e na repetição de sentenças entre o grupo com SW e o grupo com SD (SW > SD) no fim da infância e na adolescência.

Segundo Vicari et al. (84), o grupo com SW destacou-se no desempenho da memória de curto prazo verbal para materiais e apresentou prejuízos consideráveis em

habilidades espaciais de construção, como por exemplo, no subteste Cubos do WISC (Wechsler, 1986) em relação ao grupo com SD e ao grupo com DT.

Sampaio et al. (85) compararam o perfil cognitivo de 17 pacientes com SW com outras 17 pessoas com o DT, aproximados por idade e gênero, com intuito de verificar a hipótese do perfil cognitivo desigual na SW. Os sujeitos com SW não apresentaram uma diferença significativa entre o QIV e o QIE dentro do grupo, mas sim em relação ao grupo controle, que superou os sujeitos com SW em todos os escores mensurados, mesmo nos escores específicos dos subtestes verbais e de execução do WISC-III (5).

Greer et al. (40) também não encontraram uma diferença significativa entre as habilidades verbais e as não verbais quando estudaram 15 sujeitos com SW. Os autores asseveram que em outras pesquisas realizadas com pacientes com SW também não foi possível verificar diferenças significativas em habilidades específicas na SW, apesar do déficit cognitivo geral.

Porter e Coltheart (86) também estudaram a heterogeneidade cognitiva de pessoas com SW. Eles acreditam que os pesquisadores devem ter cuidado ao considerarem um único perfil cognitivo específico a todos os indivíduos com SW, já que nem todos compartilham os déficits nas habilidades espaciais e o desenvolvimento praticamente normal da linguagem.

Os autores afirmam que os pesquisadores se esquecem de revelar as variações individuais de cada pessoa avaliada quando estudam fraquezas e potencialidades da SW, o que poderia mascarar as habilidades específicas de linguagem e as habilidades visuo-espaciais de cada indivíduo.

Segundo Mervis et al. (44) há muitas perguntas a serem respondidas sobre as peculiaridades do perfil cognitivo da SW. A hipótese da dissociação entre a linguagem e a cognição geral nesta síndrome ainda é um tema controvertido entre os pesquisadores (43,71).

Para Bellugi et al. (43), mesmo que a linguagem seja uma forte característica da SW, sobretudo quando é utilizada para a interação social, ainda não foi esclarecido se há realmente uma dissociação entre ela e a inteligência geral, já que as pesquisas apontam para os dois lados.

Como ressalta Rice et al. (87), as pesquisas costumam focar os aspectos cognitivos de uma única síndrome genética ou transtorno do desenvolvimento, não comparando essas condições entre si. Além disso, são poucos os estudos que verificaram as semelhanças e as diferenças no perfil cognitivo entre essas condições (87).

Portanto, o estudo do perfil cognitivo de sujeitos com SW torna-se imprescindível para a compreensão das especificidades desta condição, sobretudo quando comparada a outras síndromes genéticas.

## 1.2 - Síndrome do X-Frágil

A síndrome do X-Frágil (SXF), doença genética também conhecida como síndrome de Martin-Bell, foi primeiramente descrita na Inglaterra, por Martin e Bell (88), quando estudaram uma família com vários homens com RM de herança materna.

Em 1969, Herbert Lubs (89), ao investigar uma família com dois irmãos com RM, descreveu o sítio frágil (marcador X) do cromossomo X. Ele percebeu que na região distal do braço longo do cromossomo X desses irmãos havia uma falha importante.

Lehrke (90) foi um dos primeiros pesquisadores a considerar a influência dos genes localizados no cromossomo X no desenvolvimento intelectual humano. Para ele, uma vez que os genes ligados à inteligência estivessem alterados, eles poderiam causar o RM.

O gene responsável pela SXF, o *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*), localizado no cromossomo X, no locus *Xq27.3*, foi seqüenciado por Verkerk et al. (91). O seqüenciamento genético dos indivíduos afetados indicou que uma porção deste gene estava anormalmente expandida, tendo de 1000 a 2000 novos nucleotídeos. Isto se deve a uma repetição na seqüência de três nucleotídeos: citosina, guanina e guanina (CGG).

Na população geral, a repetição das bases nitrogenadas CGG é considerada normal quando apresenta entre 5 e 50 repetições (92). Os indivíduos não afetados podem apresentar uma variação entre 7 e 60 repetições, enquanto que as variações entre 55 até aproximadamente 200 repetições representam os indivíduos considerados pré-mutacionais (PM) para a SXF (93).

A repetição de mais de 200 bases nitrogenadas é conhecida como mutação plena, mutação total ou mutação completa (em inglês, *full mutation*). As repetições de 45 a 55

bases nitrogenadas podem ou não se expandir em algumas pessoas, quando este gene é transmitido para a geração seguinte. Essa faixa particular de repetições é conhecida como “Zona Intermediária” ou “Zona Cinzenta” (94,95).

Há ainda um padrão misto entre a mutação completa (MC) e a pré-mutação (PM) chamado de mosaïcismo. No mosaïcismo, os indivíduos apresentam um déficit cognitivo mais leve se comparado àqueles com MC (96).

A SXF é a causa mais comum de RM herdado (94,97,98,99,100). Afeta cerca de 1 em cada 1000 nascimentos, tanto homens como mulheres, com um prejuízo intelectual maior nos homens (101).

Outros autores apontam que a SXF ocorreria em 1/4000 nascimentos (102) e afetaria 1/4000 homens e 1/6000 mulheres (103). Geralmente, as mulheres são menos prejudicadas por apresentarem um segundo cromossomo X, o qual pode portar um gene *FMRI* normal (102,104).

O diagnóstico das pessoas com SXF é feito pelo exame de DNA, para identificar a alteração no gene *FMRI*. Este procedimento determina com segurança superior a 99% quem apresenta PM ou MC do gene *FMRI* (94).

As características faciais e corporais descritas na SXF incluem cabeça e orelhas largas e longas, baixa estatura, articulações hiper extensíveis, hipoplasia da cartilagem auricular, queixo proeminente, estrabismo, hipotonia muscular e macroorquia em meninos (97).

As características comportamentais de pessoas com SXF incluem um contato visual pobre, estereotípias motoras, como balançar as mãos (*flapping*), fala e comportamento perseverativos, ecolalia, ansiedade social, hiperatividade e impulsividade (8,97,105). Deficiências na interação social e na comunicação, a ansiedade social, a fuga do contato pelo olhar e as estereotípias motoras lembram o autismo infantil (104).

Inúmeros estudos associaram o autismo e os comportamentos autísticos à SXF, relatando uma variação entre 25% a 45% na prevalência deste transtorno na SXF (8,106). Esses estudos demonstraram que as pessoas com SXF e autismo (SXFA) apresentam déficits cognitivos mais acentuados, além de maiores problemas para se adaptarem socialmente (106,107) e para desenvolverem a linguagem (108).

Em um estudo realizado por Philofsky et al. (107), comparou-se o perfil cognitivo e a linguagem de crianças com autismo, SXF e SXF com autismo (SXFA). Os autores verificaram que a linguagem expressiva e a cognição não verbal em crianças com SXFA estavam mais prejudicadas do que nas crianças apenas com autismo ou somente com SXF.

A linguagem receptiva, por sua vez, mostrou-se como uma potencialidade das crianças com SXF em relação aos outros dois grupos estudados. Os autores acreditam que a identificação das habilidades cognitivas e de linguagem em crianças pequenas com SXF tem implicações importantes nas estratégias de tratamento, educação e até mesmo no diagnóstico da co-morbidade entre a SXF e o autismo (107).

Lewis et al. (109) verificaram que os déficits cognitivos são mais proeminentes em indivíduos com SXFA se comparado aos com SXF e que essas diferenças estão presentes desde a infância até a vida adulta. Acrescentam que os jovens com SXFA são mais prejudicados do que aqueles com SXF em relação ao desenvolvimento da teoria da mente, da linguagem receptiva e dos componentes gramaticais, léxicos e sintáticos, mas não em relação à linguagem expressiva.

Dois estudos recentes avaliaram longitudinalmente a estabilidade do diagnóstico do autismo na SXF (103,106). Na primeira pesquisa, Hatton et al. (106) utilizaram a escala *Childhood Autism Rating Scale – CARS* (110) para avaliar longitudinalmente a presença do diagnóstico de autismo em 116 crianças com SXF. Eles observaram que o escore da escala aumentou lentamente, mas de maneira significativa, ao longo do tempo.

Já Hernandez et al. (103) acompanharam por três anos não só a estabilidade do diagnóstico do autismo, mas também aspectos da cognição e do comportamento social de 56 meninos com SXF com idade média de 13 aproximadamente.

Eles encontraram que o diagnóstico do autismo nas pessoas com SXF permaneceu relativamente estável ao longo do tempo. O comportamento de comunicação adaptativa foi pior no grupo com SXFA se comparado ao grupo com SXF. Além disso, os autores relataram que o QI dos meninos com SXFA permaneceu estável ao longo do tempo, enquanto que o escore do QI não verbal dos meninos com SXF teve um declínio com o tempo (103).

Dissanayake et al. (111) pesquisaram o fenótipo cognitivo de crianças, adolescentes e adultos com autismo idiopático (sem etiologia estabelecida) e crianças, adolescentes e

adultos com SXFA. O grupo com SXFA apresentou um escore significativamente inferior em relação aos participantes com autismo idiopático no QIT, no QIV, no QIE e, com exceção do subteste verbal Compreensão, em todos os outros subtestes verbais e de execução do WISC-IV (112) e WAIS-III (76). Além disso, a diferença entre o perfil cognitivo dos dois grupos foi mais acentuada no QIE e nas habilidades de execução do que no QIV e nas habilidades verbais (111).

Zingerevich et al. (95) mostraram que as crianças com SXFA têm mais probabilidade de apresentar prejuízos nas habilidades motoras do que crianças com SXF, e que o grau de prejuízo cognitivo é um fator de risco maior do que o grau de autismo para influenciar o déficit da habilidade motora nas crianças com SXFA.

Kover e Abbeduto (113) avaliaram a linguagem expressiva de adolescentes do sexo masculino com SXF, SXFA e SD. Os autores observaram que as pessoas com SXFA eram mais difíceis de serem compreendidas que aquelas com SXF. Foram encontradas diferenças significativas entre a SXF em conjunto a SXFA em comparação a SD na loquacidade e na inteligibilidade do discurso.

Os autores não encontraram outras diferenças significativas entre os grupos com SXFA e SXF na loquacidade, na complexidade e diversidade lexical, e nas disfluências da fala, o que os fez concluir que provavelmente não há diferenças qualitativas importantes entre esses dois grupos em relação à linguagem expressiva (113).

Para Estigarribia et al. (114), a SXF está associada a déficits na linguagem expressiva, que se acentua com a presença do autismo como co-morbidade.

Já para Loesch et al. (104), mesmo que haja uma forte evidência de associação da SXF com o autismo, a causa dessa comorbidade ainda não está totalmente esclarecida. Em um estudo realizado pelos autores foi verificado que o déficit cognitivo, especialmente na habilidade verbal, foi o melhor indicador para explicar a co-morbidade entre a SXF e o autismo. Os autores acreditam que estudos futuros que definam o perfil cognitivo específico de pessoas com SXF, sobretudo no que diz respeito à compreensão verbal, podem ajudar a elucidar as causas subjacentes da associação entre a SXF e o autismo.

Além do autismo, há em pessoas com SXF uma alta taxa de co-morbidade para o transtorno de déficit de atenção (TDAH), o RM e os transtornos de aprendizagem (94,115,116).

O RM nas pessoas com SXF pode variar do grau leve ao grau grave (8,92). A maioria dos homens com SXF têm RM. No caso das mulheres, aproximadamente 50% delas apresentam RM. As outras 50% podem manifestar uma inteligência limítrofe ou até dentro da faixa de normalidade (97).

A atenção e as habilidades visuo-espaciais geralmente estão prejudicadas em pessoas com SXF (93), mesmo em mulheres com SXF (98,117,118) mesmo aquelas sem RM (97).

As pessoas com SXF apresentam déficits na abstração, no raciocínio seqüencial, no planejamento e elaboração, na resolução de problemas e criação de estratégias, na integração de informações, no componente pragmático da linguagem, em aritmética, na memória de curto prazo, no processamento visuo-espacial (8,94,119), na memória de trabalho (120) e no desenvolvimento da linguagem, sobretudo nos meninos (121), sendo que este último déficit pode ser influenciado pelo grau de RM, pelos distúrbios do comportamento presentes (122) e pela associação com o autismo (108).

No que diz respeito ao desenvolvimento específico dos componentes da linguagem (Vocabulário, Morfossintaxe e Pragmática), as pessoas com SXF apresentam, ainda que com um atraso em relação às crianças com DT (121), um bom vocabulário receptivo (compreensão das palavras do outro) e vocabulário expressivo (número de palavras diferentes ditas pela criança); um prejuízo no desenvolvimento da morfossintaxe, especialmente nos homens; e um déficit no componente pragmático da linguagem (capacidade de usar a linguagem para a interação social), tanto em homens como em mulheres (108). Além disso, o vocabulário e a morfossintaxe receptiva estão altamente correlacionados a cognição não verbal em pessoas com SXF (108).

Os homens com SXF apresentam déficits em habilidades visuais, abstratas e na memória de curto prazo. Eventualmente, podem apresentar potencialidades nas áreas verbais e quantitativas (123).

As mulheres com SXF, por sua vez, apresentam habilidades cognitivas e QIT superior aos homens (124). Elas podem apresentar déficits em aritmética (125), nas habilidades visuo-espaciais, na atenção, nas habilidades de execução e costumam apresentar uma linguagem praticamente preservada, com exceção da linguagem pragmática (97).

O prejuízo em habilidades visuo-espaciais em contraste com a linguagem praticamente preservada em alguns casos de pessoas com SXF, fez com que alguns autores sugerissem que o déficit na inteligência não verbal na SXF faria parte do perfil cognitivo específico desta síndrome (97).

Bennetto et al. (98) pesquisaram o perfil cognitivo de mulheres adolescentes e mulheres adultas com SXF e MC, com SXF e PM e em mulheres sem SXF, mas que cresceram em famílias com uma ou mais pessoas com SXF.

As mulheres com SXF e MC apresentaram QIT, QIV e QIE significativamente inferior aos outros grupos. Além disso, as mulheres com SXF e MC apresentaram um rendimento significativamente inferior nas funções executivas, nas habilidades espaciais, na memória visual, no subteste Aritmética, e um rendimento superior no subteste Completar Figuras (98), da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos revisada, o WAIS-R (126).

Num segundo momento da pesquisa, Bennetto et al. (98) compararam o perfil cognitivo das mesmas mulheres com SXF e MC com outras mulheres sem SXF, pareadas agora por idade e QIE. Apesar dos autores terem encontrado um perfil cognitivo similar para os dois grupos, as mulheres com SXF apresentaram déficits mais acentuados nas funções executivas.

Fisch (118) também investigou o perfil cognitivo de mulheres com SXF. No entanto, a amostra deste estudo foi composta por crianças e adolescentes com SXF e MC, e SXF e PM. Conforme o que era esperado pelo autor, as mulheres com SXF e PM obtiveram um escore do QIT, do raciocínio matemático, verbal, abstrato-visual e da memória de curto prazo significativamente superior às mulheres com SXF e MC.

Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas entre os escores que envolviam atividades de raciocínio matemático (usualmente prejudicado na SXF) e habilidades verbais dentro dos dois grupos considerados (118), contrariando aquilo que já havia sido reportado por outra pesquisa (125).

Van der Molen et al. (127) estudaram o perfil cognitivo de homens com SXF com uma ampla bateria de testes neuropsicológicos. Os participantes tiveram desempenho cognitivo particularmente fraco em atividades que envolviam o raciocínio abstrato e a memória verbal de curto prazo, e forte naquelas que avaliavam o vocabulário e o reconhecimento perceptivo-visual. Os autores concluíram que o perfil cognitivo na SXF pode

ser desigual e que no caso dos homens com SXF haveria a indicação de um déficit importante no controle executivo.

Hall et al. (102) realizaram um estudo longitudinal com o intuito de verificar as mudanças intelectuais em 145 crianças com SXF em comparação a outras 145 crianças com DT que eram irmãs destas. Eles utilizaram o WISC-III (128) para avaliar a inteligência das crianças em dois momentos distintos.

Hall et al. (102) encontraram, assim como esperavam, que os escores em todos os subtestes foram significativamente menores nas crianças com SXF, sobretudo nos meninos, em relação ao grupo de irmãos nos dois momentos.

Tanto no caso dos meninos com SXF, como para as meninas com SXF, a maior diferença foi percebida nos subtestes Cubos e Aritmética em relação ao grupo controle. Além disso, a diferença no rendimento do teste entre o grupo com SXF e o grupo controle aumentou do primeiro momento para o segundo (102).

Outro resultado relevante descrito pelos autores foi que não houve diferença significativa entre o desenvolvimento intelectual verbal e o desenvolvimento intelectual das habilidades de execução durante o ano em que o grupo com SXF foi estudado (102).

O déficit na memória de trabalho é uma das principais características do perfil cognitivo de pessoas com SXF. Poucos pesquisadores investigaram as especificidades desta habilidade em crianças e adolescentes com SXF (120).

A memória de trabalho é necessária para recuperar informações guardadas quando executamos tarefas diversas (129). O conceito de memória de trabalho apresenta duas diferenças principais em relação ao conceito de memória de curto prazo. A memória de trabalho envolve outros subsistemas ao invés de um modelo unitário; e refere-se ao papel funcional de funções cognitivas importantes, como a aprendizagem, o raciocínio e a compreensão (129).

A memória de trabalho pode ser dividida em três subsistemas: a central de controle executivo, a alça fonológica e a alça visuo-espacial. A central de controle executivo controla informações por meio de operações mentais complexas como planejar, manipular e organizar. Trata-se de uma central regulatória da memória de trabalho. A alça fonológica está relacionada à retenção de informações auditivas da fala e de outros sons do ambiente.

Já a alça visuo-espacial relaciona-se ao armazenamento de curto prazo das informações espaciais e visuais (129).

Cornish et al. (130) estudaram a variação na memória de trabalho em relação à idade de 40 homens com SXF e PM e outros 67 sem o diagnóstico da síndrome, pareados por idade e QIT. Eles consideraram outra variável importante no estudo da SXF: a associação da síndrome de tremor-ataxia (STA) nesses participantes.

A STA acontece em cerca de 20% a 30% dos homens com SXF e acomete a coordenação motora, o equilíbrio corporal e a musculatura, com aumento gradual de tremores e ataxia (131).

Os autores observaram uma maior dificuldade das pessoas com SXF e PM com ou sem sintomas da STA em atividades que demandavam o armazenamento de informação e manipulação ao mesmo tempo (130), tarefas que estão sob responsabilidade do controle executivo da memória de trabalho.

Cornish et al. (130) perceberam que as pessoas com SXF, PM e STA demonstraram um prejuízo maior na alça fonológica e no controle executivo da memória de trabalho. Acrescentam ainda que o declínio do funcionamento da memória de trabalho parece acontecer no início dos 40 anos, de maneira mais acentuada nos homens com SXF, PM e com sintomas da STA.

Em um estudo anterior Cornish et al. (93) observaram que com o passar da idade as pessoas com SXF e PM desenvolvem déficits mais acentuados no controle inibitório (habilidade de inibir comportamentos e respostas competitivas), principalmente nos indivíduos com SXF, PM e STA, sendo talvez um indicador do surgimento da STA na SXF.

Kogan et al. (132) compararam as capacidades cognitivas (dentre as quais a memória de trabalho) em 60 adolescentes divididos em quatro grupos: SXF, SD e mais dois grupos com adolescentes com DT, com idade cronológica e idade mental verbal equivalentes. Os grupos com SXF e SD demonstraram mais dificuldades na atividade de memória de trabalho visuo-espacial.

Baker et al. (120) também investigaram os subsistemas da memória de trabalho propostos por Baddeley (129) em 40 crianças e adolescentes com SXF e outras 40 com DT. Os resultados mostraram que os indivíduos com SXF apresentaram um déficit significativo

na alça fonológica e na alça visuo-espacial em relação o grupo controle. Além disso, no grupo com SXF, a utilização da alça fonológica foi significativamente inferior à alça visuo-espacial.

Assim como tem sido feito com a SW, a especificidade cognitiva de pessoas com SXF têm motivado estudos sobre a estruturação e o funcionamento cerebral, a associação com genes relacionados à SXF e as particularidades cognitivas e comportamentais desta condição.

Em crianças e adolescentes com SXF há anormalidades estruturais (aumento ou redução no tamanho) do núcleo caudado, no vérmis cerebelar posterior, na amígdala, no giro temporal superior (133), nos ventrículos cerebrais laterais, particularmente o IV ventrículo (134), no hipocampo (135), no giro fusiforme e no lobo da ínsula (136).

Também foram relatadas anormalidades funcionais no sulco temporal superior, na ínsula, no giro lingual e no cerebelo durante atividades de estimulação visual com rostos de pessoas (137), além de anormalidades funcionais no córtex pré-frontal ventrolateral, nos gânglios da base, no hipocampo, no córtex temporal, no córtex cingulado anterior e posterior, no giro lingual direito, no giro fusiforme e no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante tarefas de controle inibitório (138). Também foram encontradas anormalidades na ativação do giro frontal inferior e médio, no lobo parietal superior e no giro supramarginal em tarefas que envolviam a memória de trabalho (139).

Nos últimos anos há uma tendência em se estudar a deficiência intelectual nas síndromes genéticas sob um enfoque não mais generalista (como o fator g), mas sim considerando um perfil cognitivo específico para cada condição, destacando seus pontos fortes e fracos, considerando a etiologia de cada síndrome, assim como tem sido feito com a SW, a SXF e a SD (132). Isso pode ser particularmente interessante quando as capacidades cognitivas avaliadas são comparadas entre essas condições.

### **1.3- Síndrome de Prader-Willi**

O primeiro artigo a descrever a Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi publicado por Andrea Prader e colaboradores em 1956 (140). Na ocasião, os pesquisadores relataram

casos de meninos com uma nova síndrome e que apresentavam baixa estatura, obesidade, hipoplasia escrotal, hipotonia e RM.

A SPW é uma doença genética rara, decorrente de alterações no cromossomo 15, no locus *q11-q13* (141). Em 70% dos casos, os pacientes têm uma deleção no cromossomo 15 de origem paterna (DP). Nos outros 25%, a SPW deve-se a uma dissomia uniparental materna (DUM) do cromossomo 15, ou seja, a pessoa herda dois cromossomos íntegros da mãe (normalmente estão inativos), sem os alelos correspondentes do pai. Os 5% restantes, geralmente menos afetados, apresentam microdeleções, translocações ou mutações do tipo *imprinting* nas porções das regiões *15q11-q13* (142).

A SPW afeta tanto meninos como meninas. Trata-se de uma das dez condições mais comuns na genética clínica que provoca obesidade (143). A prevalência estimada da SPW é de 1/12.000-15.000 nascimentos (144). Estudos mais recentes, no entanto, apontam que a prevalência de nascimentos na SPW pode chegar a 1/25.000 (145) ou 1/15.000 a 1/30.000 (146).

O diagnóstico da SPW pode ser feito com segurança pelos testes genéticos de análise de metilação, FISH e da análise de DNA utilizando marcadores de microssatélites (147). A análise de metilação é feita com o DNA genômico da pessoa com SPW. Esta técnica pode detectar os três subtipos específicos da SPW. O FISH pode ser usado para revelar a deleção no cromossomo 15. Já a análise dos microssatélites pode confirmar uma dissomia uniparental materna (DUM) (147).

A SPW é caracterizada por um atraso do desenvolvimento psicomotor (148), hipotonia neonatal, hipogonadismo hipogonatrófico, hiperfagia, obesidade mórbida, traços dismórficos craniofaciais, como olhos amendoados, boca triangular e diminuição do diâmetro biparietal (149,150); além de baixa estatura, hipopigmentação e mãos e pés pequenos (149).

