

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

CAROLINA RABELLO PADOVANI

Aspectos Cognitivos de Pacientes com a Síndrome de Noonan

São Paulo
2016

CAROLINA RABELLO PADOVANI

Aspectos Cognitivos de Pacientes com a Síndrome de Noonan

(Versão original)

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Doutor em
Psicologia

Área de concentração: Psicologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Francisco Baptista
Assumpção Junior

São Paulo

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Padovani, Carolina Rabello.

Aspectos cognitivos de pacientes com a síndrome de Noonan / Carolina Rabello Padovani; orientador Francisco Baptista Assumpção Junior. -- São Paulo, 2016.

100 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Clínica) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Síndrome de Noonan 2. Cognição 3. Distúrbios genéticos 4. Neuropsicologia I. Título.

RB155.5

Nome: Padovani, Carolina Rabello

Título: Aspectos cognitivos de pacientes com a síndrome de Noonan

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Psicologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento aos pacientes e a seus familiares que tornaram possível este trabalho. Agradeço-lhes por compreenderem sua razão, participando de maneira atenciosa e generosa, por compartilharem sua devoção esperançosa de que novas pesquisas sejam empreendidas e, essencialmente, por todo o aprendizado que me proporcionaram.

À Dra. Chong Ae Kim pelo seu acolhimento, desde o momento da Iniciação Científica e do Mestrado. Agradeço-lhe por mais uma etapa e, principalmente, pela confiança, disponibilidade e atenção.

À Dra. Débora Bertola, por sua generosidade no desenvolvimento deste trabalho e paciência ao me ensinar. Sobretudo, elogio-a por sua dedicação com cada paciente e família.

Ao Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior por ser tão especial e insubstituível, algo tão raro. Tenho certo de que tive sorte e espero seguir assim, desfrutando de sua presença e companhia.

À equipe do Laboratório Projeto Distúrbios do Desenvolvimento pelo apoio inexorável e pela parceria nas diferentes fases deste trabalho e da vida.

Aos funcionários do Departamento de Psicologia Clínica. Meu sincero e especial carinho à Sra. Cláudia, por seu incentivo desde a graduação e a quem devo meu contínuo percurso na pós-graduação.

Aos meus pais, por tudo o que fizeram e seguem fazendo por mim. Do apoio nos momentos difíceis, particularmente na aceitação das limitações que se interpuseram em meu caminho, ao seu incondicional carinho e incentivo, espero ser mais do que grata, espero retribuí-los.

À minha irmã sou francamente grata à sua disponibilidade, em meus primeiros anos escolares, de ensinar-me. Se hoje concluo mais esta etapa de minha formação acadêmica, sinto-me sinceramente em débito por sua dedicação virtuosa.

Aos meus sobrinhos, que me renovam a cada dia, contemplando-me com sua juventude e deixando-me plena de orgulho ao acompanhar seus caminhos.

Aos meus amigos, pelo apoio e pela compreensão de minhas ausências. Agradeço-lhes pelas fugas que me preservaram a possibilidade de existir de maneira mais leve.

À minha oftalmologista Dra. Claudia R. A. Nascimento e à toda sua equipe por todo carinho e cuidado, principalmente por me permitirem muito mais que concluir este trabalho, por preservarem minha capacidade de seguir vendo o mundo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos antecipados a todos os profissionais que, no futuro, tiverem a disponibilidade de olhar de maneira tão atenciosa quanto técnica para cada um de seus pacientes. Que este trabalho seja capaz de auxiliá-los e, sobretudo, servir-lhes de estímulo a continuar expedições desta natureza, eis a minha mais honesta esperança.

A ânsia de compreender, que para tantas almas nobres substitui a de agir, pertence à esfera da sensibilidade. Substituir a Inteligência à energia, quebrar o elo entre a vontade e a emoção, despindo de interesse todos os gestos da vida material, eis o que, conseguido, vale mais que