Desde 1993, há um consenso para se realizar o diagnóstico clínico da SPW segundo os critérios propostos por Holm et al. (151). Os autores propuseram critérios clínicos principais, secundários e de suporte para o diagnóstico da SPW (Quadro 1).

Gunay-Aygun et al. (147) sugeriram novos critérios diagnósticos para a SPW, reorganizando os critérios propostos por Holm et al. (151), de acordo com a faixa etária (Quadro 2). Os autores acreditam que dessa forma seria possível realizar uma triagem mais

adequada das pessoas com hipótese diagnóstica de SPW que deveriam realizar o teste genético para confirmar a síndrome.

O fenótipo comportamental de crianças e adolescentes com SPW pode incluir condutas oposicionistas e desafiadoras, dificuldades de socialização, déficit de atenção, acessos de raiva, ansiedade, agressividade, irritabilidade, labilidade emocional, comportamento compulsivo e automutilação da pele (8,115,152).

Na adolescência, os problemas com acessos de raiva, discussões verbais e irritabilidade tendem a aumentar (153). Há também relatos de comportamentos autísticos associados à SPW, como por exemplo, interação social prejudicada, estereotípias e interesses restritos e discursos repetitivos (154).

As pessoas com SPW geralmente apresentam um RM que varia do grau leve ao grau moderado (7,9,155). Elas costumam apresentar prejuízos na linguagem expressiva (156), na escrita (157), em matemática (157,158), problemas de concentração, de aprendizagem, de interação social (159) e frequentemente apresentam um bom desempenho em certas atividades visuo-espaciais, como montar quebra-cabeças (9,160).

Duas pesquisas com 10 anos de diferença avaliaram as habilidades de linguagem de pessoas com SPW. Na primeira delas, Akefeldt et al. (161) estudaram as características de linguagem de 11 pessoas com SPW, desde crianças até adultos, e compararam com outras 11 pessoas com mesma idade, sexo, índice de massa corpórea e QIT. Eles encontraram que a voz, o discurso e outras habilidades funcionais da linguagem estavam mais gravemente prejudicados no grupo com SPW.

Na segunda pesquisa, Van Borsel et al. (156) analisaram a linguagem expressiva de 32 pessoas com SPW, sendo 20 homens e 12 mulheres, desde crianças até adultos. O discurso espontâneo dos participantes foi transcrito e analisado posteriormente. As pessoas com SPW apresentaram déficits importantes na linguagem expressiva, principalmente nos seguintes componentes: morfossintaxe, vocabulário e pragmática. Por outro lado, o bom desenvolvimento do componente fonológico nos sujeitos com SPW destoou de outras características da linguagem

**Quadro 1** Critérios diagnósticos para propostos por Holm et al. (151) para a SPW

<b>Critérios Principais (1 ponto cada)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hipotonia neonatal com sucção fraca, melhorando com a idade</li><li>2. Dificuldade alimentar no primeiro ano de vida, com baixo ganho ponderal e falha no desenvolvimento</li><li>3. Ganho de peso rápido ou excessivo entre 12 meses e seis anos de idade</li><li>4. Face característica: dolicocefalia na infância, estreitamento bifrontal, olhos amendoados, microstomia, comissuras bucais desviadas para baixo (pelo menos três)</li><li>5. Hipogonadismo, incluindo um dos seguintes, dependendo da idade:<ol style="list-style-type: none"><li>a) hipoplasia genital (em meninos, hipoplasia escrotal, criptorquidia, micropênis; em meninas, ausência ou hipoplasia acentuada de pequenos lábios ou clitóris)</li><li>b) atraso ou maturação gonadal incompleta após os 16 anos (em meninos, microrquidia, ausência de pilificação facial e corporal, ausência de modificação no timbre da voz; em meninas, amenorréia ou irregularidade menstrual)</li></ol></li><li>6. Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor antes dos seis anos ou retardo mental leve a moderado em crianças mais velhas</li><li>7. Hiperfagia ou obsessão por alimentos</li><li>8. Deleção 15q11-13 (citogenética &gt; 650 bandas ou FISH) ou outra técnica molecular apropriada, incluindo pesquisa de dissomia uniparental materna</li></ol>
<b>Critérios Secundários (0,5 ponto cada)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Diminuição de movimentos fetais, letargia ou choro fraco no primeiro ano de vida, melhorando com a idade</li><li>2. Problemas comportamentais característicos, birra, mudanças violentas de humor, obsessão-compulsão, tendência a argumentar, opor, manipular, ser possessivo, perseverativo, roubar, mentir (5 ou mais)</li><li>3. Distúrbio ou apnéia do sono</li><li>4. Baixa estatura aos 15 anos de idade</li><li>5. Hipopigmentação de pele e fâneros, em comparação com outros membros da família</li><li>6. Mãos pequenas (&lt;P25) e (ou) pés pequenos (&lt;P10)</li><li>7. Mãos curtas e estreitas com retificação da borda ulnar</li><li>8. Anomalias oculares (esotropia, miopia)</li><li>9. Saliva viscosa ou crostas nos cantos da boca</li><li>10. Defeito na articulação da fala</li><li>11. Beliscar-se</li></ol>

**Quadro 1** Continuação

<b>Critérios de Suporte (sem pontuação)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiar aumentado para dor</li> <li>2. Diminuição do vômito</li> <li>3. Instabilidade térmica no 1º ano ou alteração da sensibilidade térmica em crianças e adultos</li> <li>4. Escoliose ou cifose</li> <li>5. Adrenarca precoce (pêlos axilares ou pubianos antes de oito anos)</li> <li>6. Osteoporose</li> <li>7. Habilidade especial para montar quebra-cabeças</li> <li>8. Estudo neuromuscular normal</li> </ol>

Interpretação: Entre o nascimento e três anos: 5 pontos, dos quais 4 devem ser principais. Após três anos de idade: 8 pontos, dos quais 5 devem ser principais.

**Quadro 2** Critérios propostos por Gunay-Aygun et al. (147), de acordo com a faixa etária

<b>Idade da Avaliação</b>	<b>Características para pedir o teste de DNA</b>
0 a 2 anos	1. Hipotonia com sucção fraca
2 a 6 anos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipotonia e história de sucção fraca</li> <li>2. Atraso global do desenvolvimento</li> </ol>
6 a 12 anos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. História de hipotonia com sucção fraca (hipotonia geralmente persiste)</li> <li>2. Atraso global do desenvolvimento</li> <li>3. Comer excessivo (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade resultante, se não controlada</li> </ol>
13 anos até a idade adulta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Déficit cognitivo; geralmente um retardo mental leve</li> <li>2. Comer excessivo (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade resultante, se não controlada</li> <li>3. Hipogonadismo hipotalâmico e/ou problemas de comportamento típico (incluindo birra e características obsessivo-compulsivas)</li> </ol>

Algumas pessoas com SPW podem ter um QIT entre 65 e 70 (8,143) ou mesmo acima da faixa de corte considerada para o diagnóstico do RM (162). Poucas pessoas com SPW apresentam um RM grave ou profundo (163). Os prejuízos cognitivos na SPW geralmente são notados assim que a criança entra na escola (148).

Pode haver diferenças nos aspectos cognitivos entre os subtipos da SPW. Roof et al. (164) descobriram que os indivíduos com dissomia uniparental materna (DUM) apresentaram um QIV significativamente superior ao subtipo da SPW com deleção de origem paterna (DP). Nos escores do QIE e do QIT não houve diferenças significativas entre os dois subgrupos. Em estudo anterior também não foi encontrada nenhuma diferença significativa na média do QIE e do QIT de pessoas com SPW por DUM e SPW por DP (165).

Curfs et al. (155) estudaram as capacidades cognitivas de 26 adolescentes com SPW. Eles procuraram por pontos fortes e fracos do perfil cognitivo desses pacientes, comparando os escores do QIV, do QIE e dos escores de cada subteste do WISC-III (128).

Quase a metade dos participantes obteve pontuação maior no subteste de execução Cubos, no qual a criança ou adolescente deve representar figuras em duas dimensões utilizando cubos com faces coloridas. Eles encontraram diferenças significativas entre o QIV e o QIE na metade do grupo com SPW, sendo que na maioria deles o escore do QIE foi maior que o QIV, sugerindo que as habilidades visuo-espaciais representam um ponto forte do perfil cognitivo de pessoas com a SPW em detrimento das habilidades de linguagem verbal (155).

Gross-Tsur et al. (157) avaliaram a cognição e o comportamento de 18 crianças e adolescentes com SPW, sendo que 10 participantes eram homens e oito eram mulheres, a maioria com a SPW devido a DP. Os autores verificaram que as médias dos escores do QIT, QIV e QIE estavam dentro da faixa limítrofe (QI entre 70 e 79), o que não é comum na SPW (162).

Apesar de mais da metade dos participantes apresentarem a média do QIE maior que a média do QIV, a média desta última medida superou a primeira. Todos demonstraram ter dificuldades em habilidades matemáticas e na escrita. Os autores perceberam que mesmo com uma inteligência dentro da faixa limítrofe, o desempenho acadêmico, social e comportamental estava prejudicado nos participantes (157).

Dykens (9) investigou a coordenação visual e motora, a organização perceptual e o planejamento espacial (habilidades visuo-espaciais consideradas bem desenvolvidas na SPW em comparação as outras condições com RM associado) em pessoas com SPW, por meio de tarefas de montagem de quebra-cabeças (QC), como por exemplo, o subteste de execução Armar Objetos do WISC-III (128).

A autora comparou primeiramente um grupo de 16 pessoas com SPW e um grupo controle também de 16 pessoas com RM em relação à habilidade específica de resolução de quebra-cabeças (QC).

O grupo com SPW obteve um escore médio 15 vezes maior que o controle na resolução dessas tarefas. Num segundo momento da pesquisa, a autora comparou 21 pessoas com SPW, sendo 10 do primeiro estudo, com outras 21 pessoas com o DT nas mesmas tarefas propostas anteriormente. Novamente o grupo com SPW superou o grupo controle referente à atividade de QC (9).

Em uma pesquisa anterior a de Dykens (9), Cassidy et al. (165) encontraram uma maior frequência de habilidades de montar QC em sujeitos com SPW e DP, mas não em pessoas com SPW e DUM.

Dykens (9) sugere que a habilidade de montar QC seria um ponto forte do perfil cognitivo de pessoas com SPW, destoando do déficit cognitivo geral dessas pessoas, há exemplo do que pode ser observado em relação à linguagem praticamente preservada na SW, apesar do prejuízo cognitivo geral nesta condição.

No entanto, outro estudo que comparou pessoas com SPW a pessoas com DT em atividades de montar QC foi verificado que essa habilidade não representa necessariamente um ponto forte do perfil cognitivo da SPW, que pode apresentar variações dependendo da forma como as atividades de montar QC são avaliadas ou das estratégias adotadas pelas pessoas com SPW (166).

Em um estudo de base populacional, Whittington et al. (167) avaliaram as habilidades cognitivas de crianças e adultos com SPW no Reino Unido e compararam com pessoas com RM de diferentes etiologias. Quando os autores relacionaram o grupo com SPW por DUM, ao grupo com SPW e DP, e o grupo com RM, eles encontraram que as pessoas com SPW e DUM tiveram um desempenho significativamente superior no subteste verbal Vocabulário e significativamente inferior no subteste de execução Códigos nas

diferentes versões das escalas de inteligência de Wechsler para crianças e para adultos (76,128).

O grupo com SPW por DP teve um rendimento similar em quase todos subtestes verbais e de execução em comparação ao grupo com RM. As pessoas com SPW saíram-se pior na habilidade para resolver QC em relação aquelas com RM (167), o que de certa forma contraria aquilo que Dykens (9) e outros estudos têm destacado como um ponto forte do perfil cognitivo da SPW. Os autores acreditam que a habilidade de montar QC bem desenvolvida na SPW pode estar relacionada ao aumento da prática nessas pessoas (167).

Bertella et al. (158) realizaram um estudo com o intuito de verificar as habilidades matemáticas em adolescentes e adultos com a SPW. Eles avaliaram as habilidades matemáticas em 18 pessoas com SPW (9 homens e 9 mulheres), sendo que 13 tinham DP e cinco DUM, contra 10 pessoas com RM. Os autores utilizaram o WAIS e outros testes específicos para a coleta e análise dos dados. Não foram encontradas diferenças significativas entre a média do QIV (68,72) e a média do QIE (70,11) em relação aos participantes com SPW.

De todos os subtestes verbais e de execução do WAIS, somente no subteste Aritmética houve diferença significativa entre os escores dos grupos, sendo que as pessoas com RM tiveram um escore quase duas vezes maior neste subteste em relação aos participantes com SPW (158). Além disso, os autores encontraram déficits importantes na memória de curto prazo.

Eles sugerem que o déficit em habilidades matemáticas talvez seja a característica mais marcante do perfil cognitivo da SPW. Os autores acreditam que outros estudos devem ser realizados comparando esta capacidade da SPW com outras síndromes genéticas (158).

Jauregi et al. (168) também não encontraram uma diferença significativa entre o QIV e o QIE em 16 jovens adultos com SPW. Entretanto, mesmo que a maioria dos participantes tenha apresentado um QIE maior que o QIV, a média do QIV foi maior por conta da variação mais acentuada entre os participantes.

Festen et al. (169) investigaram a cognição e o comportamento em 31 crianças com SPW. Eles consideraram apenas quatro subtestes do WISC (128), Vocabulário, Semelhanças, Cubos e Arranjo de Figuras, sendo dois da escala Verbal e dois da de

Execução. Em todos os subtestes, as crianças com SPW obtiveram pontuação significativamente inferior à população de referência com DT.

Os autores destacaram que 60% das crianças saíram-se melhor nas habilidades verbais em comparação com as de execução, algo que normalmente não é constatado na SPW por outros pesquisadores (169).

Outro resultado que contrariou as pesquisas anteriores sobre o bom desempenho de pessoas com SPW em tarefas visuo-espaciais, como montar QC, diz respeito à média mais baixa no subteste Cubos do WISC em relação aos outros subtestes (169).

Whittington et al. (7) compararam os escores do QIT, QIV e QIE, assim como os escores de cada subteste das escalas do WISC (128) e do WAIS (170) de um grupo de 33 pessoas com SPW contra um grupo de 38 irmãos sem SPW. Os autores procuraram diferenças significativas entre os dois grupos e correlações entre os escores das medidas avaliadas.

Eles dividiram os participantes com SPW em três grupos: pessoas com DUM, com DP do tipo 1 (DP1) e com DP do tipo 2 (DP2). Na DP do tipo 1 (DP1) há uma deleção ligeiramente maior do cromossomo na região *15q11-q13* do que na DP do tipo 2 (7).

O QIT dos participantes com SPW e DP1 foi significativamente inferior ao dos participantes com SPW e DP2. No entanto, não houve diferença significativa quando o QIT dos participantes com deleção foi comparado com os participantes com SPW e DUM. O QIV foi maior no grupo com DUM e o QIE foi maior no grupo com DP2 (7).

Foi encontrada uma correlação fraca ( $r = 0,3$ ) entre o QIT dos sujeitos com SPW e dos irmãos do grupo controle com DT. O grupo com DUM apresentou uma correlação maior do QIT ( $r = 0,5$ ) com seus irmãos do que o grupo com DP ( $r = 0,07$ ). Os autores acreditam que esses resultados apontam para a influência dos genes no cromossomo 15 na determinação do perfil intelectual de pessoas com SPW (7).

Whittington et al. (7) destacaram ainda que o subteste que mais influenciou e talvez pudesse explicar a diferença entre o QIT no grupo de pessoas com SPW com DP em relação a seus irmãos seria o subteste Aritmética.

No caso do grupo com SPW proveniente de uma DUM, o subteste que melhor explicaria a variação encontrada no QIT foi o subteste Arranjo de Figuras, no qual

deveriam organizar uma história lógica por meio de cartões com ilustrações fora de ordem (7).

Butler et al. (171) também estudaram as diferenças fenotípicas entre os subtipos genéticos da SPW: DP1, DP2 e DUM. As pessoas com SPW e DP1 obtiveram um escore maior em relação às pessoas com SPW e DP2, mas sem significância estatística, no QIV e nos subtestes verbais Informação, Vocabulário e Compreensão do WISC-III (128) e do WAIS-R (126). Em comparação às pessoas com SPW e DUM, o grupo de SPW e DP1 obteve um escore significativamente inferior apenas no subteste verbal Informação.

As pessoas com SPW e DP2, por outro lado, obtiveram um escore significativamente superior ao grupo com SPW e DUM no subteste Armar Objetos, no qual deveriam montar QC dentro de um tempo estipulado. Nos subtestes verbais Informação, Vocabulário, Compreensão e no QIV, o grupo com SPW e DP2 apresentou um escore significativamente inferior ao grupo com SPW e DUM, mas não em relação ao grupo com SPW e DP1 (171).

Chen et al. (172) investigaram o desenvolvimento de várias características, dentre as quais a inteligência, em crianças pré-escolares com SPW, com idade entre 15 meses a seis anos. Quando as crianças com SPW foram comparadas com crianças com DT, os autores observaram, conforme o esperado, que os escores do QIV, do QIE e do QIT foram significativamente inferiores ao grupo controle.

No caso específico do grupo com SPW, a média do escore do QIV foi maior do que a média do QIE e o desempenho em atividades que envolviam a linguagem receptiva foi melhor que o desempenho em atividades de linguagem expressiva neste grupo (172).

Copet et al. (173) reuniram uma amostra de 99 pessoas com SPW, sendo 41 mulheres e 58 homens, com média de idade de 24 anos aproximadamente e estudaram detalhadamente o perfil cognitivo deste grupo. Tanto no grupo total, como nos subgrupos de SPW com ou sem DP, as médias do QIT, QIV e QIE ficaram em torno dos 50 pontos, escores que caracterizam um RM de grau leve.

As pessoas do grupo com SPW e DP obtiveram pontuação significativamente superior ao grupo com SPW sem DP no QIE e em três subtestes que compõem esta escala: Arranjo de Figuras, Cubos e Dígitos (todos ligados a habilidades visuo-espaciais). Os

autores não encontraram correlação entre o perfil cognitivo, a idade, o sexo e a massa corporal nos sujeitos pesquisados (173).

As características fenotípicas comportamentais e cognitivas específicas da SPW incentivaram os pesquisadores a relacionarem os mecanismos e as estruturas cerebrais às capacidades cognitivas e ao comportamento de pessoas com SPW.

Poucos estudos de neuroimagem estrutural e funcional foram realizados em pessoas com SPW. Até o momento, foram encontradas anormalidades estruturais nestes sujeitos na hipófise (174), no tecido cerebral do lobo parieto-occipital, na fissura de Sylvius (polimicrogria) ou sulco lateral, no córtex da ínsula (175), no volume do ventrículo lateral, no núcleo denteado do cerebelo (176), no tronco cerebral e no córtex frontal (177), além de uma diminuição da substância cinzenta no córtex órbito-frontal, no núcleo caudado, no giro temporal inferior, no giro pré-central e pós-central, no cerebelo e na área motora suplementar (178).

Foram também encontradas anormalidades funcionais em pessoas com SPW em áreas relacionadas à saciedade, como o hipotálamo, a ínsula, o córtex pré-frontal ventromedial e o núcleo accumbens (179), e em áreas relacionadas à hiperfagia como o córtex pré-frontal medial, o córtex órbito-frontal, a ínsula, o hipocampo e o giro parahipocampal (180).

Segundo Jauregi et al. (168), há poucos estudos neuropsicológicos que centram a atenção em condições genéticas de baixa prevalência como a SPW. Ainda que o desenvolvimento cognitivo da SPW tenha sido investigado por diferentes autores nos últimos anos, os resultados ainda são contraditórios (173), demandando que novas pesquisas sejam realizadas, sobretudo comparando o perfil cognitivo da SPW com outras síndromes genéticas (158).

#### **1.4 – Estudos de Comparação entre a SW, a SXF e a SPW**

Os pesquisadores têm investigado a variação fenotípica da SW, da SPW e da SXF individualmente, destacando principalmente características comportamentais e o desenvolvimento físico, psíquico e cognitivo, sem necessariamente restringir a discussão aos aspectos cognitivos particulares e subjacentes a estas condições.

Partindo de uma perspectiva neuropsicológica, Pulsifer (22) realizou uma revisão sobre o RM e os déficits cognitivos específicos da SPW, da SXF, da SD, da síndrome de Angelman (SA) e da síndrome Alcoólica Fetal (SAF).

Em todas estas condições os autores verificaram déficits cognitivos na atenção, na memória de curto-prazo e no processamento seqüencial de informações, além de anormalidades neuroanatômicas no hipocampo e no cerebelo em todas as síndromes (22).

Os déficits no componente pragmático da linguagem e nas habilidades visuo-espaciais foram mais específicos na SXF. Na SPW e na SD, por outro lado, as habilidades visuo-espaciais mostraram-se como um ponto forte. Os autores crêem que o estudo comparativo entre condições que cursam com RM são importantes para os profissionais que atuam na área clínica (22).

Sarimski (181) comparou o perfil comportamental e cognitivo entre a SW, a SXF e a SPW. O autor verificou que as pessoas com SW estabeleceram um contato maior com estranhos, se engajaram mais em atividades sem uma meta específica, demonstraram mais sensibilidade aos sons (hiperacusia), falaram mais, demonstraram maior preocupação e menor consciência de si próprio e apresentaram mais dificuldades de atenção e sintomas depressivos.

As pessoas com SPW, por outro lado, comiam mais (hiperfagia), apresentaram menor freqüência do olhar anormal (desvio do olhar típico do autismo infantil), apresentaram menor freqüência de comportamentos estereotipados e agressivos, eram mais teimosas, medrosas, timidas, passivas e apresentaram maiores dificuldades na fala (181).

Já as pessoas com SXF, em relação às outras duas síndromes, apresentaram mais dificuldades relacionadas à competência social, ao controle da hiperatividade, do comportamento opositor e agressivo, apresentaram mais estereotipias e contato visual pobre, maior agitação, maior freqüência da ecolalia e da fala perseverativa (181).

Van Lieshout et al. (182) compararam as características da personalidade de pessoas com SW, SXF e SPW. Inesperadamente, não houve diferença significativa na extroversão entre as três síndromes, ao contrário do que se podia esperar, já que na SW há uma busca acentuadamente maior pelo contato social, principalmente em comparação à SXF.

Por outro lado, as pessoas com SW demonstraram maior empatia e interesse pelos outros do que o grupo com SPW. A estabilidade emocional e a abertura a novas idéias e

experiências foram menos observadas nas três síndromes em comparação aos controles de mesma idade e sexo (182).

As pessoas com SXF obtiveram resultados semelhantes aos controles, além de resultados superiores a SW e a SPW na atividade motora (atividade física, coordenação motora, agilidade). As pessoas com SPW demonstraram maior consciência, concentração e persistência na execução de atividades em comparação as duas outras síndromes (182).

Steinhausen et al. (183) investigaram a variação no fenótipo comportamental entre a SXF, a SPW, a SAF e a Esclerose Tuberosa (ET). Tanto a SAF como a SXF apresentaram maior frequência de comportamentos e características anormais, como por exemplo, os comportamentos disruptivos, os comportamentos autísticos, a ansiedade social, a hiperatividade e os problemas de comunicação.

Os achados referentes às pessoas com SPW e ET não foram tão expressivos. Os autores relataram comportamentos obsessivos, comportamentos de fuga social e distúrbios da alimentação no grupo com SPW. Eles acreditam que as variações individuais associadas às síndromes genéticas devem ser mais estudadas (183).

Graham Jr et al. (184) estudaram as características comportamentais e da personalidade de pessoas com síndrome de Hall-Hittner (SHH), também conhecida como síndrome de CHARGE, em comparação a SW, a SPW e a SD. As pessoas com SPW e SHH apresentaram maior frequência de comportamentos de fuga pelo contato social em relação às pessoas com SW e SD. O grupo com SPW apresentou maior frequência de comportamentos agressivos, maior interesse por comida e menor nível de atividade em relação às outras condições. Além disso, as pessoas com SW e SPW buscavam mais a atenção do outro.

Pérez-García et al. (185) também estudaram as características comportamentais de pessoas com SW. Eles correlacionaram aspectos cognitivos, comportamentais e emocionais de 25 meninos e meninas com SW, 27 crianças e adolescentes do sexo masculino com SXF e 24 crianças e adolescentes com RM sem etiologia estabelecida.

Em relação ao grupo com SXF, o grupo com SW apresentou mais frequentemente a depressão, a ansiedade e as queixas somáticas. Entretanto, os dois grupos obtiveram resultados similares quanto aos problemas de atenção. Além disso, o grupo com SW

apresentou menor frequência de comportamentos agressivos em relação às pessoas com RM (185).

Foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre o QIT e a ansiedade, e menos significativa entre o QIT e as queixas de solidão, cansaço, solidão e preocupações gerais no grupo com SW (185).

Di Nuovo e Buono (186) estudaram o perfil comportamental e adaptativo de crianças, adolescentes e adultos com a SD, a SA, a SW, a SXF e a SPW, pareados por idade mental e idade cronológica. A SPW apresentou maior adaptabilidade (capacidade de comunicação, socialização, atividades diárias) além de prejuízos mais acentuados em atividades motoras em relação às outras síndromes, com exceção da SA.

Em relação à SXF, os participantes com SW demonstraram piores habilidades comunicativas e habilidades motoras e de socialização semelhantes (186). Os participantes com SD se destacaram em relação à SA, condição cujos déficits motores, de comunicação e socialização foram mais expressivos.

Di Nuovo & Buono (186) acreditam que o estudo do perfil comportamental entre diferentes síndromes genéticas pode ser relevante para a compreensão da capacidade de adaptação, para o estudo da co-morbidade de transtornos psiquiátricos e do perfil cognitivo específico de cada síndrome.

Outros pesquisadores dedicaram-se quase que exclusivamente às características particulares do perfil cognitivo entre a SW, a SXF e/ou a SPW. Ly e Hodapp (187), por exemplo, verificaram o desempenho em montar QC de crianças com SW e SPW sem diferenças significativas de idade, no QIT, no QIV e no QI não verbal.

O grupo de crianças com SPW completou mais do que o dobro das peças do quebra-cabeça, com ou sem ajuda dos pais, em relação às crianças com SW. Entretanto, os autores descreveram uma variação considerável na habilidade de montar QC entre os participantes de cada grupo, ou seja, mesmo no grupo de SPW há pessoas que tiveram rendimento abaixo do que outras com SW (187).

Os pais das crianças com SPW relataram com maior frequência que seus filhos possuem habilidades para montar QC similares a de crianças com o DT. Já os responsáveis pelas crianças com SW ajudaram mais ativamente seus filhos durante a atividade proposta.

De maneira geral, o comportamento dos pais durante a atividade de montar QC foi influenciado pelo diagnóstico e pelo nível de habilidade do filho (187).

Em outra pesquisa que se comparou as habilidades visuo-espaciais de crianças e adolescentes com SPW, SW e DT foi encontrado que os sujeitos com SPW e SW apresentaram déficits visuo-espaciais semelhantes, especialmente na memória visuo-espacial (188).

Para Foti et al. (188), anormalidades no circuito fronto-parietal retratadas anteriormente em pessoas com SPW podem ser a base do déficit em habilidades visuo-espaciais observado em sua pesquisa.

Fisch et al. (189) encontraram semelhanças no perfil cognitivo de pessoas com SW e SXF. Eles relacionaram as habilidades cognitivas à idade de crianças e adolescentes com SXF, SW e Neurofibromatose tipo 1 (NF1).

Inicialmente, não encontraram diferença significativa no QIT entre as pessoas com SXF e SW, mas sim em relação àquelas com NF1. Tanto os indivíduos com SW como os com SXF apresentaram média do QIT que corresponde ao RM de grau leve. Os autores descobriram uma forte correlação negativa entre o QIT e a idade para os participantes com SW e SXF, ou seja, com o aumento da idade é possível que haja um declínio no QIT dessas pessoas. Além disso, eles descobriram que o aumento da idade foi responsável por 47% da variação do QIT nos indivíduos com SXF e por 43% da variação no QIT nas pessoas com SW (189).

Os três grupos apresentaram déficits em habilidades visuo-espaciais e na memória de curto prazo e um bom desempenho em atividades verbais e de raciocínio quantitativo. Dentro dos grupos com SXF e SW houve diferenças significativas entre as habilidades verbais e as visuo-espaciais, sendo que as habilidades verbais se destacaram em ambos os grupos (189).

Posteriormente, Fisch et al. (190) voltaram a relacionar as habilidades cognitivas à idade de crianças e adolescentes com SXF, SW e NF1. Novamente não houve diferença significativa entre o QIT do grupo com SXF e o grupo SW, mas sim em relação a essas duas condições e a NF1.

Os autores relataram um declínio no QIT ao longo do desenvolvimento para as três síndromes. No entanto, Fisch et al. (190) perceberam que o declínio no QIT foi bem maior

nos homens do que nas mulheres nas três síndromes. Além disso, o QIT inicial das mulheres foi superior ao dos homens. Dessa forma, além da evolução da idade, os autores destacaram mais uma variável que provavelmente determinaria o QIT na SXF, na SW e na NF1: o gênero.

Ao avaliar a inteligência de crianças e adolescentes com SXF e SPW, Woodcock et al. (191) encontraram diferenças significativas entre as pessoas com SPW em relação às pessoas com SXF nos subtestes verbais Vocabulário e Semelhanças, e nos subtestes de execução Cubos e Armar Objetos do WISC-III (75).

O grupo com SPW teve um escore significativamente superior ao grupo com SXF e significativamente inferior às crianças com DT em todos os subtestes mencionados. A diferença entre os grupos com SPW e com SXF foi mais acentuada nos subtestes Vocabulário, Semelhanças e Cubos (191).

Recentemente, Yim et al. (192) investigaram o perfil cognitivo de crianças com SW, comparando-as com outras crianças com SPW e SD. Eles utilizaram uma versão Coreana do WISC-III para avaliar a inteligência nesses grupos.

Não foram encontradas diferenças significativas entre o QIV e o QIE em relação às síndromes. Com exceção do subteste de execução Armar Objetos, não houve diferença significativa entre os subtestes quando as síndromes foram comparadas entre si (192).

As crianças com SPW obtiveram um escore significativamente superior no subteste Armar Objetos em relação SW e a SD. Além disso, nas crianças com SPW a pontuação foi superior a das crianças com SW no QIV, no QIE e nos demais subtestes verbais. As crianças com SW superaram as crianças com SD nos escores do QIV e do QIE, mas sem significância estatística (192).

Para Yim et al. (192), a hipótese do perfil cognitivo da SW marcado por um ponto forte na linguagem, apesar do RM, não foi confirmada. Os autores acreditam que as crianças com SW podem demonstrar um pior rendimento nas habilidades de execução quando comparadas as crianças com SPW. Entretanto, deve-se ressaltar que a amostra deste estudo foi relativamente limitada, com apenas 5 sujeitos para SW, 5 para a SPW e 7 para a SD.

As pesquisas que compararam o perfil cognitivo de síndromes genéticas que apresentam RM como co-morbidade são raras (22), sobretudo quando são comparadas entre

si. Até o momento, não há estudos que tenham investigado especificamente os aspectos cognitivos de crianças e adolescentes com SW, SPW e SXF.

Apresenta-se a seguir dois quadros resumindo os aspectos comparativos entre a SW, a SXF e a SPW apresentados na introdução desta pesquisa: o primeiro indicando os “pontos fracos” dessas síndromes e o segundo os “pontos fortes” do perfil cognitivo-comportamental dessas três síndromes.

**Quadro 3** Principais “pontos fortes” do perfil cognitivo-comportamental entre as três síndromes

SW	SXF	SPW
Linguagem expressiva	Linguagem receptiva	Vocabulário (subtipo DUM)
Linguagem geral	Linguagem geral (meninas)	QIE (subtipo DP)
QIV	Vocabulário	Habilidades visuo-espaciais
Vocabulário	Compreensão	Montar quebra-cabeças
Semelhanças	Completar Figuras	Cubos
Prosódia afetiva da fala	Percepção visuo-espacial	Armar Objetos
Habilidade musical		Arranjo de Figuras
Memória de curto prazo verbal		
Memória auditiva para palavras		
Reconhecimento de faces		
Interação social		

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; QIV, QI verbal; QIE, QI de execução; DP, Deleção parental; DUM, Dissomia uniparental materna.

**Quadro 4** Principais “pontos fracos” do perfil cognitivo-comportamental entre as três síndromes

SW	SXF	SPW
Habilidades visuo-espaciais	RM grave (comum meninos)	Vocabulário (subtipo DP)
Habilidades visuo-construtivas	Linguagem expressiva	QIV (subtipo DP)
QIE	Componente pragmático	Linguagem expressiva
Cubos	Ecolalia	Escrita
Armar Objetos	Habilidades visuo-espaciais	Aritmética
Fluência da fala	Habilidades motoras	Déficit de atenção
Contar	Abstração	Hiperatividade
Planejamento	Raciocínio seqüencial	Ansiedade
Organização	Planejamento	Teimosia
Resolução de problemas	Organização	Comportamento opositor
Déficit de atenção	Resolução de problemas	Acessos de raiva
Hiperatividade	Controle executivo	Comportamento compulsivo
Ansiedade	Aritmética	Labilidade emocional
Teimosia	Cubos	
Comportamento obsessivo	Memória de curto prazo	
Preocupações e medos	Memória de trabalho	
	Memória visual	
	Déficit de atenção	
	Hiperatividade	
	Ansiedade social	
	Interação social	

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; QIV, QI verbal; QIE, QI de execução; DP, Deleção parental; RM, Retardo mental.

## 2 - OBJETIVOS

## **2.1- Objetivos Gerais**

Investigar, caracterizar e comparar o perfil cognitivo de crianças e adolescentes com o diagnóstico da SW, da SXF e da SPW.

## **2.2- Objetivos Específicos**

-Descrever e discutir os aspectos cognitivos específicos de cada síndrome, contrastando com a literatura sobre essa temática em diferentes contextos culturais.

-Comparar e correlacionar as médias dos escores do QIT, do QIV, do QIE e dos subtestes verbais e de execução do WISC-III para a SW, a SXF e a SPW.

-Discutir a influência de variáveis como gênero, idade, nível sócio-econômico e cultural na determinação do perfil cognitivo obtido em cada síndrome.

-Contribuir para o debate sobre a natureza geral ou modular da inteligência humana.

## 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1- Desenho

Estudo observacional, analítico, de corte transversal.

### 3.2- Amostra

Considerando que a SW e a SPW são doenças genéticas de baixa prevalência e de difícil acesso, seguiu-se o modelo de amostra intencional, ou seja, todos os casos de SW, de SPW e de SXF atendidos nos ambulatórios de Psiquiatria da Criança e do Adolescente e Genética Geral do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade estadual de Campinas (Unicamp) foram convidados a fazer parte desta pesquisa.

Os critérios de inclusão considerados foram: pacientes dos ambulatórios de Psiquiatria da Criança e do Adolescente ou de Genética do HC da Unicamp, de ambos os sexos, de seis a 16 anos, com diagnóstico clínico e/ou laboratorial para a SW, a SPW e a SXF.

Os participantes com SW realizaram o cariótipo em linfócitos do sangue periférico com técnica de bandamento G, complementado pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com sonda para o gene da elastina.

Os participantes com SPW também realizaram o cariótipo em linfócitos do sangue periférico com bandamento G, complementado pelo FISH com sonda para locus específico para a região crítica da SPW e da síndrome de Angelman (*15q11-q13*) e/ou pelo teste de metilação do gene *SNRPN*.

Já os participantes com SXF realizaram, no caso dos mais antigos, o cariótipo em meio deficiente em ácido fólico, com pesquisa do sítio frágil do cromossomo X [fra(x) (q27.3)], e, no caso dos pacientes diagnosticados recentemente, o estudo molecular para mutação FRAXA pela técnica de *Southern Blotting* (193).

Os critérios de exclusão considerados para esta pesquisa foram: o participante não conseguir ou se recusar a completar toda a Escala de Inteligência Wechsler para crianças (5); apresentar o diagnóstico de autismo infantil (2) ou apresentar um prejuízo significativo da interação social ou da linguagem que impossibilite a testagem; apresentar um quadro psicótico; e a desistência por parte dos pais ou responsáveis em fazer parte da pesquisa

durante a coleta de dados. O critério de descontinuação dos subgrupos estudados adotado foi ter, pelo menos, cinco casos para cada síndrome.

No total, fizeram parte desta pesquisa 34 crianças e adolescentes com uma das três síndromes. Participaram 10 sujeitos com a SW, sendo sete meninos e três meninas; 13 sujeitos com a SXF, sendo 12 meninos e uma menina; e 11 sujeitos com a SPW, sendo cinco meninos e seis meninas. Os participantes não haviam passado por avaliação psicológica no hospital ou em qualquer instituição.

Todos os participantes com a SW obtiveram confirmação do diagnóstico pelo FISH (30). Quatro crianças de outras instituições foram convidadas a fazer parte da pesquisa no HC da Unicamp para completar os dez casos com SW. Dois meninos com diagnóstico de SW confirmado pelo FISH eram alunos do Instituto de Pedagogia Terapêutica Prof. Norberto de Souza Pinto, instituição especializada na educação de crianças com necessidades especiais em Campinas. Duas meninas, também com confirmação da SW pelo FISH, foram convidadas por indicação de um profissional da área da saúde em Campinas vinculado a Associação Brasileira da Síndrome de Williams com sede na cidade de São Paulo.

Dentre os 11 participantes com SPW, dois apresentaram somente o diagnóstico clínico para SPW segundo os critérios estabelecidos por Holm et al. (151). Os outros nove casos obtiveram confirmação do diagnóstico citogenético/molecular para a SPW, sendo que a maioria ( $n = 6$  ou 66,6%) apresentou o subtipo DP.

Todos os 13 participantes com SXF apresentaram diagnóstico clínico, citogenético ou molecular confirmados para a SXF.

A maioria das crianças e dos adolescentes participantes do estudo ( $n = 26$  ou 76,4%) pertence a um ambiente economicamente desfavorecido, definido neste estudo como classe baixa. Oito crianças (23,6%) possuem condição econômica melhor que os demais participantes, sendo considerados da classe média. Para essa classificação, perguntava-se aos responsáveis a que classe eles acreditavam que pertenciam (baixa, média ou alta), considerando dados como a renda familiar, o acesso a escolas públicas e particulares, o acesso a outras instituições e profissionais especializados, casa própria, carro próprio, computador e televisões no domicílio.

A grande maioria dos participantes ( $n = 28$  ou 82,3%) freqüentava escola para pessoas com necessidades especiais no momento da avaliação. Apenas seis participantes (17,7%) estavam em uma escola regular no momento do estudo.

### **3.3- Instrumento**

O instrumento utilizado para avaliar o perfil cognitivo dos sujeitos selecionados, portadores da SW, ou da SXF, ou da SPW foi a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, o WISC-III (5).

O WISC-III consiste na 3ª edição da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, de David Wechsler, que se propõe a avaliar a inteligência de crianças e adolescentes de 6 a 16 anos, 11 meses e 30 dias. A terceira versão dessa escala foi publicada nos Estados Unidos em 1997, pela *The Psychological Corporation* e adaptada e padronizada para o Brasil posteriormente (194).

O WISC-III é um instrumento objetivo, fidedigno e adaptado ao nosso contexto cultural (195). Trata-se de um dos instrumentos psicométricos mais utilizados no mundo para se avaliar a inteligência de crianças e adolescentes, sendo considerado o padrão-ouro da avaliação intelectual e neuropsicológica de crianças e adolescentes (196).

Este teste, apesar de objetivo e confiável, está sujeito à influência da subjetividade do psicólogo que o aplica, já que a correção e aferição dos escores brutos do WISC-III dependem da habilidade e da experiência do psicólogo em relação à avaliação psicológica (197).

A escala é composta por 13 subtestes, sendo três subtestes suplementares. Os 10 subtestes principais estão organizados em duas escalas distintas: os subtestes da escala Verbal e os subtestes da escala de Execução (5). O tempo de aplicação do WISC-III varia de pessoa para pessoa e depende de variáveis como a idade, o diagnóstico e a motivação da criança. No entanto, conforme estabelecido pelo manual do WISC-III, a aplicação deve variar entre 50 e 70 minutos (5).

Os cinco subtestes da escala Verbal são: Informação, Semelhanças, Aritmética, Vocabulário e Compreensão. Eles avaliam o conhecimento da criança ou do adolescente sobre as habilidades lingüísticas e aritméticas, como por exemplo, definir palavras,

reconhecer lugares, pessoas e objetos, comparar conceitos, resolver problemas aritméticos e problemas que exigem o conhecimento de regras e conceitos sociais.

Já os cinco subtestes da escala de Execução são: Completar Figuras, Códigos, Arranjo de Figuras, Cubos e Armar Objetos. Eles avaliam a habilidade visuo-espacial e a capacidade percepto-motora da criança ou adolescente em manusear peças, resolver quebra-cabeças, reproduzir padrões geométricos, completar figuras e relacionar figuras e formas (5).

Os subtestes do WISC-III podem ser utilizados ainda para avaliar a memória, a atenção, a organização, o planejamento, a abstração, a praxia construtiva, a capacidade de análise e síntese e o reconhecimento de objetos (196).

Os subtestes verbais e de execução são aplicados em ordem alternada para ajudar o examinador a manter o interesse da criança durante o teste. Os itens de cada subteste são aplicados de acordo com a idade do participante, e uma vez que este acerte o que é pedido, a dificuldade dos itens aumenta gradualmente. A pontuação bruta obtida em cada subteste é somada e transformada em uma pontuação ponderada, de acordo com a idade de referência, segundo tabelas fornecidas pelo próprio manual do WISC-III (5).

A soma das pontuações ponderadas dos subtestes verbais, de execução e a soma total de todos os subtestes resultam em três medidas finais: o QI Verbal (QIV), o QI de Execução (QIE), e o QI Total (QIT) respectivamente, sendo esta última medida utilizada para classificar a inteligência geral do participante como normal, abaixo, ou acima da normalidade para o grupo etário considerado.

Historicamente, tem-se utilizado o QIV e o QIE como marcadores de uma especialização hemisférica, ou seja, competências verbais e de linguagem versus competências visuo-espaciais, ou hemisfério esquerdo versus hemisfério direito. Os estudos sobre esta hipótese, no entanto, não foram conclusivos (198).

A seguir, serão descritos detalhadamente os 10 subtestes principais do WISC-III que foram utilizados nesta pesquisa, de acordo com a ordem de aplicação do referido instrumento (5).

1-Completar Figuras: Este subteste de execução é composto por 31 figuras coloridas de cenas e objetos comuns em que algo está faltando, como por exemplo, o bigode de um gato ou a orelha de um cachorro. O participante deve apontar ou nomear o que está faltando em no máximo 20 segundos para cada figura.

2-Informação: Neste primeiro subteste verbal apresenta-se uma série de perguntas de conhecimento geral sobre eventos, objetos, lugares e pessoas que devem ser respondidas oralmente pelo participante. São perguntas como quantas horas têm um dia ou quantas patas tem um cachorro.

3-Códigos: Neste subteste de execução o participante deve associar símbolos a padrões geométricos simples (crianças menores de 8 anos) ou símbolos a números (crianças e adolescentes de 8 a 16 anos). Para isso, eles devem preencher uma folha em 120 segundos. Essas folhas apresentam exemplos de como deve ser feita essa associação. Pode-se associar, por exemplo, um traço a um círculo, um sinal de mais a um quadrado, ou a letra L ao número 9.

4-Semelhanças: No segundo subteste verbal solicita-se ao participante que defina oralmente o que há de comum entre duas palavras que representam conceitos usuais ou abstratos, como por exemplo, qual a semelhança entre a vela e a lâmpada, ou entre a raiva e a alegria.

5-Arranjo de Figuras: Neste subteste de execução apresenta-se ao participante uma série de cartões com gravuras coloridas misturadas. Quando estes cartões são ordenados corretamente, eles formam uma história com sentido lógico. Há um tempo pré-estabelecido para cada história. Em uma das primeiras histórias a criança deve ordenar três cartões que mostram uma menina subindo e descendo em um escorregador.

6-Aritmética: Como o próprio nome diz, este subteste avalia a capacidade do participante em resolver problemas de aritmética dentro de um tempo limite. Inicialmente, são apresentadas gravuras de animais, pessoas e árvores para a criança contar mentalmente.

Posteriormente, problemas de aritmética sobre situações cotidianas são apresentados para o participante calcular mentalmente e responder oralmente.

7-Cubos: Neste subteste de execução são apresentados aos participantes vários cubos com faces coloridas de três tipos: face vermelha, face branca e face vermelha e branca. Mostram-se diferentes figuras bidimensionais para o participante, que deve reproduzi-las com os cubos fornecidos dentro de um tempo estipulado para cada situação. Inicialmente são usados dois cubos, depois quatro, nove e doze para formar padrões bidimensionais mais complexos.

8-Vocabulário: Neste subteste verbal o participante é convidado a definir oralmente uma série de palavras que remetem a conceitos concretos e abstratos de nossa língua, como exemplo, o que é um relógio ou o que significa ser valente.

9-Armar Objetos: No último subteste de execução propõe-se ao participante uma atividade em que deve montar quebra-cabeças dentro de um tempo pré-estabelecido. Para isso são fornecidas peças coloridas que, quando organizadas corretamente, formam imagens de objetos e animais comuns, como por exemplo, uma maçã, um cavalo ou uma bola.

10-Compreensão: No último subteste do WISC-III apresenta-se ao participante uma série de perguntas sobre eventos, problemas e regras sociais. O participante deve responder oralmente o que faria em determinada situação ou porque seguimos algumas regras sociais, como apagar a luz quando ninguém está usando, ou cumprir uma promessa.

### **3.4- Procedimento**

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp em Dezembro de 2009. A pesquisa teve início em Janeiro de 2010, após aprovação conforme parecer nº 1037/2009.

O pesquisador freqüentou os ambulatórios de Psiquiatria da Criança, Psiquiatria do Adolescente e Genética Geral II do HC da Unicamp entre os meses de Janeiro de 2010 a

Fevereiro de 2011. Todos os pacientes que apresentaram o diagnóstico da SW, da SXF e da SPW, entre seis e 16 anos, tanto meninos como meninas, foram convidados a fazer parte da pesquisa.

O convite foi realizado em diferentes salas dos ambulatórios citados, antes ou após da consulta com o médico psiquiatra ou com o médico geneticista, sempre com a presença dos responsáveis e do candidato a fazer parte da pesquisa.

O convite para alguns participantes também foi feito por telefone, por indicação dos médicos dos ambulatórios de psiquiatria e genética, sendo que a conversa telefônica entre o pesquisador e os responsáveis foi padronizada e autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp.

Primeiramente, explicava-se para os responsáveis o objetivo da pesquisa, falava-se do sigilo, da não obrigatoriedade em participar do estudo, do fato de não ser uma pesquisa paga. Falava-se do WISC-III e dos procedimentos que seriam adotados para a coleta dos dados. Posteriormente, caso os responsáveis demonstrassem interesse em participar da pesquisa, era aplicado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo A) em duas vias. Após assinatura do TCLE, combinava-se com os responsáveis quando a avaliação poderia ser realizada. No caso do contato por telefone, o termo era apresentado na data do agendamento da avaliação.

Geralmente, a avaliação era feita no mesmo dia da consulta médica, após o convite para pesquisa. Caso não fosse possível realizar a avaliação no mesmo dia do convite, era agendada uma data adicional no dia do retorno com o médico, com o intuito de evitar desconfortos e despesas com transporte e alimentação dos pacientes e acompanhantes.

A maioria dos sujeitos de pesquisa realizou a avaliação intelectual em um encontro de 60 minutos. Em poucos casos foram realizados dois encontros de 30 minutos, separados por o intervalo de uma semana, quando possível.

Nos ambulatórios de Psiquiatria da Criança/Adolescente e no ambulatório de Genética Geral II do HC da Unicamp, escolhia-se uma sala silenciosa, ampla e com uma mesa entre a cadeira do avaliador e do paciente, para que este pudesse escrever e se concentrar. Era fornecido um lápis e uma borracha ao participante antes do início da aplicação. Em alguns casos foi permitida a presença de um dos responsáveis durante a avaliação, a pedido dos sujeitos de pesquisa. Quando isto acontecia, solicitava-se ao

responsável que permanecesse em silêncio durante a aplicação do WISC-III e que se sentasse atrás da criança, em uma distância que não pudesse interferir na avaliação.

Num primeiro momento realizava-se uma entrevista inicial com os responsáveis para coleta de dados sobre os sujeitos de pesquisa e, ao mesmo tempo, era estabelecido um *rapport* com a pessoa a ser avaliada. Posteriormente, dava-se início a aplicação do WISC-III. O tempo de aplicação da escala inteira varia de pessoa para pessoa e conforme a idade do participante. Normalmente, a avaliação não ultrapassava os 60 minutos.

A aplicação dos subtestes das escalas verbais e de execução do WISC-III foi igual ao modelo proposto pelo manual deste instrumento (5), ou seja, alternando um subteste verbal com um subteste de execução. A ordem de aplicação dos subtestes foi a seguinte: Completar Figuras, Informação, Códigos, Semelhanças, Arranjo de Figuras, Aritmética, Cubos, Vocabulário, Armar Objetos e Compreensão. Um cronômetro sem som foi usado para marcar o tempo de alguns subtestes.

Após a aplicação do WISC-III, realizava-se uma entrevista devolutiva com os responsáveis, na qual eram destacados os pontos fortes e fracos do perfil cognitivo de cada sujeito avaliado, orientando os responsáveis quanto a possíveis intervenções educacionais, com o objetivo de esclarecer quaisquer dúvidas que surgissem a respeito da avaliação, como se faz habitualmente na prática de um psicólogo clínico. Posteriormente, os prontuários médicos de cada participante eram consultados, para confirmar os dados referentes ao exame citogenético, diagnósticos e sintomas psiquiátricos associados e características sócio-demográficas dos sujeitos.

Após a avaliação ter sido concluída satisfatoriamente, um relatório de correção do WISC-III era elaborado. Para cada participante foi feito um relatório com as características pessoais e a pontuação do QIT, QIV, QIE e os escores obtidos em cada subteste. Esses relatórios foram armazenados no computador pessoal do pesquisador. Posteriormente, os dados dos relatórios foram transpostos para o software estatístico SPSS versão 17 (Statistical Package for the Social Sciences) e analisados estatisticamente.

### 3.5- Forma de Análise dos Resultados

Os escores brutos obtidos em cada subteste do WISC-III foram ponderados de acordo com a idade de cada participante, seguindo as normas e tabelas de ponderação do manual do WISC-III (5). A soma dos pontos ponderados dos subtestes da escala Verbal e de Execução do WISC-III foi transformada no QIV e no QIE respectivamente. A soma de todos os pontos ponderados dos subtestes do WISC-III fornece o QIT. Para a análise estatística foram usados os escores do QIV, do QIE, do QIT e os escores ponderados de cada subteste.

Os grupos foram caracterizados por meio da análise descritiva e inferencial. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência (%) para as variáveis categóricas (gênero, classe social, tipo de escola, sintomas e diagnósticos psiquiátricos). Utilizou-se a estatística descritiva e inferencial, com medidas de posição e dispersão (média e desvio-padrão) e os testes não paramétricos para comparação das variáveis contínuas (idade, escores do QIT, QIV, QIE e dos subtestes) entre as amostras independentes.

A distribuição e a homogeneidade da variância referente às variáveis estudadas foram verificadas por meio dos testes de Kolmogorov–Smirnov e Shapiro Wilk ( $\alpha = 0,05$ ), pela análise dos coeficientes de assimetria e curtose e por meio de gráficos do tipo *box-plots* (caixa e bigodes).

Para comparar os dados categóricos entre as síndromes, como por exemplo, a classe social, o gênero, o tipo de escola que frequenta e os sintomas e diagnósticos psiquiátricos, foi utilizada uma extensão do teste exato de Fisher para tabelas 2x3, o teste de Fisher-Freeman-Halton (199), com nível de significância de 5%. A opção deste teste deve-se a violação das condições necessárias para se realizar o teste de Qui-Quadrado, ou seja, quando mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a cinco, ou apenas uma frequência for inferior a um.

Para comparar as variáveis numéricas contínuas, ou seja, a idade, o QIT, o QIV, o QIE e os subtestes de cada escala do WISC-III entre a SW, a SPW e a SXF foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com um nível de significância de 5%, devido à ausência de distribuição normal entre as variáveis.

Para fazer a análise *post hoc* entre os grupos após a realização do teste Kruskal-Wallis, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Dunn ( $\alpha = 0,05$ ). Gráficos do tipo *box-plots* (caixa e bigodes) também foram utilizados para verificar a diferença entre as variáveis estudadas. Eventualmente, para saber o valor exato do  $p$  ao se comparar os grupos dois a dois, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para amostras independentes com correção de Bonferroni ( $\alpha = 0,016$ ), ou seja, nível de significância adotado dividido pelo número de comparações realizadas ( $0,05/3$  ou  $0,016$ ).

Para analisar a relação entre as variáveis numéricas contínuas para cada síndrome, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman ( $\alpha = 0,05$ ), devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

A análise descritiva dos dados, o teste de Kruskal-Wallis, o teste exato de Fisher generalizado (teste de Fisher-Freeman-Halton) e a correlação de Spearman foram realizados no programa SPSS versão 17 para Windows.

## 4 - RESULTADOS

No total, participaram desta pesquisa 34 crianças e adolescentes, com idades entre seis e 16 anos ( $M = 11,5$ ;  $DP = 3,0$ ), sendo 24 (70,5%) dos participantes do sexo masculino e 10 (29,5%) do sexo feminino, a maioria de classe baixa ( $n = 26$ , 76,4%) e estudantes de instituições para pessoas com necessidades especiais ( $n = 28$ , 82,3%)

A distribuição da idade, do gênero, da classe social, do tipo de escola que frequenta, do QIT, do QIV e do QIE para cada participante com SW, SXF e SPW pode ser consultada nas tabelas 1, 2 e 3 respectivamente.

Informações sobre a média e o desvio padrão das idades, assim como a distribuição das porcentagens para o gênero, a classe social e o tipo de escola para cada síndrome, podem ser consultadas na tabela 4. As frequências dos sintomas e diagnósticos psiquiátricos associados às síndromes podem ser consultadas na tabela 5.

Houve diferença significativa entre as síndromes apenas em relação ao gênero (Tabela 4), a auto-agressividade e a hiperfagia (todos  $p < 0,05$ ), sendo que essas duas últimas características foram mais prevalentes na SPW (Tabela 5).

Houve distribuição normal em relação ao QIV, ao QIE e aos subtestes Completar Figuras e Cubos entre os três grupos. Para as demais variáveis consideradas, a distribuição seguiu um padrão assimétrico em pelo menos um dos três grupos.

A média do QIE na SPW foi superior a média do QIE na SXF e na SW (Tabela 6 e Figura 1). Já a média do QIV e do QIT na SW foi maior em comparação ao grupo com SPW e SXF (Tabela 6 e Figura 1). Não houve diferença significativa em relação ao QIT e ao QIE entre as síndromes estudadas (Tabela 6). Por outro lado, em relação ao QIV e aos índices fatoriais Compreensão Verbal (ICV) e Organização Perceptual (IOP), o teste de Kruskal-Wallis apontou uma diferença significativa entre as três síndromes.

A análise *post hoc* pelo gráfico de caixa e bigodes, referente às médias do QIV nas três síndromes, revelou superioridade da SW em relação à SPW e à SXF (Figura 2). Por meio do teste de comparações múltiplas de Dunn foi encontrada uma diferença significativa do QIV e do ICV entre a SW e a SPW ( $p < 0,05$ ) e apenas do ICV entre a SW e a SXF. Mesmo assim, há uma tendência à diferença no QIV entre estes dois grupos ( $U = 26,5$ ;  $p = 0,017$ ), conforme o teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni ( $\alpha = 0,016$ ).

**Tabela 1** Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SW

Sujeito	Gênero	Idade	Classe Social	Escola	QIT	QIV	QIE
1	M	6	Baixa	Regular	63	67	66
2	F	7	Média	Especial	61	74	54
3	M	8	Baixa	Especial	60	57	69
4	M	11	Baixa	Especial	63	66	66
5	M	11	Baixa	Especial	66	85	51
6	M	14	Baixa	Regular	51	56	53
7	F	14	Baixa	Especial	51	62	46
8	F	14	Média	Especial	66	79	57
9	M	16	Baixa	Especial	55	59	58
10	M	16	Média	Especial	53	60	54

SW, Síndrome de Williams; M, Masculino; F, Feminino; QIT, Quociente Intelectual Total; QIV, Quociente Intelectual Verbal; QIE, Quociente Intelectual de Execução.

**Tabela 2** Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SXF

Sujeito	Gênero	Idade	Classe Social	Escola	QIT	QIV	QIE
1	M	6	Baixa	Regular	67	66	74
2	M	7	Baixa	Especial	58	64	60
3	M	8	Baixa	Especial	53	57	56
4	M	10	Baixa	Especial	58	60	63
5	F	11	Baixa	Especial	53	59	56
6	M	12	Média	Especial	50	50	58
7	M	12	Baixa	Especial	51	52	57
8	M	12	Baixa	Especial	55	57	60
9	M	12	Baixa	Especial	50	56	51
10	M	12	Média	Regular	53	52	61
11	M	14	Baixa	Especial	54	57	58
12	M	14	Baixa	Especial	56	64	54
13	M	15	Média	Especial	50	45	64

SXF, Síndrome do X-Frágil; M, Masculino; F, Feminino; QIT, Quociente Intelectual Total; QIV, Quociente Intelectual Verbal; QIE, Quociente Intelectual de Execução.

**Tabela 3** Gênero, idade, classe social, escola, QIT, QIV e QIE para cada participante com SPW

Sujeito	Gênero	Idade	Classe Social	Escola	QIT	QIV	QIE
1	M	6	Média	Especial	58	57	67
2	F	8	Baixa	Especial	53	51	63
3	F	10	Baixa	Regular	76	75	82
4	M	12	Baixa	Especial	53	55	60
5	M	12	Média	Regular	67	68	71
6	F	12	Baixa	Especial	52	59	53
7	M	13	Baixa	Especial	60	60	67
8	F	14	Baixa	Especial	50	47	61
9	M	14	Baixa	Especial	50	48	60
10	F	15	Baixa	Especial	51	46	64
11	F	16	Baixa	Especial	51	51	58

SPW, Síndrome de Prader-Willi; M, Masculino; F, Feminino; QIT, Quociente Intelectual Total; QIV, Quociente Intelectual Verbal; QIE, Quociente Intelectual de Execução.

**Tabela 4** Análise comparativa da idade e das variáveis categóricas entre as síndromes

	SW (n=10)		SXF (n=13)		SPW (n=11)		P
Idade (Média/ DP)	11,7	3,6	12,0	3,0	11,1	2,7	0,70 <sup>†</sup>
Gênero (Masc./Fem.) %	70	30	92	8	46	54	<b>0,04<sup>‡</sup></b>
Classe Social (Baix./Méd.) %	70	30	77	23	82	18	0,88 <sup>‡</sup>
Escola (Especial/Regular) %	80	20	84	16	82	18	1,00 <sup>‡</sup>

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; DP, Desvio Padrão.

<sup>†</sup> Valor de P para o teste de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ ).

<sup>‡</sup> Valores de P para o teste exato de Fisher-Freeman-Halton ( $\alpha = 0,05$ ).

Valores significativos em negrito.

**Tabela 5** Frequência de sintomas e diagnósticos psiquiátricos associados aos participantes com SW, SXF e SPW no momento da avaliação

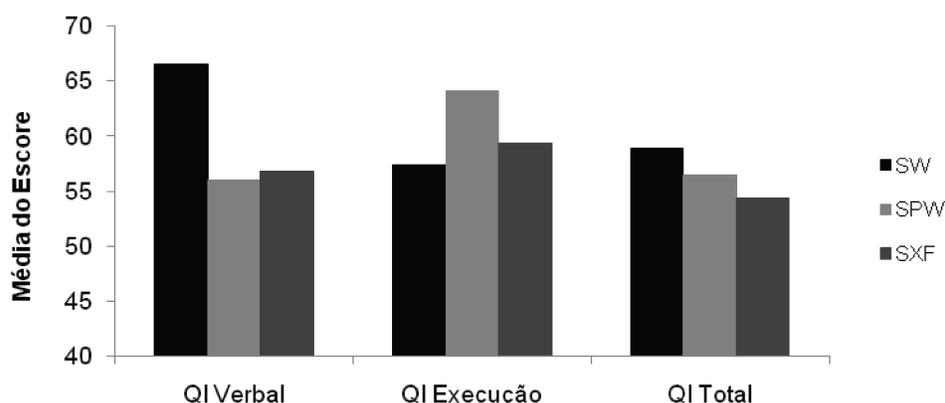
Sintoma/ Diagnóstico	Frequência (%)			P <sup>†</sup>
	SW (n=10)	SXF (n=13)	SPW (n=11)	
Atraso no DNPM	8 (80%)	11 (84%)	10 (91%)	0,84
RM	10 (100%)	13 (100%)	11 (100%)	1,00
Dificuldade de Aprendizagem	8 (80%)	12 (92%)	10 (91%)	0,66
Hiperatividade/ Agitação	6 (60%)	12 (92%)	7 (63%)	0,14
Déficit de atenção	9 (90%)	11 (84%)	6 (54%)	0,15
TDAH	6 (60%)	10 (77%)	6 (54%)	0,54
Comportamento Opositor	5 (50%)	6 (46%)	9 (81%)	0,17
Hetero-agressividade	3 (30%)	7 (53%)	6 (54%)	0,51
Auto-agressividade	2 (20%)	3 (23%)	8 (72%)	<b>0,02*</b>
Irritabilidade/ Raiva	6 (60%)	8 (61%)	10 (91%)	0,18
Problemas de Socialização	2 (20%)	9 (69%)	5 (45%)	0,07
Ansiedade	6 (60%)	7 (53%)	5 (45%)	0,90
Ep. Depressivo/ Depressão	5 (50%)	2 (15%)	4 (36%)	0,24
Enurese	3 (30%)	4 (30%)	2 (18%)	0,79
Distúrbios do Sono	5 (50%)	4 (30%)	8 (72%)	0,12
Fobias/ Medos	6 (60%)	4 (30%)	2 (18%)	0,15
Comportamentos Obsessivos	4 (40%)	5 (38%)	8 (72%)	0,22
Hiperfagia	4 (40%)	3 (23%)	9 (81%)	<b>0,01*</b>

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; DNPM, Desenvolvimento Neuropsicomotor; RM, Retardo Mental; TDAH, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.

† Valores de P para o teste exato de Fisher-Freeman-Halton ( $\alpha = 0,05$ ).

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ .



**Figura 1** Comparação das médias do QI Verbal, do QI de Execução e do QI Total entre as síndromes. SW, Síndrome de Williams; SPW, Síndrome de Prader-Willi; SXF, Síndrome do X-Frágil.

**Tabela 6** Análise comparativa do QIV, do QIE, do QIT e dos índices fatoriais entre as síndromes

Escore	SW		SXF		SPW		$P^{\dagger}$
	M	DP	M	DP	M	DP	
QI Verbal	66,5	9,8	56,8	6,0	56,0	9,0	<b>0,02*</b>
QI de Execução	57,4	7,4	59,3	5,6	64,1	7,6	0,07
QI Total	58,9	5,9	54,4	4,6	56,4	8,3	0,21
ICV	73,4	9,1	63,1	5,3	61,5	8,1	<b>0,005**</b>
IOP	64,4	6,5	66,6	4,9	71,5	6,8	<b>0,04*</b>

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; M, Média; DP, Desvio Padrão; QIV, Quociente Intelectual Verbal; QIE, Quociente Intelectual de Execução; QIT, Quociente Intelectual Total; ICV, Índice Fatorial Compreensão Verbal; IOP, Índice Fatorial Organização Perceptual.

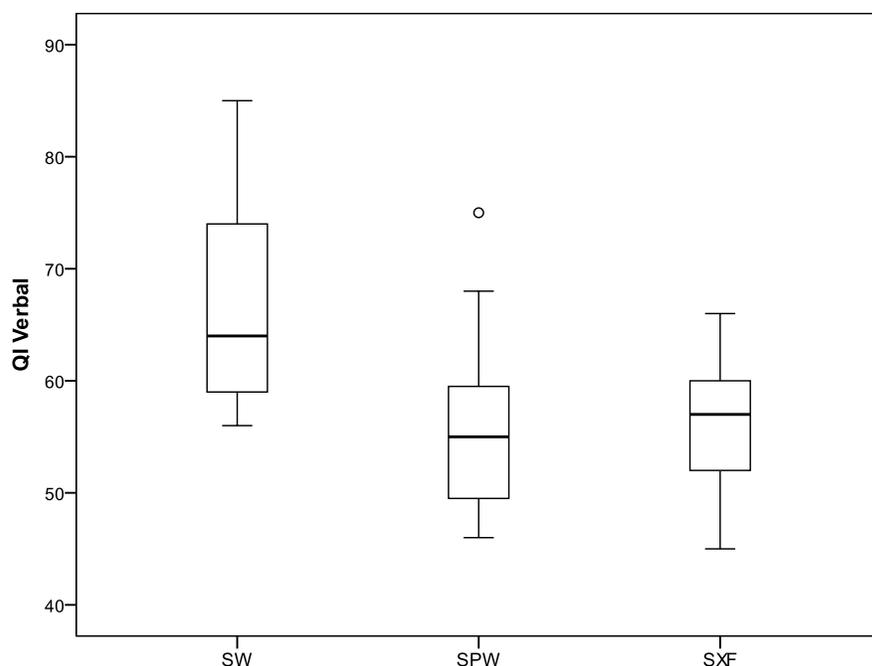
$\dagger$  Valores de  $P$  para o teste de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ ).

Valores significativos em negrito.

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

A distribuição dos escores ponderados da maioria dos subtestes do WISC-III não foi normal nas três síndromes. As transformações logarítmica ( $\log x$ ) e recíproca ( $1/x$ ) não foram possíveis. Dessa forma, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

( $\alpha = 0,05$ ) para comparar a pontuação obtida nos subtestes do WISC-III entre as três síndromes.



**Figura 2** Comparação do QI Verbal entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.

Em relação a pontuação média dos subtestes verbais, houve diferença significativa entre os subtestes Informação, Vocabulário e Compreensão entre as três síndromes, principalmente entre a SW e os demais grupos (Tabela 7 e Figura 3). Além disso, o grupo com SW se destacou no subteste verbal Semelhanças, e o grupo com SPW apresentou maior média no subteste Aritmética (Figura 3). Entretanto, não apresentaram diferenças significativas em relação aos outros grupos em ambos os subtestes (Tabela 7).

A análise *post hoc* por meio dos gráficos de caixa e bigodes e pelo do teste de comparações múltiplas de Dunn conseguiu identificar em quais subtestes verbais a SW, grupo com maior pontuação nestes subtestes, se diferenciou da SPW e da SXF.

Pelo gráfico de caixa e bigodes das médias do subteste Informação entre os três grupos foi possível verificar um rendimento superior da SW em relação a SPW e a SXF

(Figura 4). O teste de Dunn apontou uma diferença significativa entre a SW e a SPW ( $p < 0,05$ ), mas não entre a SW e a SXF.

Em relação ao subtteste Vocabulário, segundo o teste de Dunn, houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre a SW e a SPW e entre a SW e a SXF, mas não entre a SPW e a SXF, grupos que apresentaram médias muito próximas neste subtteste (Figura 5).

No subtteste Compreensão, pelo gráfico de caixa e bigodes, o grupo com SW mostrou superioridade em relação aos grupos com SPW e SXF, sendo que dois participantes com SPW destoaram do resto do grupo (Figura 6). O teste de Dunn apontou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) no subtteste Compreensão entre a SW e a SPW, e entre a SW e a SXF, mas não entre a SXF e a SPW.

Em relação aos subttestes de execução do WISC-III, houve diferença significativa entre as três síndromes nos subttestes Cubos e Armar Objetos, com diferenças significativas entre a SPW e as outras duas síndromes em ambos os subttestes (Tabela 8).

**Tabela 7** Análise comparativa dos subttestes verbais entre as síndromes

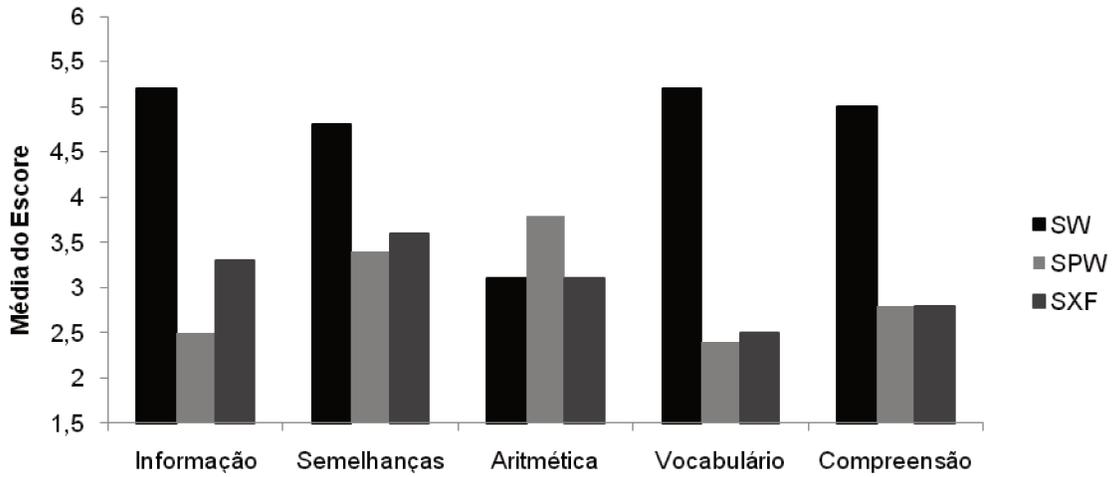
SUBTESTE	SW		SXF		SPW		$P^\dagger$
	M	DP	M	DP	M	DP	
Informação	5,2	1,7	3,3	1,7	2,5	1,2	<b>0,007**</b>
Semelhanças	4,8	1,9	3,6	1,2	3,4	1,8	0,337
Aritmética	3,1	1,5	3,1	1,6	3,8	1,6	0,546
Vocabulário	5,2	1,9	2,5	1,0	2,4	1,8	<b>0,003**</b>
Compreensão	5,0	2,0	2,8	1,2	2,8	1,7	<b>0,016*</b>

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; M, Média; DP, Desvio Padrão.

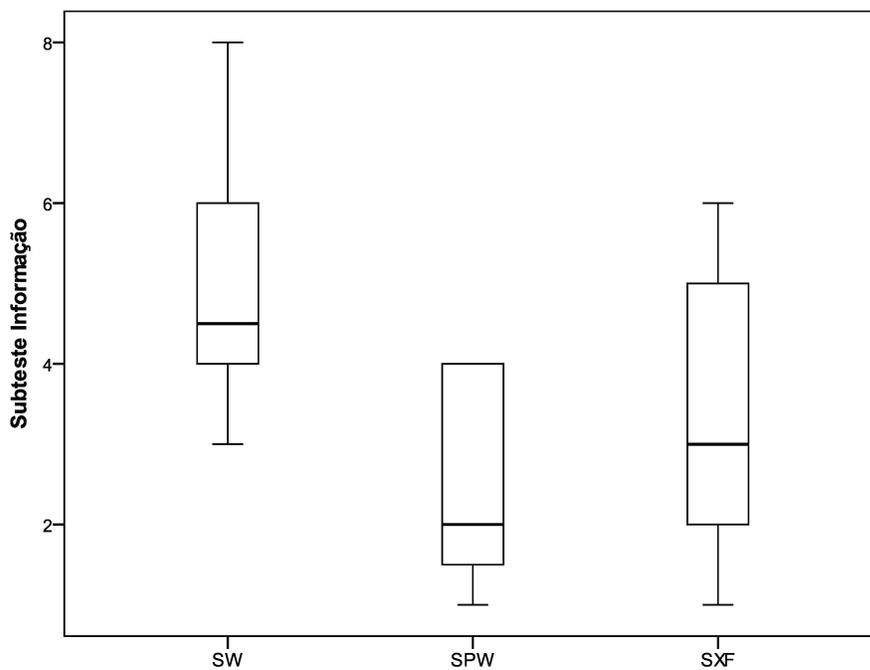
$^\dagger$  Valor do  $p$  para o teste de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ ).

Valores significativos em negrito.

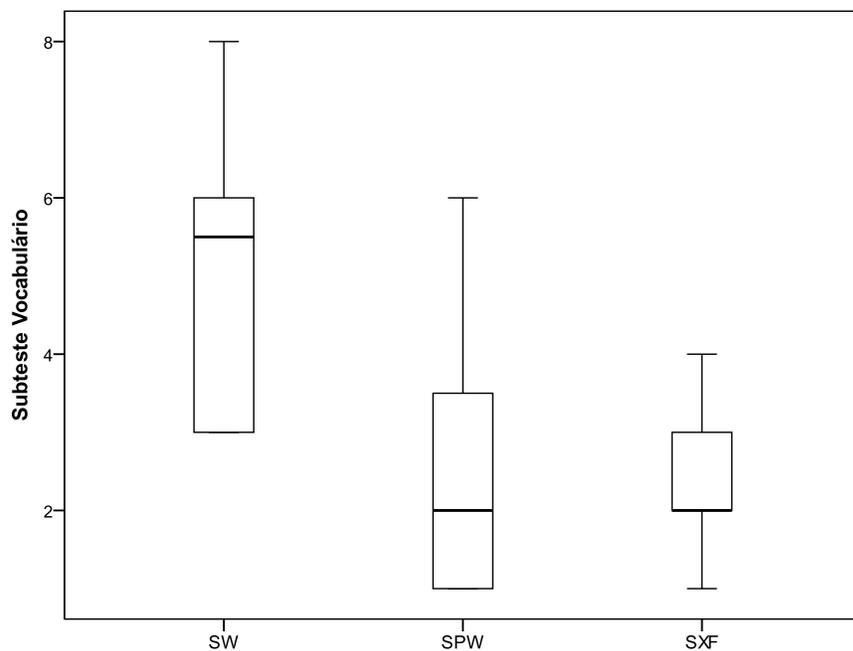
\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .



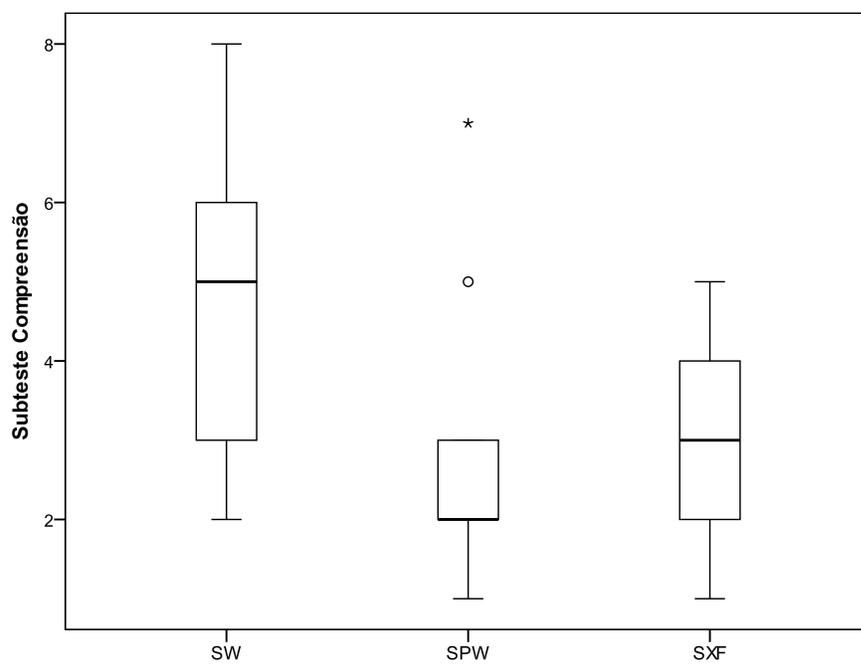
**Figura 3** Comparação das médias dos subtestes da escala verbal do WISC-III entre as síndromes. SW, Síndrome de Williams; SPW, Síndrome de Prader-Willi; SXF, Síndrome do X-Frágil.



**Figura 4** Comparação do subteste verbal Informação entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.



**Figura 5** Comparação do subtteste verbal Vocabulário entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.



**Figura 6** Comparação do subtteste verbal Compreensão entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.

Os participantes com SPW destacaram-se em comparação aos participantes com SW e SXF nos subtestes Arranjo de Figuras, Cubos e Armar Objetos, e se igualaram aos participantes com SW na média do subteste Códigos. Apresentaram ainda pior média no subteste Completar Figuras, único subteste de execução em que a média do grupo com SW superou a dos outros dois grupos (Figura 7 e Tabela 8), mas sem significância estatística.

A análise *post hoc* do subteste Cubos com auxílio do gráfico de caixa e bigodes mostrou que a média do grupo com SPW foi consideravelmente superior à média dos demais grupos (Figura 8). O teste de Dunn apontou uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre a SPW e a SW, e entre a SPW e a SXF, mas não entre a SW e a SXF.

Já a análise *post hoc* do subteste de execução Armar Objetos mostrou novamente superioridade do grupo com SPW em relação aos grupos com SW e SXF (Figura 9). O teste de Dunn apontou novamente uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre a SPW e a SW, e entre a SPW e a SXF neste subteste de execução.

**Tabela 8** Análise comparativa dos subtestes de execução entre as síndromes

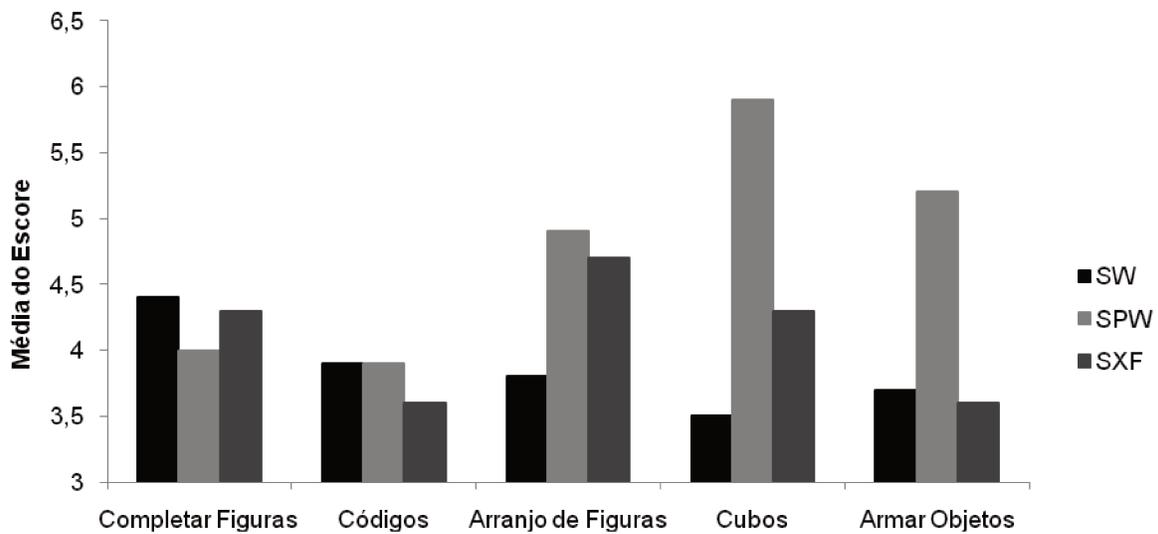
SUBTESTE	SW		SXF		SPW		$P^\dagger$
	M	DP	M	DP	M	DP	
Completar Figuras	4,4	1,1	4,3	1,4	4,0	1,7	0,639
Códigos	3,9	1,5	3,6	2,0	3,9	1,6	0,778
Arranjo de Figuras	3,8	1,8	4,7	1,4	4,9	1,8	0,355
Cubos	3,5	1,3	4,3	1,1	5,9	1,6	<b>0,004**</b>
Armar Objetos	3,7	1,0	3,6	1,6	5,2	0,9	<b>0,009**</b>

SW, Síndrome de Williams; SXF, Síndrome do X-Frágil; SPW, Síndrome de Prader-Willi; M, Média; DP, Desvio Padrão.

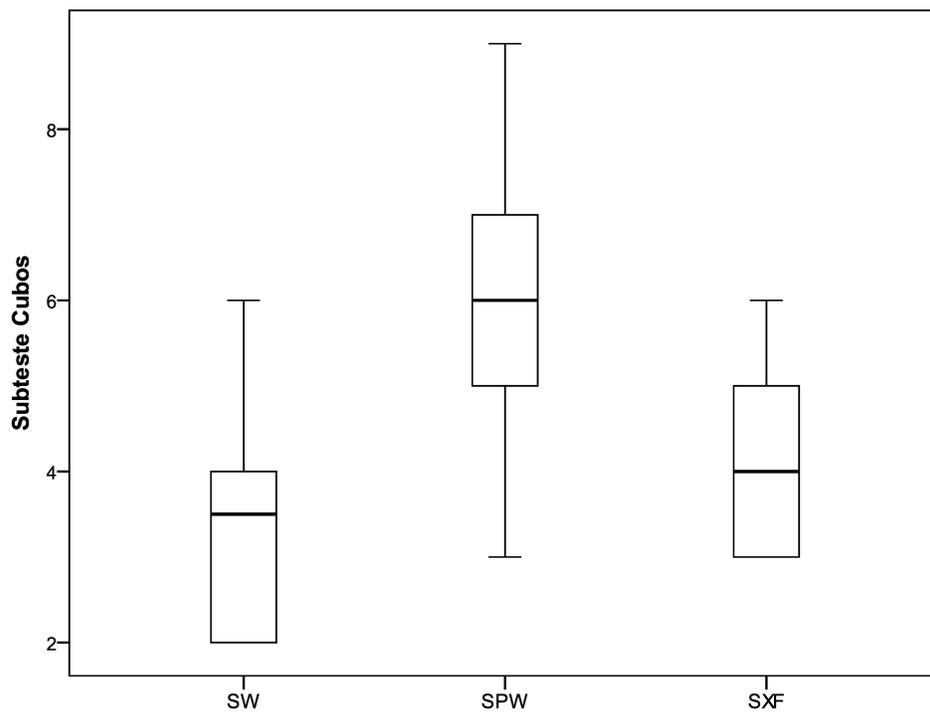
$^\dagger$  Valor do  $p$  para o teste de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ ).

Valores significativos em negrito.

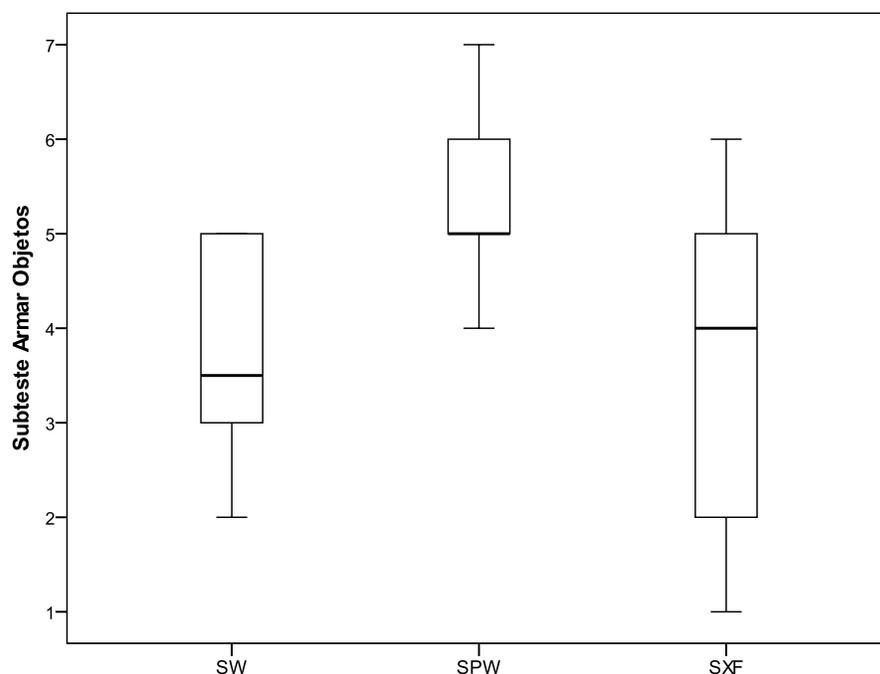
\*\* $P < 0,01$ .



**Figura 7** Comparação das médias dos subtestes da escala de execução do WISC-III entre as síndromes. SW, Síndrome de Williams; SPW, Síndrome de Prader-Willi; SXF, Síndrome do X-Frágil.



**Figura 8** Comparação do subteste de execução Cubos entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.



**Figura 9** Comparação do subteste de execução Armar Objetos entre a síndrome de Williams, a síndrome de Prader-Willi e a síndrome do X-Frágil.

O relacionamento entre as variáveis numéricas (Idade, QIT, QIV, QIE, subtestes do WISC-III) por meio do coeficiente de correlação de Spearman está descrito nas tabelas 9, 10 e 11 para a SW, nas tabelas 12, 13 e 14 para a SXF e nas tabelas 15, 16 e 17 para a SPW.

Na SW e na SXF houve um relacionamento positivo forte entre o QIT e o QIV e a maioria dos subtestes verbais (Tabelas 9 e 12). No entanto, não houve um relacionamento significativo entre o QIT e o QIE e os subtestes de execução nestas duas síndromes (Tabelas 10 e 13), com exceção do forte relacionamento entre o QIT e o subteste Arranjo de Figuras na SXF ( $r_s = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ). Na SPW, ao contrário da SW e da SXF, houve uma forte associação entre o QIT, o QIV, o QIE e a maioria dos subtestes verbais e de execução (Tabelas 15, 16 e 17).

Nos três grupos houve um relacionamento negativo entre a idade e o QIT, e/ou o QIV, e/ou o QIE e/ou algum subteste do WISC-III. Entretanto, com exceção do subteste Armar Objetos, somente no grupo com SW a associação com a idade não foi significativa (Tabelas 9 e 10).

Na SXF, houve um relacionamento negativo entre a idade, o QIV e o subteste Informação (Tabela 12). Na SPW, o relacionamento negativo e significativo ocorreu entre a idade, o QIT e o subteste Semelhanças (Tabela 15).

Houve ainda relacionamentos específicos entre os subtestes do WISC-III. Na SW, por exemplo, os subtestes Aritmética, Vocabulário, Compreensão e Armar Objetos apresentaram forte associação com o subteste Semelhanças. Os subtestes Compreensão e Vocabulário apresentaram forte associação com outros subtestes verbais. Houve ainda um relacionamento negativo entre os subtestes Informação e Códigos na SW (Tabela 11).

Na SXF os subtestes Vocabulário e Compreensão apresentaram um relacionamento positivo moderado com o subteste Informação (Tabela 12). O mesmo pôde ser verificado em relação aos subtestes Arranjo de Figuras e Códigos (Tabela 13).

Na SPW o subteste Semelhanças apresentou forte associação com os subtestes Aritmética, Vocabulário e Compreensão. Houve ainda um relacionamento positivo entre os subtestes Cubos e Informação, Compreensão e Completar Figuras (Tabela 17).

**Tabela 9** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SW

	QIT	QIV	QIE	INF	SEM	ARIT	VOC	COM
Idade	-0,46	-0,37	-0,35	-0,32	-0,56	-0,54	-0,27	-0,14
QIT		<b>0,81**</b>	0,31	0,20	<b>0,93**</b>	<b>0,86**</b>	<b>0,91**</b>	0,57
QIV			-0,18	0,61	<b>0,86**</b>	<b>0,77**</b>	<b>0,89**</b>	<b>0,90**</b>
QIE				<b>-0,67*</b>	0,11	0,09	0,06	-0,42
INF					0,43	0,13	0,35	<b>0,81**</b>
SEM						<b>0,85**</b>	<b>0,87**</b>	<b>0,68*</b>
ARIT							<b>0,82**</b>	0,49
VOC								<b>0,67*</b>

SW, Síndrome de Williams; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão.

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

**Tabela 10** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SW

	QIT	QIV	QIE	CF	COD	AF	CUB	AO
Idade	-0,46	-0,37	-0,35	0,25	-0,11	-0,47	-0,61	<b>-0,69*</b>
QIT		<b>0,81**</b>	0,31	-0,14	0,23	0,33	0,26	<b>0,64*</b>
QIV			-0,18	-0,53	-0,32	-0,09	-0,03	0,42
QIE				0,53	<b>0,79**</b>	<b>0,96**</b>	<b>0,77**</b>	0,42
CF					<b>0,63*</b>	0,36	0,08	-0,08
COD						<b>0,68*</b>	0,38	0,22
AF							<b>0,88**</b>	0,36
CUB								0,37

SW, Síndrome de Williams; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

**Tabela 11** Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SW

	INF	SEM	ARIT	VOC	COMP
CF	-0,56	-0,27	-0,40	-0,32	-0,50
COD	<b>-0,84**</b>	0,02	0,19	-0,01	-0,57
AF	-0,61	0,14	0,17	0,12	-0,38
CUB	-0,40	0,12	0,15	0,08	-0,29
AO	0,15	<b>0,68*</b>	0,49	0,40	0,30

SW, Síndrome de Williams; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

**Tabela 12** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SXF

	QIT	QIV	QIE	INF	SEM	ARIT	VOC	COM
Idade	-0,51	<b>-0,57*</b>	-0,18	<b>-0,65*</b>	-0,41	-0,22	-0,25	-0,39
QIT		<b>0,89**</b>	0,36	<b>0,63*</b>	<b>0,73**</b>	<b>0,55*</b>	0,38	0,54
QIV			0,03	<b>0,84**</b>	<b>0,66*</b>	<b>0,56*</b>	<b>0,55*</b>	<b>0,64*</b>
QIE				-0,19	0,32	0,08	-0,35	-0,20
INF					0,33	0,28	<b>0,59*</b>	<b>0,58*</b>
SEM						0,38	-0,007	0,43
ARIT							0,43	0,009
VOC								0,08

SXF, Síndrome do X-Frágil; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão.

Valores significativos em negrito.

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

**Tabela 13** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SXF

	QIT	QIV	QIE	CF	COD	AF	CUB	AO
Idade	-0,51	<b>-0,57*</b>	-0,18	-0,22	0,28	-0,26	-0,43	-0,24
QIT		<b>0,89**</b>	0,36	-0,10	0,28	<b>0,70**</b>	0,45	-0,09
QIV			0,03	-0,12	0,11	0,47	0,21	-0,11
QIE				0,22	0,50	<b>0,60*</b>	<b>0,69**</b>	0,41
CF					-0,02	-0,12	-0,04	0,25
COD						<b>0,60*</b>	0,08	-0,25
AF							0,38	-0,30
CUB								0,48

SXF, Síndrome do X-Frágil; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

**Tabela 14** Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SXF

	<b>INF</b>	<b>SEM</b>	<b>ARIT</b>	<b>VOC</b>	<b>COMP</b>
CF	-0,14	0,33	-0,35	-0,28	-0,003
COD	-0,14	0,22	0,16	-0,03	-0,12
AF	0,14	0,45	0,34	0,02	0,39
CUB	0,13	0,32	0,19	-0,27	0,03
AO	0,07	-0,10	-0,08	-0,14	-0,39

SXF, Síndrome do X-Frágil; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

**Tabela 15** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes verbais do WISC-III para o grupo com SPW

	<b>QIT</b>	<b>QIV</b>	<b>QIE</b>	<b>INF</b>	<b>SEM</b>	<b>ARIT</b>	<b>VOC</b>	<b>COM</b>
Idade	<b>-0,67*</b>	-0,57	-0,42	-0,50	<b>-0,65*</b>	-0,36	-0,34	-0,51
QIT		<b>0,89**</b>	<b>0,74**</b>	<b>0,88**</b>	<b>0,87**</b>	0,59	<b>0,64*</b>	<b>0,70*</b>
QIV			0,49	<b>0,87**</b>	<b>0,92**</b>	<b>0,76**</b>	<b>0,76**</b>	<b>0,75**</b>
QIE				0,59	0,45	0,16	0,47	<b>0,70*</b>
INF					<b>0,76*</b>	0,59	0,50	<b>0,61*</b>
SEM						<b>0,79**</b>	<b>0,64*</b>	<b>0,60*</b>
ARIT							0,38	0,43
VOC								<b>0,78**</b>

SPW, Síndrome de Prader-Willi; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão.

Valores significativos em negrito.

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ .

**Tabela 16** Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SPW

	<b>QIT</b>	<b>QIV</b>	<b>QIE</b>	<b>CF</b>	<b>COD</b>	<b>AF</b>	<b>CUB</b>	<b>AO</b>
Idade	<b>-0,67*</b>	-0,57	-0,42	-0,49	-0,19	-0,44	-0,24	0,32
QIT		<b>0,89**</b>	<b>0,74**</b>	<b>0,79**</b>	0,40	<b>0,69*</b>	<b>0,67*</b>	-0,41
QIV			0,49	<b>0,67*</b>	-0,44	0,50	0,44	-0,09
QIE				<b>0,83**</b>	0,54	<b>0,91**</b>	<b>0,73*</b>	-0,15
CF					0,35	<b>0,92**</b>	0,45	-0,39
COD						0,54	0,26	-0,48
AF							0,53	-0,34
CUB								0,08

SPW, Síndrome de Prader-Willi; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

**Tabela 17** Correlações de Spearman entre os subtestes verbais e os subtestes de execução do WISC-III para o grupo com SPW

	<b>INF</b>	<b>SEM</b>	<b>ARIT</b>	<b>VOC</b>	<b>COMP</b>
CF	<b>0,71*</b>	0,56	0,39	0,58	<b>0,72*</b>
COD	0,01	-0,10	-0,13	0,15	0,41
AF	0,58	0,47	0,29	0,41	<b>0,63*</b>
CUB	<b>0,61*</b>	0,49	0,37	0,22	0,43
AO	-0,22	0,06	-0,16	0,05	-0,32

SPW, Síndrome de Prader-Willi; QIT, QI Total; QIV, QI Verbal; QIE, QI de Execução; INF, Informação; SEM, Semelhanças; ARIT, Aritmética; VOC, Vocabulário; COM, Compreensão; CF, Completar Figuras; COD, Códigos; AF, Arranjo de Figuras; CUB, Cubos; AO, Armar Objetos.

Valores significativos em negrito.

\*  $P < 0,05$ .

## 5 - DISCUSSÃO

Há poucos estudos sobre o perfil cognitivo da SW, da SPW e da SXF. Esta foi a primeira pesquisa brasileira, e até onde se tem conhecimento, a primeira internacional a comparar especificamente o perfil cognitivo de crianças e adolescentes com SW, SXF e SPW utilizando o WISC-III (5).

Atualmente, há uma tendência em considerar as especificidades cognitivas de síndromes genéticas que resultam em deficiência intelectual, destacando principalmente os pontos fortes e fracos destas condições. Seguindo este modelo atual, o objetivo principal desta pesquisa foi investigar o perfil cognitivo da SW, da SXF e da SPW no contexto brasileiro.

Pesquisas com a SW (57), a SPW (9) e a SXF (107) têm encontrado habilidades cognitivas que seriam bem desenvolvidas nestas síndromes e outras que seriam extremamente deficitárias, compondo dessa forma um perfil cognitivo característico para cada síndrome, independente do grau do retardo mental associado.

Alguns estudos têm destacado quais variáveis poderiam influenciar o desenvolvimento cognitivo da SW, SXF e da SPW, como por exemplo, a idade, o gênero, o nível sócio-econômico dos participantes, os diagnósticos associados (autismo, TDAH) e os subtipos de cada síndrome, como no caso da SPW.

Devido ao número restrito de participantes nesta pesquisa e por se tratarem de síndromes de baixa prevalência, não foi possível controlar todas as variáveis mencionadas por meio de uma seleção criteriosa, já que todos os pacientes com SW, SXF e SPW que freqüentavam os ambulatórios de Psiquiatria da Criança e do Adolescente e Genética Geral II do HC da Unicamp foram convidados para participar deste estudo.

Por conta desta limitação, houve uma pequena diferença entre o gênero dos participantes, já que se espera uma maior prevalência de homens do que de mulheres na SXF (103), o que não acontece na SW e na SPW.

Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas entre os participantes em relação à idade, ao nível sócio-econômico, ao tipo de escola considerado e à freqüência de diagnósticos e sintomas psiquiátricos que pudessem interferir decisivamente na avaliação, como por exemplo, a co-morbidade com o TDAH, a depressão, a ansiedade, o comportamento opositor e a heteroagressividade.

Além disso, os sujeitos que apresentaram o diagnóstico de autismo infantil ou um quadro psicótico associado não foram incluídos nesta pesquisa, o que poderia invalidar a avaliação cognitiva, já que o WISC-III é um teste que demanda a interação entre o examinador e o sujeito a ser avaliado. Portanto, a amostra deste estudo, apesar de limitada, se caracterizou de forma bem homogênea, fortalecendo os resultados atingidos.

As crianças e adolescentes com SW apresentaram média do QIT dentro da faixa esperada para esta síndrome, ou seja, um QIT entre 42 e 68 pontos, estando de acordo com pesquisas realizadas em outros contextos culturais (6,38).

Foi observada uma diferença de nove pontos entre a média do QIV e a média do QIE para o grupo com SW ( $QIV > QIE$ ). De um total de dez participantes, oito apresentaram um QIV maior que o QIE, sendo que em quatro participantes (três meninas e um menino) essa diferença foi estatisticamente significativa, ou seja, houve uma diferença de pelo menos 12 pontos entre o escore dessas duas medidas (5).

Ressalta-se que essa discrepância foi verificada principalmente nas meninas com SW (duas com 14 anos e uma com sete anos), sugerindo que o gênero, provavelmente independente da idade da criança ou do adolescente, talvez possa ser um fator importante para o resultado desigual entre o QIV e o QIE no grupo com SW.

Entretanto, deve-se salientar que duas meninas que se destacaram nas habilidades verbais em relação ao grupo são provenientes de um ambiente economicamente mais favorecido do que os outros participantes (provavelmente mais rico em estímulos e oportunidades), o que também poderia explicar o melhor desempenho nas atividades verbais do WISC-III.

Pesquisas sobre o desenvolvimento de dimensões cognitivas específicas em pessoas com DT demonstraram que as mulheres costumam apresentar um melhor desempenho em atividades verbais, enquanto que os homens costumam apresentar melhor desempenho em atividades visuo-espaciais (200).

Estes achados, no entanto, são controversos, já que outros fatores como a educação, o nível sócio-econômico e a cultura também poderiam influenciar o desenvolvimento cognitivo tanto das mulheres como dos homens (200).

Uma pesquisa que investigou a inteligência e o desempenho acadêmico de crianças e adolescentes no Brasil, de ambos os sexos, demonstrou que não há diferenças

significativas entre meninos e meninas no que diz respeito à inteligência geral e às habilidades cognitivas específicas (201).

Houve, no entanto, ainda que sem significância estatística, diferenças no desempenho dos testes de leitura, escrita e aritmética entre as meninas e os meninos. As meninas apresentaram melhor rendimento em atividades de leitura e escrita. Já os meninos saíram-se melhor nas atividades de aritmética (201). Os autores acreditam que as diferenças encontradas resultam de fatores maturacionais entre meninas e meninos, já que as meninas atingem maturação psicomotora antes que os meninos (201).

Em todos os subtestes avaliados os participantes com SW obtiveram um escore abaixo da média em relação ao grupo de referência no Brasil (5), o que já era esperado para uma síndrome associada ao RM.

Com exceção do subteste Aritmética, a média dos subtestes da escala verbal no grupo com SW foi consideravelmente superior à média dos subtestes da escala de execução, com destaque para os subtestes Informação, Semelhanças, Vocabulário e Compreensão, atividades verbais que apresentaram forte correlação entre si. Howlin et al. (58) também destacaram o bom rendimento nos subtestes Vocabulário e Semelhanças em pessoas com SW.

Na amostra de crianças e adolescentes utilizada para a padronização e validação do WISC-III no Brasil, o QIT, o QIV e o QIE mostraram forte associação (5). Nesta pesquisa, o grupo com SW apresentou forte correlação apenas em relação ao QIT e o QIV, mas não entre o QIT e o QIE. Além disso, o QIV e o QIE correlacionaram-se negativamente, ainda que sem significância estatística.

Houve, portanto, a indicação de independência entre as habilidades verbais e as habilidades visuo-espaciais na SW, ao contrário da amostra de referência do WISC-III brasileiro (5).

Estes resultados estão de acordo com a afirmação de que as habilidades de linguagem expressiva (QIV e subtestes verbais) são um ponto forte da SW (43,47,81,82,83), mesmo quando ela é comparada a outras condições que apresentam o RM, como a SD (70).

No entanto, dois estudos brasileiros recentes que investigaram a funcionalidade da linguagem expressiva de crianças com SW e crianças com DT apontaram déficits

significativos na fluência da fala dos sujeitos com a SW (71,72), sugerindo que a linguagem expressiva nesta síndrome pode se destacar frente a outras condições que cursam com o RM, mas não em relação a pessoas com DT.

A superioridade das habilidades de linguagem sobre as habilidades visuo-espaciais em crianças e adolescentes com SW, descrita em pesquisas de outros contextos culturais, principalmente em países Anglo-Saxões (43,47,77,78,79,80,81,82,83), também foi observada no grupo com SW deste estudo, contestando, por outro lado, outras pesquisas realizadas com a SW em países como Estados Unidos, Portugal e Espanha (27,40,85).

Na SW, a idade demonstrou estar negativamente correlacionada com o escore do QIT, do QIV, do QIE e com o desempenho nos subtestes do WISC-III, principalmente em relação ao subteste Armar Objetos, o único a apresentar uma correlação negativa forte e estatisticamente significativa com a idade. O declínio do QIT em relação à idade foi reportado em dois estudos longitudinais com crianças e adolescentes com SW e SXF (189,190).

Considerando que na SW as habilidades visuo-espaciais ligadas a tarefas de construção (também chamadas de habilidades visuo-construtivas ou praxias construtivas) estariam prejudicadas (43,48,84), é possível que com o aumento da idade destes indivíduos o déficit nestas habilidades torne-se ainda mais evidente, o que poderia justificar a correlação negativa encontrada entre a idade e o subteste Armar Objetos. No entanto, para confirmar tal hipótese, devem-se realizar mais estudos longitudinais que acompanhem principalmente o desenvolvimento das habilidades visuo-construtivas em crianças com SW.

O subteste Armar Objetos apresentou forte correlação com o QIT na SW. Isso talvez sugira que as crianças e os adolescentes com SW que apresentam um QIT maior, também consigam se sair melhor neste subteste e em outras atividades visuo-espaciais.

Por outro lado, em um estudo que verificou a habilidade de montar QC (equivalente ao subteste Armar Objetos) em 21 crianças com SW cuja média do QIT se aproximou dos 70 pontos, ou seja, faixa limite superior para caracterizar o RM leve, foi encontrado um déficit importante nesta habilidade específica (187).

No grupo com SW, a baixa pontuação em três subtestes de execução ligados a tarefas de construção, ou seja, Arranjo de Figuras, Cubos e Armar Objetos, com exceção do subteste de percepção/reconhecimento visuo-espacial Completar Figuras, reforça a hipótese

de um déficit visuo-espacial em relação a atividades que demandam atenção, organização, planejamento e construção na SW (43).

O subteste Cubos, normalmente prejudicado na SW (43,84), é reconhecido como um dos melhores indicadores de habilidades visuo-espaciais gerais das escalas de inteligência Wechsler (200).

Segundo Alexander Luria, considerado o pai da Neuropsicologia, o prejuízo na solução de tarefas construtivas, como no teste Cubo de Kohs, equivalente ao subteste Cubos do WISC-III, pode estar associado a lesões de zonas parieto-ocipitais do hemisfério esquerdo ou a lesões frontais, áreas relacionadas às funções executivas (202). Além disso, pesquisas atuais têm associado o desempenho no subteste Cubos às funções parietais do hemisfério direito (200).

Os pacientes com lesões parieto-ocipitais do hemisfério esquerdo costumam manipular os cubos com faces coloridas de forma ineficiente, sem saber como ordená-los seguindo um modelo, sendo incapazes, portanto, de formar uma imagem mental das relações espaciais necessárias (202).

Já as pessoas com lesões frontais costumam demonstrar dificuldades quanto ao planejamento da atividade de construção, ou seja, elas não operariam por tentativa e erro, com o intuito de elaborar estratégias para construírem como o modelo (202).

Neste caso, o prejuízo não se encontraria nas relações espaciais necessárias (que estariam preservadas), mas sim no planejamento e na execução da atividade (202), ou seja, nas funções executivas.

Nesta pesquisa não foi possível fazer uma análise qualitativa do déficit específico dos participantes com SW nos subtestes Cubos e Armar Objetos, ou seja, se eles demonstraram uma incapacidade de planejar, organizar e manipular os cubos e as peças de forma estratégica, ou se apesar de inúmeras tentativas não conseguiram reproduzir espacialmente o modelo apresentado por conta de um déficit das relações espaciais necessárias.

Além disso, considerando que problemas de atenção já foram relatados em pessoas com SW (181,185), o prejuízo nas habilidades visuo-construtivas pode estar relacionado também ao déficit de atenção específico nesta síndrome.

Na amostra de crianças e adolescentes do WISC-III (edição brasileira), os subtestes verbais e os subtestes de execução apresentaram correlações significativas com o QIV e com o QIE respectivamente (5). Além disso, os subtestes verbais e os subtestes de execução apresentaram correlações significativas entre si (5).

Na SW foi observado um padrão semelhante à amostra brasileira de referência. Entretanto, foi encontrada uma correlação forte entre o subteste verbal Semelhanças e o subteste de execução Armar Objetos que, assim como o subteste Cubos, depende da organização, do planejamento e de outras funções executivas para ordenar as peças de um quebra cabeça.

O subteste Semelhanças está relacionado não apenas ao desenvolvimento da linguagem, mas também ao conhecimento semântico, a fluência verbal (13) e a funções executivas como a categorização, a abstração e o raciocínio lógico (203), sendo que o escore baixo neste subteste específico foi associado a lesões frontais bilaterais (200).

A correlação encontrada entre os subtestes Semelhanças e Armar Objetos no grupo com SW poderia indicar uma dificuldade quanto às funções executivas (planejamento, organização, monitoramento, pensamento abstrato, categorização e elaboração) nesta síndrome.

A influência de um possível déficit em funções executivas na realização do subteste Completar Figuras poderia ser menos representativa no caso da SW, já que esta atividade depende principalmente da percepção, da atenção, da memória visual remota e não da habilidade de construção, do planejamento e da organização de peças e cubos (13,200). Ressalta-se que os participantes com SW apresentaram maior pontuação no subteste Completar Figuras, mesmo em relação aos participantes com SXF e SPW, dando suporte, de certa forma, a hipótese levantada.

Assim como o grupo com SW, o grupo com SXF apresentou um QIT médio dentro da faixa de um RM de grau leve (2), assim como foi descrito em outros estudos atuais com a SXF (8,92).

Como o grau de RM na SXF pode variar de leve a grave (8,92), a ausência do diagnóstico de autismo típico (2) entre os participantes, decorrente do critério de exclusão adotado para esta pesquisa, poderia explicar o comprometimento apenas leve da cognição neste grupo, já que crianças e adolescentes com SXFA costumam apresentar um prejuízo

cognitivo mais acentuado do que crianças e adolescentes com SXF simplesmente (106,107,108,109,114).

Ao contrário do que se observou em relação à SW, a média do QIE foi levemente superior à média do QIV para as crianças e adolescentes com SXF. Oito participantes (61,5%) com SXF, de um total de 13 casos, apresentaram QIE maior que o QIV. Essa diferença foi significativa em apenas um participante, ou seja, uma diferença maior que 12 pontos entre essas duas medidas, segundo o manual do WISC-III (5).

Seis participantes que apresentaram um QIE superior ao QIV tinham idade maior ou igual à 12 anos, sendo que a maior diferença observada diz respeito a um participante com 15 anos, do sexo masculino, de classe média que freqüentava escola especial no momento da avaliação.

Por outro lado, em outro participante com seis anos, também do sexo masculino, de classe baixa que freqüentava uma escola regular, a diferença entre o QIE e o QIV foi maior do que a do grupo como um todo, sugerindo que a idade, o nível sócio-econômico e o tipo de escola, talvez não sejam fatores determinantes para esse constraste encontrado no grupo com SXF. O mesmo não se pode sugerir, entretanto, quanto ao gênero das crianças e adolescentes com SXF, já que apenas um participante com SXF nesta pesquisa era do sexo feminino.

Como essa diferença foi verificada em pouco mais da metade do grupo (61,5%), denotando apenas três pontos de diferença entre a média do QIE e a média do QIV, não se pode afirmar que no grupo com SXF houve um predomínio significativo das habilidades visuo-espaciais sobre as habilidades verbais.

Entretanto, a média dos subtestes de execução foi superior à média dos subtestes verbais na SXF, principalmente entre os subtestes Arranjo de Figuras, Completar Figuras e Cubos e os subtestes verbais Vocabulário e Compreensão.

Os subtestes Vocabulário e Compreensão avaliam, além do desenvolvimento da linguagem, a compreensão e a expressão da linguagem, o conhecimento de normas socioculturais, a linguagem pragmática, a memória semântica, a atenção e o conhecimento prático (13).

O desempenho prejudicado nestes subtestes verbais pode estar associado, por exemplo, a um déficit de atenção/impulsividade na SXF (94,115,116) e/ou a um déficit na

linguagem pragmática (108), e não necessariamente ao conhecimento semântico limitado, já que na SXF há um prejuízo significativo na capacidade de utilizar a linguagem para interação social, tanto em homens como em mulheres, apesar do bom desenvolvimento do vocabulário receptivo e expressivo (108).

O déficit em habilidades visuo-espaciais em contraste com a linguagem praticamente preservada em algumas pessoas com SXF, fez com que alguns autores sugerissem que o prejuízo na inteligência não verbal na SXF faria parte do perfil cognitivo específico desta síndrome (97).

No entanto, os participantes com SXF apresentaram um rendimento superior nos subtestes de execução em relação aos subtestes verbais, sugerindo que as habilidades visuo-espaciais não estão mais prejudicadas do que as habilidades de linguagem em crianças e adolescentes SXF, ao contrário do que foi relatado em pesquisas anteriores (93,132).

Baker et al. (120) encontraram um déficit significativo na memória de trabalho (tanto na alça fonológica e como na alça visuo-espacial) na SXF em relação a crianças com DT.

Porém, quando os autores analisaram as diferenças dentro do grupo de participantes com SXF, eles verificaram que a utilização da alça visuo-espacial (armazenamento de curto prazo de informações visuais e espaciais) foi significativamente superior à alça fonológica (armazenamento de curto prazo de sons da fala e do ambiente) (120).

O resultado encontrado por estes autores talvez possa explicar o desempenho mais expressivo nos subtestes da escala de execução em relação aos subtestes da escala verbal no grupo com SXF desta pesquisa.

No grupo com SXF, o déficit nas habilidades verbais, em detrimento das habilidades visuo-espaciais, sobretudo em meninos (113), poderia estar relacionado ainda ao aumento da idade dos participantes, já que o QIV neste grupo apresentou uma correlação negativa e significativa com a idade.

A hipótese de um declínio específico do QIV em relação à idade não foi confirmada em estudos longitudinais sobre o desenvolvimento cognitivo de crianças com SXF (102,103,189,190).

Um estudo relatou o declínio do QIE em comparação ao aumento da idade dos sujeitos com SXF (103). Outra pesquisa não encontrou diferenças significativas entre essas

medidas (QIV e QIE) ao longo do tempo (102). Outros dois estudos relataram um declínio do QIT ao longo do tempo em crianças e adolescentes com SXF (189,190), principalmente entre os homens (190).

O QIT dos participantes com SXF correlacionou-se significativamente com QIV e a maioria dos subtestes verbais. Assim como o grupo com SW, no grupo com SXF, o QIT demonstrou forte correlação com o QIV, mas não com o QIE. Provavelmente, as habilidades verbais representam um fator importante na determinação do perfil cognitivo de ambas as síndromes, ou seja, como um ponto forte na SW e como um ponto fraco na SXF.

O grupo com SPW apresentou um QIT médio dentro da faixa considerada para caracterizar o RM leve (2), assim como foi reportado em outros estudos sobre a inteligência geral de pessoas com SPW (7,9,155,173).

Nesta pesquisa, foi encontrada uma forte correlação negativa entre a idade e o QIT para o grupo com SPW. Os participantes adolescentes, de maneira geral, apresentaram um QIT menor. É possível que o QIT de pessoas com SPW decline ao longo do desenvolvimento.

No entanto, assim como foi ressaltado para o grupo com SW e SXF, as hipóteses sobre o declínio nos escores dos QIs e dos subtestes do WISC-III nestas síndromes só podem ser confirmadas por meio de estudos longitudinais futuros.

Ao contrário da SW e da SXF, um dos participantes do grupo com SPW apresentou um QIT acima da faixa do RM leve, ou seja, uma pontuação característica de uma inteligência limítrofe, o que pode acontecer em alguns casos de SPW (157,162).

Houve uma diferença de oito pontos entre a média do QIE e do QIV na SPW (QIE > QIV). Com exceção de um caso, os demais participantes, divididos igualmente entre meninos e meninas, apresentaram o QIE superior ao QIV.

Essa diferença foi mais acentuada para o grupo das meninas, sendo que em duas delas (ambas de classe baixa e de escola especial) a diferença entre o QIE e o QIV foi significativa, de acordo com o manual do WISC-III (5).

Como as meninas costumam apresentar melhores habilidades verbais em relação às habilidades visuo-espaciais e os meninos o contrário, apesar das controvérsias em relação a estes achados (200), sugere-se que a variação encontrada entre o QIE e o QIV, tanto em meninas como em meninos com SPW, seja resultado do bom desempenho em atividades

visuo-espaciais descrito em pessoas com esta síndrome (9,155,160), independente do gênero destas.

No entanto, outras pesquisas não confirmaram a hipótese de um predomínio das habilidades visuo-espaciais sobre as habilidades verbais na SPW (157,167,168,172,192).

Os participantes com SPW ficaram abaixo da média nos subtestes verbais em relação ao grupo de referência (5), corroborando a hipótese de um déficit de linguagem expressiva significativo na SPW (156,161). Deve-se ressaltar, entretanto, que pode haver diferenças importantes nos subtestes da escala verbal do WISC-III dependendo do subtipo genético da SPW considerado (DP ou DUM) (167).

Nesta pesquisa, a maioria dos participantes com SPW que obtiveram confirmação por exame citogenético apresentaram a DP ( $n = 6$  ou 66,6%), subtipo genético que foi associado a piores habilidades verbais e melhores habilidades visuo-espaciais em relação ao subtipo genético DUM (7,167,171,173).

O grupo com SPW obteve escore mais baixo nos subtestes verbais Vocabulário, Informação e Compreensão e escore mais alto no subteste verbal Aritmética. Pesquisas realizadas em outros contextos culturais relataram um pior rendimento nos subtestes Vocabulário, Informação e Compreensão em pessoas com SPW e DP em relação àquelas com SPW e DUM (167,171); também em relação a crianças com DT (169); e um rendimento semelhante a pessoas com RM nestes subtestes verbais (158,167).

Em relação ao subteste Aritmética, o bom desempenho encontrado no grupo com SPW neste subteste específico contraria, de certa forma, os resultados de pesquisas atuais que apontaram o déficit em habilidades matemáticas como uma das principais características do perfil cognitivo de crianças, adolescentes e adultos com SPW (7,157,158).

Em relação aos subtestes de execução do WISC-III, houve um destaque referente ao grupo com SPW na pontuação dos subtestes Cubos, Armar Objetos e Arranjo de Figuras. Estes resultados estão de acordo com as pesquisas que destacaram o bom desempenho de crianças e adolescentes com SPW em habilidades visuo-construtivas em detrimento das habilidades de linguagem, como no subteste Cubos (155,191,192) e em atividades de montar QC (9,160), como no subteste Armar Objetos do WISC-III.

O escore destes subtestes na SPW, no entanto, está abaixo da média para o grupo de referência do WISC-III (5), assim como foi encontrado em outra pesquisa que comparou crianças com SPW e crianças com DT nestas habilidades (169).

Outro resultado que reforça a importância das habilidades visuo-espaciais na determinação do perfil cognitivo na SPW diz respeito à forte correlação estabelecida não só entre o QIT e o QIV, mas também em relação ao QIE e alguns subtestes visuo-espaciais, padrão que não foi verificado nos grupos com SW e SXF.

Assim como na amostra de referência de crianças e adolescentes do WISC-III (5), no grupo com SPW houve correlação entre os subtestes verbais e o QIV e entre os subtestes de execução e o QIE.

Os subtestes verbais e os subtestes de execução apresentaram correlações fortes e significativas dentro de cada escala (Verbal ou Execução), assim como foi observado na população de referência (5), na SW e na SXF.

Além disso, os subtestes verbais e de execução apresentaram correlações significativas e positivas entre si (Verbal x Execução), algo que foi encontrado na SW somente em relação aos subtestes Armar Objetos e Semelhanças, mas não foi observado na SXF.

Ao contrário da SW, na SPW houve correlação positiva entre quatro subtestes verbais e de execução, sugerindo um forte relacionamento entre os seguintes subtestes: Cubos e Informação, Completar Figuras e Informação, Completar Figuras e Compreensão, Arranjo de Figuras e Compreensão.

Estes resultados sugerem que os participantes que apresentaram um escore maior nos subtestes visuo-espaciais também apresentaram um escore melhor nos subtestes Informação e Compreensão, e vice-versa.

Os subtestes verbais Informação e Compreensão avaliam não somente a linguagem expressiva da criança ou adolescente, mas também o conhecimento adquirido, particularmente o conhecimento sobre informações gerais e a compreensão de conceitos e normas socioculturais (5,13,200), que podem estar atrelados a estimulação ambiental e ao nível de escolaridade dos sujeitos avaliados (200).

O resultado ligeiramente superior nestes subtestes verbais em relação aos outros da escala verbal na SPW pode estar associado à melhor compreensão de regras e conceitos

sociais e não necessariamente ao desenvolvimento da linguagem nesta síndrome. No entanto, estudos que correlacionem habilidades visuo-espaciais, habilidades sociais e o nível de escolaridade de crianças e adolescentes com SPW são necessários para confirmar esta hipótese.

Enquanto que na SW houve uma correlação negativa entre a idade dos participantes e o escore no subteste Armar Objetos, na SPW este foi o único subteste em que a idade apresentou correlação positiva, ainda que não tenha sido significativa.

Isto pode sugerir que à medida que as crianças com SW e SPW crescem o déficit (SW) e o bom desempenho (SPW) em atividades visuo-construtivas pode-se tornar ainda mais evidente. Para confirmar esta suposição, devem ser realizados estudos longitudinais que comparem as habilidades visuo-construtivas de crianças e adolescentes com SPW e SW.

Ao se comparar as três síndromes foram encontradas diferenças significativas em relação ao perfil comportamental e ao perfil cognitivo entre elas.

Pesquisas sobre o fenótipo comportamental diferencial dessas síndromes relataram um déficit de atenção significativo na SXF e na SPW (22), um déficit de atenção mais acentuado e maior frequência de depressão e ansiedade na SW em relação à SXF e à SPW (181,185), maior frequência da teimosia e comportamentos opositores na SPW (181), problemas de comunicação e socialização mais expressivos na SXF (181), melhor sociabilidade na SW (182), maior prevalência de comportamentos autísticos na SXF (183), maior prevalência de comportamentos obsessivos e hiperfagia na SPW (183), agressividade mais acentuada na SPW (184) e melhor comunicação e socialização na SPW em relação à SW e à SXF (186).

Nesta pesquisa, houve diferenças significativas entre as síndromes apenas em relação à frequência de comportamentos auto-agressivos e na hiperfagia, sendo que ambos foram mais prevalentes na SPW, contrariando, de certa forma, a maioria dos resultados encontrados por pesquisadores de outros contextos culturais sobre o fenótipo comportamental diferencial entre estas três síndromes.

No entanto, mesmo sem significância estatística, foram encontrados resultados semelhantes aos outros estudos quanto à frequência de comportamentos e sintomas específicos a estas síndromes.

O grupo com SXF, por exemplo, apresentou maior frequência das queixas relacionadas à dificuldade de aprendizagem, hiperatividade, déficit de atenção, diagnóstico de TDAH, heteroagressividade, problemas de socialização, ansiedade e enurese. Já o grupo com SW apresentou maior frequência do diagnóstico de episódio depressivo/ depressão e de fobias/ medos, além de uma menor frequência de queixas relacionadas às dificuldades de socialização.

Em relação ao perfil cognitivo diferencial dessas síndromes, não foi encontrada uma diferença significativa em relação ao QIT, ainda que na SW o escore do QIT tenha sido um pouco superior em comparação à SPW e à SXF. As três síndromes apresentaram um QIT característico de um RM de grau leve.

Pesquisas que compararam o QIT de crianças e adolescentes com SW, SXF ou SPW também não encontraram diferenças significativas entre a SW e a SXF (185,189,190) e entre a SW e a SPW (187) nesta medida.

Por outro lado, neste estudo, foram encontradas diferenças significativas em relação ao QIV e os subtestes verbais Informação, Vocabulário e Compreensão entre as três síndromes.

O QIV na SW foi superior ao QIV na SXF e na SPW em aproximadamente dez pontos, com diferença significativa em relação à SPW e uma tendência à diferença em relação à SXF. Por outro lado, houve diferença significativa entre a SW e a SXF no ICV, índice fatorial que representa de maneira mais fidedigna as habilidades verbais do que o QIV em casos em que há grande variação entre os subtestes do WISC-III (13).

Os participantes com SW destacaram-se sobre os participantes com SPW nos subtestes Informação, Vocabulário e Compreensão, e em relação aos participantes com SXF nos subtestes Vocabulário e Compreensão. Destacaram-se também no subteste Semelhanças, embora sem significância estatística, o que pode ser um indicativo da influência de um possível déficit nas funções executivas (pensamento abstrato) neste subteste especificamente.

Não houve diferenças significativas entre a SXF e a SPW em relação aos subtestes da escala verbal, contrariando os achados de Woodcock et al. (191) sobre o desempenho significativamente superior de crianças e adolescentes com SPW nos subtestes Semelhanças e Vocabulário em relação a crianças e adolescentes com SXF.

Ainda que o subteste Aritmética faça parte da escala verbal, ele avalia, além da linguagem expressiva, a memória de trabalho, a atenção, a concentração, a velocidade para realizar cálculos mentais e a abstração (13,200,203).

Sendo assim, o déficit observado na SW neste subteste, assim como foi observado na SXF e na SPW, não necessariamente indicaria um prejuízo da linguagem expressiva, mas poderia revelar um déficit de atenção, concentração e memória imediata, características relacionadas a este subteste específico (200).

Algumas pesquisas relataram a superioridade de habilidades de linguagem de crianças e adolescentes com SW em relação à SD (70), mas não em relação à SPW (187,192) e à SXF (189).

Os resultados encontrados nesta pesquisa sugerem que nas crianças e adolescentes com SW há um predomínio significativo das habilidades de linguagem, mesmo quando esta síndrome é comparada a outras condições que apresentam o RM de graus semelhantes, como a SPW e a SXF.

O mesmo não pode ser dito quando pessoas com SW são comparadas a pessoas com DT nestas habilidades (71,72), já que os participantes com SW deste estudo também apresentaram o QIV e a pontuação dos subtestes verbais abaixo da média para o grupo de referência (5).

Mesmo assim, estes resultados dão suporte a hipótese de um perfil cognitivo específico para a SW, no qual a linguagem seria um ponto forte desta condição, assim como foi relatado em pesquisas de outros contextos culturais (43,47,77,78,79,80,81,82,83).

Na SPW foi descrito um melhor desempenho em atividades visuo-construtivas, como por exemplo, no subteste Cubos (155) e no subteste Armar Objetos (montar QC) em relação as pessoas com RM (não síndrômico) e até mesmo em relação as pessoas com DT (9,160).

Além disso, estudos realizados em diferentes contextos culturais verificaram que as crianças com SPW são capazes de completar o dobro de peças de um QC em relação a crianças com SW (187) e podem apresentar um desempenho significativamente superior nos subtestes Cubos e Armar Objetos em relação às crianças com SW (192) e às crianças com SXF (191).

Nesta pesquisa, os participantes com SPW também apresentaram um desempenho significativamente superior no subteste Cubos e Armar Objetos em relação aos participantes com SW e SXF, sugerindo um perfil cognitivo peculiar para a SPW no qual as habilidades visuo-construtivas seriam um ponto forte desta condição, contrastando com o déficit cognitivo geral (RM).

Ainda que não tenha sido encontrada uma diferença significativa para o QIE entre as síndromes, houve, no entanto, uma diferença significativa em relação ao IOP, índice que representa de maneira mais fidedigna as habilidades não-verbais do que o QIE quando há muita variação entre os subtestes do WISC-III (13).

Pela análise de comparações múltiplas de Dunn não foi possível verificar entre quais síndromes houve diferença significativa em relação ao IOP. Mesmo assim, observou-se que a diferença neste índice foi maior entre a SPW e a SW, e entre a SPW e SXF, mas não foi tão expressiva entre a SW e a SXF, reforçando a hipótese de habilidades visuo-espaciais mais desenvolvidas na SPW em comparação a outras síndromes genéticas.

Os participantes com SXF apresentaram, de maneira geral, um desempenho superior a SW no que diz respeito aos subtestes visuo-espaciais e um desempenho superior à SPW quanto aos subtestes verbais.

No entanto, ao contrário da SW e da SPW, não foi observada nenhuma diferença significativa no perfil cognitivo da SXF em relação à SW e à SPW, o que provavelmente poderia ser explicado pelo maior número de participantes do sexo masculino neste grupo, já que os homens com SXF costumam apresentar um déficit cognitivo mais significativo em relação às mulheres (101), sobretudo na linguagem expressiva (113).

Um estudo em que o WISC-III foi aplicado em 43 crianças e adolescentes com RM leve (não sindrômico), de seis a 16 anos, foi verificado pouca variação no desempenho dos participantes nos subtestes das escalas verbais e de execução, sendo que o escore médio do QIV e do QIE foi exatamente igual para este grupo estudado (5).

Nesta pesquisa, as habilidades de linguagem verbal e as habilidades visuo-espaciais relacionadas a atividades de construção destacaram-se nos grupos com SW e SPW respectivamente, apesar do déficit intelectual geral (RM leve) associado a ambas as condições. Além disso, padrões de correlação específicos entre as variáveis estudadas foram verificados entre as três síndromes.

Estes resultados dão suporte à hipótese da cognição humana baseada em módulos especializados, assim como sugerem Fodor (10), Gardner (12), Tooby e Cosmides (15) e Pinker (17).

Mesmo que esses módulos não possam ser visíveis a olho nu, ou delimitados em partes bem definidas de nosso cérebro, eles poderiam estar espalhados de maneira não organizada sobre ele, sendo responsáveis por funções cognitivas específicas, como por exemplo, a linguagem e as habilidades visuo-espaciais (17).

Apesar de compartilharem um comprometimento intelectual geral, estas síndromes demonstraram estar associadas ao desenvolvimento de habilidades particulares que se destacam em relação a outras condições que apresentam o RM de mesmo grau, provavelmente, independente de fatores sócio-culturais, já que em outros países resultados semelhantes foram descritos.

Logo, ao contrário do que os críticos da MM afirmam, neste estudo há a sugestão de independência entre estas habilidades cognitivas, contrariando a suposição de uma inteligência geral (fator *g*) que seria responsável pela variação de outras funções cognitivas específicas, assim como Spearman propusera (1). Há a indicação, ao invés disso, de uma especialização cognitiva nestas síndromes, em que pontos fortes e fracos revelam-se em atividades específicas de linguagem, de construção e percepção visuo-espacial.

Estes resultados apontam para a existência de pelo menos dois módulos independentes: um módulo relacionado ao processamento da linguagem verbal e um módulo dedicado ao processamento de estímulos visuo-espaciais e a resolução as atividades visuo-construtivas.

Para que as hipóteses desta pesquisa sejam confirmadas, estudos transversais e longitudinais sobre o perfil cognitivo destas e outras síndromes devem ser realizados, sobretudo em culturas não Anglo-Saxãs, nas quais estes estudos são mais escassos. Além disso, seria necessário controlar os fatores sócio-culturais, além de variáveis como o gênero e a idade.

## 6 - CONCLUSÕES

Os resultados encontrados nesta pesquisa reforçam o conceito da cognição humana baseada em módulos independentes, sugerindo dois módulos distintos: um módulo relacionado à linguagem e um módulo relacionado às capacidades visuo-espaciais.

As síndromes estudadas compartilharam características cognitivas descritas em estudos de outros contextos culturais, como a habilidade de linguagem verbal praticamente preservada na SW, a destreza de pessoas com SPW em atividades visuo-construtivas, assim como o déficit nas habilidades visuo-espaciais na SW e o déficit em habilidades linguagem verbal na SXF e na SPW.

O desempenho marcante de habilidades de linguagem verbal na SW e de habilidades visuo-espaciais na SPW, destoando de outras síndromes que apresentam déficits intelectuais semelhantes, foi bem expressivo, ainda que a amostra tenha apresentado limitações.

Esses resultados contribuem significativamente para o debate sobre o perfil cognitivo específico de síndromes genéticas que apresentam RM, como a SW, a SXF e a SPW, reforçando a hipótese da modularidade cognitiva nessas crianças e adolescentes.

Os estudos futuros devem considerar uma casuística maior para a comparação de habilidades específicas atreladas as síndromes ao longo do desenvolvimento, controlando variáveis como a idade, o gênero e o nível sócio-econômico dos participantes.

Estes estudos devem considerar, além da avaliação quantitativa do WISC-III e de outros testes psicométricos, também a avaliação qualitativa das habilidades de linguagem e das habilidades visuo-espaciais entre estas síndromes.

Além disso, a inclusão de novas síndromes como a SD, a SA, a SAF, a SHH, a síndrome de Smith-Magenis, a síndrome de Turner, a síndrome Velo-Cardio-Facial (deleção 22q11.2) e a síndrome de Lesch-Nyhan poderá contribuir significativamente para o estudo das especificidades cognitivas de síndromes genéticas que apresentam RM, além de poder acrescentar dados relevantes aos debates sobre a natureza da cognição humana.

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papalia DE, Olds SW, Feldman RD. Desenvolvimento humano. 8ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 888p.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. 352p.
3. Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry*. 2008 Nov; 193(5):364-72.
4. American Psychiatry Association. DSM-IV-TR: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª. ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2002. 880p.
5. Wechsler D. Escala de inteligência Wechsler para crianças: adaptação e padronização de uma amostra brasileira. 3ª. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
6. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St George M. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12 Suppl 1:7-29.
7. Whittington J, Holland A, Webb T. Relationship between the IQ of people with Prader-Willi syndrome and that of their siblings: evidence for imprinted gene effects. *J Intellect Disabil Res*. 2009 May; 53(5):411-8.
8. Siegel MS, Smith WE. Psychiatric features in children with genetic syndromes: toward functional phenotypes. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2010 Apr; 19(2):229-61, viii.
9. Dykens EM. Are jigsaw puzzle skills 'spared' in persons with Prader-Willi syndrome? *J Child Psychol Psychiatry*. 2002 Mar; 43(3):343-52.
10. Fodor J. The modularity of mind. Cambridge, MA: MIT Press; 1983. 144p.
11. Chomsky N. Linguagem e pensamento. Petrópolis (RJ): Vozes Ltda; 1971. 127p.
12. Gardner H. Frames of mind: the theory of multiple intelligences. New York: BasicBooks; 1983. 440p.
13. Cunha JA. Psicodiagnóstico V. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2000. 678p.
14. Visser BA, Ashton MC, Vernon PA. Beyond g: putting multiple intelligences theory to the test. *Intelligence*. 2006 Sep-Oct; (34)5:487-502.
15. Tooby J, Cosmides L. The psychological foundations of culture. In: Barkow J, Cosmides L, Tooby J (Eds.). *The adapted mind: evolutionary psychology and the generation of culture*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 19-136.

16. Darwin C. A origem das espécies. Belo Horizonte: Itatiaia; 2002. 382p.
17. Pinker S. Como a mente funciona. 2ª. ed. São Paulo: Companhia das Letras; 1998. 666p.
18. Messick S. Multiple intelligences or multilevel intelligence? Selective emphasis on distinctive properties of hierarchy: on Gardner's frames of mind and Sternberg's beyond IQ in the context of theory and research on the structure of human abilities. *Psychological Inquiry*. 1992; 3(4):365–84.
19. Karama S, Colom R, Johnson W, Deary IJ, Haier R, Waber DP, et al. Cortical thickness correlates of specific cognitive performance accounted for by the general factor of intelligence in healthy children aged 6 to 18. *Neuroimage*. 2011 Apr; 55(4):1443-53.
20. Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*. 2007 Apr; 30(2):135-54; discussion 154-87.
21. Hodapp RM, Dykens EM. Intellectual disabilities and child psychiatry: looking to the future. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Jan; 50(1-2):99-107.
22. Pulsifer MB. The neuropsychology of mental retardation. *J Int Neuropsychol Soc*. 1996 Mar; 2(2):159-76.
23. Barrett HC, Kurzban R. Modularity in cognition: framing the debate. *Psychol Rev*. 2006 Jul; 113(3):628-47.
24. Pinker S. So how does the mind work? *Mind & Language*. 2005 Feb; 20(1):1-24.
25. Williams JC, Barrat-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvar aortic stenosis. *Circulation*. 1961 Dec; 24:1311-8.
26. Beuren AJ. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects: OAS VIII*; 1962; 5:45-56.
27. Gonçalves OF, Pérez A, Henriques M, Prieto M, Lima MR, Siebert MF, et al. Funcionamento cognitivo e produção narrativa no síndrome de Williams: congruência ou dissociação neurocognitiva? *Int J Clin Health Psychol*. 2004 May; 4(3):623-38.
28. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol*. 2002 Apr; 17(4):269-71.
29. Korenberg JR, Chen XN, Hirota H, Lai Z, Bellugi U, Burian D, et al. VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12 Suppl 1:89-107.

30. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet.* 1995 Jul; 57(1):49-53.
31. Sugayama SM, Leone C, Chauffaille Mde L, Okay TS, Kim CA. Williams Syndrome: development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2007 Apr; 62(2):159-66.
32. Waxler JL, Levine K, Pober BR. Williams syndrome: a multidisciplinary approach to care. *Pediatr Ann.* 2009 Aug; 38(8):456-63.
33. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Genética e linguagem na síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. *Pró-Fono R. Atual. Cient.* 2006 Set-Dez; 18(3):331-38.
34. Järvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL, et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol.* 2008 Winter; 20(1):1-35.
35. Karmiloff-Smith A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cogn Sci.* 1998 Oct; 2(10):389-98.
36. Donnai D, Karmiloff-Smith A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet.* 2000 Summer; 97(2):164-71.
37. Metcalfe K. Williams Syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Arch Dis Child.* 1999 Sep; 81(3):198-200.
38. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008 Jun; 49(6):576-608.
39. Teixeira MCTV, Monteiro CRC, Velloso RL, Kim CA, Carreiro LRR. Fenótipo comportamental e cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Williams-Beuren. *Pró-Fono R. Atual. Cient.* 2010 Jul-Set; 22(3):215-20.
40. Greer MK, Brown FR 3rd, Pai GS, Choudry SH, Klein AJ. Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997 Sep; 74(5):521-5.
41. Levine K, Wharton R. Williams syndrome and happiness. *Am J Ment Retard.* 2000 Sep; 105(5):363-71.
42. Carrasco X, Castillo S, Arayena T, Rothhammer P, Aboitiz F. Williams syndrome: pediatric, neurologic, and cognitive development. *Pediatr Neurol.* 2005 Mar; 32(3):166-72.

43. Bellugi U, Lichtenberger L, Mills D, Galaburda A, Korenberg JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci.* 1999 May; 22(5):197-207.
44. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn.* 2000 Dec; 44(3):604-28.
45. Jarrold C, Baddeley AD, Hewes AK, Phillips C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex.* 2001; 37(3):423-31.
46. Mervis CB, Becerra AM. Language and communicative development in Williams syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(1):3-15.
47. Campbell LE, Stevens A, Daly E, Toal F, Azuma R, Karmiloff-Smith A, et al. A comparative study of cognition and brain anatomy between two neurodevelopmental disorders: 22q11.2 deletion syndrome and Williams syndrome. *Neuropsychologia.* 2009 Mar; 47(4):1034-44.
48. Nakamura M, Mizuno S, Douyuu S, Matsumoto A, Kumagai T, Watanabe S, et al. Development of visuospatial ability and kanji copying in Williams syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009 Aug; 41(2):95-100.
49. Schmitt JE, Eliez S, Warsofsky IS, Bellugi U, Reiss AL. Corpus callosum morphology of Williams syndrome: relation to genetics and behavior. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Mar; 43(3):155-9.
50. Reiss AL, Eckert MA, Rose FE, Karchemskiy A, Kesler S, Chang M, et al. An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *J Neurosci.* 2004 May; 24(21):5009-15.
51. Reiss AL, Eliez S, Schmitt JE, Straus E, Lai Z, Jones W, et al. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12 Suppl 1:65-73.
52. Eckert MA, Hu D, Eliez S, Bellugi U, Galaburda A, Korenberg J, et al. Evidence for superior parietal impairment in Williams syndrome. *Neurology.* 2005 Jan; 64(1):152-3.
53. Jackowski AP, Rando K, Maria de Araújo C, Del Cole CG, Silva I, Tavares de Lacerda AL. Brain abnormalities in Williams syndrome: a review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 Jul; 13(4):305-16.
54. Karmiloff-Smith A, Klima E, Bellugi U, Grant J, Baron-Cohen S. Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with Williams syndrome. *J Cogn Neurosci.* 1995 Spring; 7(2):196-208.

55. Wang PP, Doherty S, Rourke SB, Bellugi U. Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome. *Brain Cogn.* 1995 Oct; 29(1):54-65.
56. Isaac L, Lincoln A. Featural versus configural face processing in a rare genetic disorder: Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Nov; 55(11):1034-42.
57. Bellugi U, Bihrlle A, Jernigan T, Trauner D, Doherty S. Neuropsychological, neurological, and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; 6:115-25.
58. Howlin P, Davies M, Udwin O. Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998 Feb; 39(2):183-9.
59. Atkinson J, Anker S, Braddick O, Nokes L, Mason A, Braddick F. Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Dev Med and Child Neurol.* 2001 May; 43(5):330-7.
60. Bellugi U, Korenberg JR, Klima ES. Williams Syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clinical Neuroscience Research.* 2001 May; 1(3):217-29.
61. Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Procedural learning deficit in children with Williams syndrome. *Neuropsychologia.* 2001; 39(7):665-77.
62. Rhodes SM, Riby DM, Park J, Fraser E, Campbell LE. Executive neuropsychological functioning in individuals with Williams syndrome. *Neuropsychologia.* 2010 Apr; 48(5):1216-26.
63. Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 May; 154C(2):229-48.
64. Tsai SW, Wu SK, Liou YM, Shu SG. Early development in Williams syndrome. *Pediatr Int.* 2008 Apr; 50(2):221-4.
65. Reilly J, Klima ES, Bellugi U. Once more with feeling: affect and language in atypical populations. *Dev Psychopathol.* 1990 Oct; 2(4):367-91.
66. Mervis CB, John AE. Vocabulary abilities of children with Williams syndrome: strengths, weaknesses, and relation to visuospatial construction ability. *J Speech Lang Hear Res.* 2008 Aug; 51(4):967-82.
67. Fishman I, Yam A, Bellugi U, Mills D. Language and sociability: insights from Williams syndrome. *J Neurodev Disord.* 2011 Sep; 3(3):185-92.
68. Zitzer-Comfort C, Doyle T, Masataka N, Korenberg J, Bellugi U. Nature and nurture: Williams syndrome across cultures. *Dev Sci.* 2007 Nov; 10(6):755-62.

69. Doyle TF, Bellugi U, Korenberg JR, Graham J. "Everybody in the world is my friend" hypersociability in young children with Williams syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 30; 124A(3):263-73.
70. Crawford NA, Edelson LR, Skwerer DP, Tager-Flusberg H. Expressive language style among adolescents and adults with Williams syndrome. *Appl Psycholinguist*. 2008 Sep 4; 29(4):585-602.
71. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2007 Jan-Mar; 12(1):1-9.
72. Rossi NF, Souza DH, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Speech fluency profile in Williams-Beuren syndrome: a preliminary study. *Pró-Fono R. Atual. Cient*. 2009 Abr-Jun; (21)2:107-12.
73. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985 Oct; 21(1):37-46.
74. Porter MA, Coltheart M, Langdon R. Theory of mind in Williams syndrome assessed using a nonverbal task. *J Autism Dev Disord*. 2008 May; 38(5):806-14.
75. Wechsler D, Golombok S, Rust J. *Wechsler Intelligence Scales for Children*. 3<sup>rd</sup>. ed. UK: Psychology Corporation; 1992.
76. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3<sup>rd</sup>. ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
77. Arnold R, Yule W, Martin, N. The psychological characteristics of infantile hypercalcaemia: a preliminary investigation. *Dev Med and Child Neurol*. 1985 Feb; 27, 49-59.
78. Udwin O, Yule W, Martin N. Cognitive abilities and behavioral characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia. *J Child Psychol Psychiatry*. 1987 Mar; 28(2):297-309.
79. Capirci O, Sabbadini L, Volterra V. Language development in Williams syndrome: a case study. *Cogn Neuropsychol*. 1996; 13(7):1017-39.
80. Karmiloff-Smith A, Grant J, Berthoud I, Davies M, Howlin P, Udwin O. Language and Williams syndrome: how intact is "intact"? *Child Dev*. 1997 Apr; 68(2):246-62.
81. Karmiloff-Smith A, Tyler LK, Voice K, Sims K, Udwin O, Howlin P, et al. Linguistic dissociations in Williams syndrome: evaluating receptive syntax in on-line and off-line tasks. *Neuropsychologia*. 1998 Apr; 36(4):343-51.

82. Deruelle C, Mancini J, Livet MO, Cassé-Perrot C, de Schonen S. Configural and local processing of faces in children with Williams syndrome. *Brain Cogn.* 1999 Dec; 41(3):276-98.
83. Don AJ, Schellenberg EG, Rourke BP. Music and language skills of children with Williams syndrome. *Child Neuropsychol.* 1999 Dec; 5(3):154-70.
84. Vicari S, Bates E, Caselli MC, Pasqualetti P, Gagliardi C, Tonucci F, et al. Neuropsychological profile of Italians with Williams syndrome: an example of a dissociation between language and cognition? *J Int Neuropsychol Soc.* 2004 Oct; 10(6):862-76.
85. Sampaio A, Fernández M, Henriques M, Carracedo A, Sousa N, Gonçalves OF. Cognitive functioning in Williams Syndrome: a study in Portuguese and Spanish patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 Jul; 13(4):337-42.
86. Porter MA, Coltheart M. Cognitive heterogeneity in Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2005; 27(2):275-306.
87. Rice ML, Warren SF, Betz SK. Language symptoms of developmental language disorders: an overview of autism, Down syndrome, fragile X, specific language impairment, and Williams syndrome. *Appl Psycholinguist.* 2005 Jan; 26(1):7-27.
88. Martin JP, Bell J. A Pedigree of Mental Defect Showing Sex Linkage. *J Neurol Psychiatry.* 1943 Jul; 6(3-4):154-7.
89. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet.* 1969 May; 21(3):231-244.
90. Lehrke R. A theory of X-linkage of major intellectual traits. *Am J Ment Defic.* 1972 May; 76(6):611-19.
91. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991 May; 65(5):905-14.
92. Lombroso PJ, Ogren MP. Fragile X syndrome: keys to the molecular genetics of synaptic plasticity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Jul; 47(7):736-9.
93. Cornish KM, Li L, Kogan CS, Jacquemont S, Turk J, Dalton A, et al. Age-dependent cognitive changes in carriers of the fragile X syndrome. *Cortex.* 2008 Jun; 44(6):628-36.
94. Carvalho M. Síndrome do X frágil: guia para famílias e profissionais. Ribeirão Preto: SBG; 2003. 165p.

95. Zingerevich C, Greiss-Hess L, Lemons-Chitwood K, Harris SW, Hessel D, Cook K, et al. Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and without autism. *J Intellect Disabil Res.* 2009 Jan; 53(1):11-8.
96. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004; 10(1):31-41.
97. Mazzocco MM. Advances in research on the Fragile X Syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6(2):96-106.
98. Bennetto L, Pennington BF, Porter D, Taylor AK, Hagerman RJ. Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology.* 2001 Apr; 15(2):290-9.
99. Veiga MF, Toralles MBP. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil. *J Pediatr.* 2002 Jul-Aug; 78(1):55-62.
100. Suvrathan A, Chattarji S. Fragile X syndrome and the amygdala. *Curr Opin Neurobiol.* 2011 Jun; 21(3):509-15.
101. Goodman R, Scott S. *Psiquiatria Infantil.* São Paulo: Roca; 2004. 412p.
102. Hall SS, Burns DD, Lightbody AA, Reiss AL. Longitudinal changes in intellectual development in children with Fragile X syndrome. *J Abnorm Child Psychol.* 2008 Aug; 36(6):927-39.
103. Hernandez RN, Feinberg RL, Vaurio R, Passanante NM, Thompson RE, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: a longitudinal evaluation. *Am J Med Genet A.* 2009 Jun; 149A(6):1125-37.
104. Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, Clifford S, Gould E, Bulhak-Paterson D, et al. Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31(3):315-26.
105. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X checklist. *Am J Med Genet.* 1991 Feb-Mar; 38(2-3):283-7.
106. Hatton DD, Sideris J, Skinner M, Mankowski J, Bailey DB Jr, Roberts J, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet A.* 2006 Sep; 140A(17):1804-13.
107. Philofsky A, Hepburn SL, Hayes A, Hagerman R, Rogers SJ. Linguistic and cognitive functioning and autism symptoms in young children with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004 May; 109(3):208-18.

108. Abbeduto L, Brady N, Kover ST. Language development and fragile X syndrome: profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Mental Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007 Jan; 13(1):36-46.
109. Lewis P, Abbeduto L, Murphy M, Richmond E, Giles N, Bruno L, et al. Cognitive, language and social-cognitive skills of individuals with fragile X syndrome with and without autism. *J Intellect Disabil Res.* 2006 Jul; 50(Pt 7):532-45.
110. Schopler E, Reichler R, Renner B. The childhood autism rating scale (CARS). Los Angeles: Western Psychological Services; 1988.
111. Dissanayake C, Bui Q, Bulhak-Paterson D, Huggins R, Loesch DZ. Behavioural and cognitive phenotypes in idiopathic autism versus autism associated with fragile X syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009 Mar; 50(3):290-9.
112. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 4<sup>th</sup>. ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2003.
113. Kover ST, Abbeduto L. Expressive language in male adolescents with fragile X syndrome with and without comorbid autism. *J Intellect Disabil Res.* 2010 Mar; 54(3):246-65.
114. Estigarribia B, Martin GE, Roberts JE, Spencer A, Gucwa A, Sideris J. Narrative Skill in Boys with Fragile X Syndrome with and without Autism Spectrum Disorder. *Appl Psycholinguist.* 2011; 32(2):359-388.
115. Sadock BJ, Sadock VA. Retardo mental. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica.* 9<sup>a</sup>. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 1238-57.
116. Roberts JE, Hatton DD, Long AC, Anello V, Colombo J. Visual Attention and Autistic Behavior in Infants with Fragile X Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2011 Jul 1. [Epub ahead of print]
117. Cornish K, Swainson R, Cunnington R, Wilding J, Morris P, Jackson G. Do women with fragile X syndrome have problems in switching attention: preliminary findings from ERP and fMRI. *Brain Cogn.* 2004 Apr; 54(3):235-9.
118. Fisch GS. Cognitive-behavioral profiles of females with the fragile X mutation. *Am J Med Genet A.* 2006 Apr; 140(7):673-7.
119. Gothelf D, Furfaro JA, Penniman LC, Glover GH, Reiss AL. The contribution of novel brain imaging techniques to understanding the neurobiology of mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005; 11(4):331-9.

120. Baker S, Hooper S, Skinner M, Hatton D, Schaaf J, Ornstein P, Bailey D. Working memory subsystems and task complexity in young boys with Fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Jan; 55(1):19-29.
121. Yonamine SM, da Silva AA. Características da comunicação em indivíduos com a síndrome do X-Frágil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002 Dec; 60(4):981-5.
122. Ferreira GC, Lamônica DAC. Caracterização da linguagem na síndrome do x-frágil: estudo bibliográfico. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica.* 2005 Jan-Abr; 17(1):111-20.
123. Fisch GS, Simensen R, Tarleton J, Chalifoux M, Holden JJ, Carpenter N, et al. Longitudinal study of cognitive abilities and adaptive behavior levels in fragile X males: a prospective multicenter analysis. *Am J Med Genet.* 1996 Aug; 64(2):356–61.
124. Fisch GS, Carpenter N, Holden JJ, Howard-Peebles PN, Maddalena A, Borghgraef M, et al. Longitudinal changes in cognitive and adaptive behavior in fragile X females: a prospective multicenter analysis. *Am J Med Genet.* 1999 Apr; 83(4):308–12.
125. Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA, McConkie-Rosell A. Arithmetic difficulties in females with the fragile X permutation. *Am J Med Genet A.* 2006 Apr; 140(7):665-72.
126. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised manual. San Diego, CA: Psychological Corporation; 1981.
127. Van der Molen MJ, Huizenga HM, Ridderinkhof KR, Van der Molen MW, Hamel BJ, et al. Profiling fragile X syndrome in males: strengths and weaknesses in cognitive abilities. *Res Dev Disabil.* 2010 Mar-Apr; 31(2):426-39.
128. Wechsler D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children. 3<sup>rd</sup>. ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1991.
129. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Nat Acad Sci.* 1996 Nov 26; 93(24):13468-72.
130. Cornish KM, Kogan CS, Li L, Turk J, Jacquemont S, Hagerman RJ. Lifespan changes in working memory in fragile X premutation males. *Brain Cogn.* 2009 Apr; 69(3):551-8.
131. Amiri K, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X–Associated Tremor/Ataxia Syndrome: An Aging Face of the Fragile X Gene. *Arch Neurol.* 2008 Jan; 65(1):19-25.

132. Kogan CS, Boutet I, Cornish K, Graham GE, Berry-Kravis E, Drouin A, et al. A comparative neuropsychological test battery differentiates cognitive signatures of Fragile X and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2009 Feb; 53(2):125-42.
133. Gothelf D, Furfaro JA, Hoelt F, Eckert MA, Hall SS, O'Hara R et al. Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP). *Ann Neurol.* 2008 Jan; 63(1):40-51.
134. Guerreiro MM, Camargo EE, Kato M, Marques-de-Faria AP, Ciasca SM, Guerreiro CA, et al. Fragile X syndrome. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998 Mar; 56(1):18-23.
135. Kates WR, Abrams MT, Kaufmann WE, Breiter SN, Reiss AL. Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome. *Psychiatry Res.* 1997 Aug; 75(1):31-48.
136. Hoelt F, Lightbody AA, Hazlett HC, Patnaik S, Piven J, Reiss AL. Morphometric spatial patterns differentiating boys with fragile X syndrome, typically developing boys, and developmentally delayed boys aged 1 to 3 years. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Sep; 65(9):1087-97.
137. Garrett AS, Menon V, MacKenzie K, Reiss AL. Here's looking at you, kid: neural systems underlying face and gaze processing in fragile X syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Mar; 61(3):281-8.
138. Hoelt F, Hernandez A, Parthasarathy S, Watson CL, Hall SS, Reiss AL. Frontostriatal dysfunction and potential compensatory mechanisms in male adolescents with fragile X syndrome. *Hum Brain Mapp.* 2007 Jun; 28(6):543-54.
139. Kwon H, Menon V, Eliez S, Warsofsky IS, White CD, Dyer-Friedman J, et al. Functional neuroanatomy of visuospatial working memory in fragile X syndrome: relation to behavioral and molecular measures. *Am J Psychiatry.* 2001 Jul; 158(7):1040-51.
140. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand in neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956; 86:1260-1.
141. Couper R. Prader-Willi syndrome. *J Paediatr and Child Health.* 1999 Aug; 35(4):331-34.
142. Salmon C, Gaillez S, Pieltain C, Sacre F, Misson JP, Rocour-Brumioul D, et al. Le syndrome de Prader Willi: intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire. *Rev Med Liege.* 2006 Jul-Aug; 61(7-8), 593-9.
143. Herreros MB, Torres E. El síndrome de Prader Willi: revisión e importancia del diagnóstico precoz, reporte de 6 casos. *Pediatr. (Asunción)* 2004 Jul-Dic; 31(2):104-11.

144. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990 Mar; 35(3):319-32.
145. Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K, et al. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child.* 2003 Mar; 88(3):263-4.
146. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan; 17(1):3-13.
147. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001 Nov; 108(5):E92.
148. Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs.* 2003 Nov-Dec; 29(6):427-30, 451.
149. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1997 Nov; 34(11):917-23.
150. Cortés MF, Alliende RMA, Barrios RA, Curotto LB, Santa María VL, Barraza OX, et al. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con Síndrome de Prader Willi. *Rev Med Chil.* 2005 Jan; 133(1):33-41.
151. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993 Feb; 91(2):398-402.
152. Mesquita MLG, Brunoni D, Neto JMP, Kim CA, Melo MHS, Teixeira MCTV. Fenótipo comportamental de crianças e adolescentes com síndrome de Prader-Willi. *Rev Paul Pediatr.* 2010; 28(1):63-9.
153. Donaldson MD, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JB. The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* 1994 Jan; 70(1):58-63.
154. Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V, Borghgraef M, Willekens D, Swillen A, et al. Prader-Willi syndrome: new insights in the behavioural and psychiatric spectrum. *J Intellect Disabil Res.* 2002 Jan; 46(Pt 1):41-50.
155. Curfs LM, Wiegers AM, Sommers JR, Borghgraef M, Fryns JP. Strengths and weaknesses in the cognitive profile of youngsters with Prader-Willi syndrome. *Clin Genet.* 1991 Dec; 40(6):430-4.
156. Van Borsel J, Defloor T, Curfs LM. Expressive language in persons with Prader-Willi syndrome. *Genet Couns.* 2007; 18(1):17-28.

157. Gross-Tsur V, Landau YE, Benarroch F, Wertman-Elad R, Shalev RS. Cognition, attention, and behavior in Prader-Willi syndrome. *J Child Neurol.* 2001 Apr; 16(4):288-90.
158. Bertella L, Girelli L, Grugni G, Marchi S, Molinari E, Semenza C. Mathematical skills in Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005 Feb; 49(Pt 2):159-69.
159. Koenig K, Klin A, Schultz R. Deficits in social attribution ability in Prader-Willi syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2004 Oct; 34(5):573-82.
160. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992 Nov; 31(6):1125-30.
161. Akefeldt a, Akefeldt B, Gillberg C. Voice, speech and language characteristics of children with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1997 Aug; 41(Pt 4):302-11.
162. Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1992;28(1):99-104.
163. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet.* 2000 Summer; 97(2):136-46.
164. Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG. Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res.* 2000 Feb; 44( Pt 1):25-30.
165. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet.* 1997 Feb 11; 68(4):433-40.
166. Verdine BN, Troseth GL, Hodapp RM, Dykens EM. Strategies and correlates of jigsaw puzzle and visuospatial performance by persons with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008 Sep; 113(5):343-55.
167. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004 Feb; 48(Pt 2):172-87.
168. Jauregi J, Arias C, Vegas O, Alén F, Martinez S, Copet P, et al. A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2007 May; 51(Pt 5):350-65.
169. Festen DA, Wevers M, de Weerd AW, van den Bossche RA, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Cognition and behavior in pre-pubertal children with Prader-

- Willi syndrome and associations with sleep-related breathing disorders. *Am J Med Genet A*. 2008 Dec; 146A(23):3018-25.
170. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAISrevised UK Edition); Wechsler Intelligence Scale for Children. London: Psychological Corporation, Harcourt Brace & Co.; 1993.
  171. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*. 2004 Mar; 113(3 Pt 1):565-73.
  172. Chen CM, Chen CL, Hou JW, Hsu HC, Chung CY, Chou SW, et al. Developmental profiles and mentality in preschool children with Prader-Willi syndrome: a preliminary study. *Chang Gung Med J*. 2010 Jul-Aug; 33(4):436-42.
  173. Copet P, Jauregi J, Laurier V, Ehlinger V, Arnaud C, Cobo AM, et al. Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res*. 2010 Mar; 54(3):204-15.
  174. Miller L, Angulo M, Price D, Taneja S. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr Radiol*. 1996; 26(1):43-7.
  175. Miller JL, Couch JA, Schmalfuss I, He G, Liu Y, Driscoll DJ. Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Mar; 143(5):476-83.
  176. Hayashi M, Itoh M, Kabasawa Y, Hayashi H, Satoy J, Morimatsu Y. A neuropathological study of a case of the Prader-Willi syndrome with an interstitial deletion of the proximal long arm of chromosome 15. *Brain Dev* 1992; 14:58-62.
  177. Hashimoto T, Mori K, Yoneda Y, Yamaue T, Miyazaki M, Harada M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998 Jan; 18(1):30-5.
  178. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Takahashi S, et al. Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: a voxel-based MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2011 Jul; 32(7):1059-66.
  179. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Feb; 76(2):260-2.
  180. Holsen LM, Zarcone JR, Brooks WM, Butler MG, Thompson TI, Ahluwalia JS, et al. Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Jun; 14(6):1028-37.

181. Sarimski K. Behavioural phenotypes and family stress in three mental retardation syndromes. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Mar; 6(1):26-31.
182. Van Lieshout CF, De Meyer RE, Curfs LM, Fryns JP. Family contexts, parental behaviour, and personality profiles of children and adolescents with Prader-Willi, fragile-X, or Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998 Jul; 39(5):699-710.
183. Steinhausen HC, Von Gontard A, Spohr HL, Hauffa BP, Eiholzer U, Backes M, et al. Behavioral phenotypes in four mental retardation syndromes: fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, fragile X syndrome, and tuberous sclerosis. *Am J Med Genet*. 2002 Sep; 111(4):381-7.
184. Graham JM Jr, Rosner B, Dykens E, Visootsak J. Behavioral features of CHARGE syndrome (Hall-Hittner syndrome) comparison with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, and Williams syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Mar; 133A(3):240-7.
185. Pérez-García D, Granero R, Gallastegui F, Pérez-Jurado LA, Brun-Gasca C. Behavioral features of Williams Beuren syndrome compared to Fragile X syndrome and subjects with intellectual disability without defined etiology. *Res Dev Disabil*. 2011 Mar-Apr; 32(2):643-52.
186. Di Nuovo S, Buono S. Behavioral phenotypes of genetic syndromes with Intellectual Disability: Comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Res*. 2011 Oct 30; 189(3):440-5.
187. Ly TM, Hodapp RM. Children with Prader-Willi syndrome vs. Williams syndrome: indirect effects on parents during a jigsaw puzzle task. *J Intellect Disabil Res*. 2005 Dec; 49(Pt 12):929-39.
188. Foti F, Menghini D, Petrosini L, Valerio G, Crinò A, Vicari S, et al. Spatial competences in Prader-Willi syndrome: a radial arm maze study. *Behav Genet*. 2011 May; 41(3):445-56.
189. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, et al. Studies of age-correlated features of cognitive-behavioral development in children and adolescents with genetic disorders. *Am J Med Genet A*. 2007 Oct; 143(20):2478-89.
190. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJA, Tarleton J, Simensen R. 2010. The course of cognitive-behavioral development in children with the FMR1 mutation, Williams–Beuren syndrome, and neurofibromatosis type 1: the effect of gender. *Am J Med Genet Part A*. 2010 Jun; 152A(6):1498–509.
191. Woodcock KA, Oliver C, Humphreys GW. Task-switching deficits and repetitive behaviour in genetic neurodevelopmental disorders: Data from children with

- Prader-Willi syndrome chromosome 15 q11-q13 deletion and boys with Fragile X syndrome. *Cogn Neuropsychol*. 2009 Mar; 26(2):172-94.
192. Yim SY, Cho KH, Kim HJ. Cognitive profile of children with Williams syndrome: comparison with children with Prader-Willi syndrome and Down syndrome. *J Genet Med*. 2010 Jun; 7(1):45-52.
193. Yu S, Mulley J, Loesch D, Turner G, Donnelly A, Gedeon A, et al. Fragile-X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet*. 1992 May;50(5):968-80.
194. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol. Refl. Crít*. 2002; 15(3):603-12.
195. Figueiredo VLM, Mattos VLD, Pasquali L, Freire AP. Propriedades psicométricas dos itens do teste WISC-III. *Psicol. Estud*. 2008 Jul-Set; 13(3):585-92.
196. Costa DI, Azambuja LS, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(2 Supl):S111-S116.
197. Figueiredo VLM, Araújo LMG, Dias TC, Buseti MV. Subtestes semelhanças, vocabulário e compreensão do WISC-III: pontuação objetiva ou subjetiva? *Psicol. Refl. Crít*. 2010; 23(3):449-55.
198. Simões MR. Utilizações da WISC-III na avaliação neuropsicológica de crianças e adolescentes. *Paidéia*. 2002; 12(23):113-32.
199. Freeman GH, Halton JH. Note on exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika*. 1951 Jun; 38(1-2):141-9.
200. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2004. 1016p.
201. Flores-Mendoza CE, Mansur-Alves M, Lelé AJ, Bandeira DR. Inexistência de diferenças de sexo no fator g (inteligência geral) e nas habilidades específicas em crianças de duas capitais brasileiras. *Psicol. Refl. Crít*. 2007; 20(3):499-506.
202. Luria AR. *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1981. 345p.
203. Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, et al. *Avaliação neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed ; 2010. 432p.

## 8 – ANEXOS

## **Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Título do estudo: Comparação do perfil cognitivo de crianças e adolescentes com síndrome de Williams, síndrome do X-Frágil e síndrome de Prader-Willi

O estudo dos aspectos cognitivos das síndromes de Williams, do X-Frágil e de Prader-Willi é raro no Brasil e por isso esta pesquisa é importante.

A criança ou adolescente que você acompanha no Ambulatório de Psiquiatria do HC da Unicamp está sendo convidada a participar desta pesquisa cujo objetivo é conhecer o funcionamento cognitivo (intelectual), bem como as especificidades das síndromes citadas anteriormente.

A participação é voluntária, isto é, ninguém é obrigado a participar do estudo. Você poderá não concordar que os dados do atendimento e outras informações coletadas sejam incluídos numa pesquisa, e isto não irá prejudicar o atendimento que a criança ou o adolescente receberá neste serviço, agora ou no futuro.

Nesta pesquisa serão colhidos dados do prontuário médico do participante no Hospital das Clínicas. Serão coletadas também informações sobre o diagnóstico realizado pelo médico psiquiatra e pelo médico geneticista. O participante será avaliado pelo psicólogo pesquisador que utilizará para tanto a Escala de Inteligência para Crianças Wechsler (WISC-III). Serão realizados até dois encontros com o participante de no máximo 1 hora cada. Os responsáveis eventualmente podem estar presentes no dia da avaliação, a qual não apresenta riscos previsíveis.

Não haverá identificação do nome do participante, nem dos pais ou responsáveis. Os nomes do participante, de seus familiares e outras pessoas serão trocados por nomes fictícios, ou seja, nomes inventados, assim como profissões, nomes de cidades e instituições, de tal modo que o anonimato seja preservado.

A sua contribuição e da criança ou do adolescente que você acompanha pode ajudar os profissionais da saúde a conhecerem melhor o funcionamento cognitivo (intelectual) de pessoas com as síndromes de Williams, do X-Frágil e de Prader-Willi, o que poderá contribuir para o atendimento de outros em situação semelhante.

Os resultados dessa pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos, serem apresentados e publicados em congressos e revistas científicas, mantendo o sigilo e anonimato sobre os participantes.

Não haverá nenhum pagamento pela participação da criança na pesquisa.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, ou sobre este termo de consentimento, esclareça suas questões com o pesquisador. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, você declara que leu, compreendeu, tirou suas dúvidas e concordou que a criança ou adolescente participe do estudo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, conforme decisão nº 1037/2009.

Campinas, de de 2011.

Nome do participante	Nome: _____
Nome do responsável	Nome: _____ RG: _____ CPF: _____ Grau de parentesco _____ Assinatura: _____
Responsável pela aplicação	Nome: _____ RG: _____ CPF _____ Assinatura: _____
Responsável pela pesquisa	Luiz Fernando Longuim Pegoraro - (19) 92038847 Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM/Unicamp
Comitê de Ética em Pesquisa	CEP - FCM/Unicamp Fone: (19) 3521-8936 – Fax: (19) 3521-7187 E-mail: <a href="mailto:cep@fcm.unicamp.br">cep@fcm.unicamp.br</a> Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 CEP: 13083-887

## Anexo B: Orçamento do projeto de pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111

13083-970 Campinas, SP.

☎ (19) 3788-8936

Fax (019) 3788-8925

💻 [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Anexo B: Orçamento do projeto de pesquisa

Nome do Projeto: Comparação do perfil cognitivo de crianças e adolescentes com síndrome de Williams, síndrome do X-Frágil e síndrome de Prader-Willi

Pesquisador Responsável: Luiz Fernando Longuim Pegoraro

Instituição/ Unidade/ Departamento: Unicamp HC/ FCM/ DPMP/ Ambulatório de Psiquiatria Infantil e Adolescente do Hospital das Clínicas da UNICAMP

Fonte (Instituição): Não haverá patrocinador

ITENS	VALOR R\$
MATERIAL PERMANENTE	950,00
MATERIAL DE CONSUMO	60,00
SERVIÇOS DE TERCEIROS	0,00
HONORÁRIOS DO PESQUISADOR	0,00
DESPESAS COM OS SUJEITOS DA PESQUISA	0,00
OUTROS	0,00
TOTAL	1100,00

Outros comentários: os custos com material psicológico serão arcados pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

**Anexo C: Cronograma de atividades**

<b>CRONOGRAMA DE ATIVIDADES</b>								
<b>Atividades</b>	<b>Meses</b>							
	<b>0-3</b>	<b>3-6</b>	<b>6-9</b>	<b>9-12</b>	<b>12-15</b>	<b>15-18</b>	<b>18-21</b>	<b>21-24</b>
<b>Disciplinas</b>								
<b>Revisão literatura</b>								
<b>Avaliação dos sujeitos</b>								
<b>Análise dos dados</b>								
<b>Redação da dissertação</b>								
<b>Qualificação</b>								
<b>Defesa da tese</b>								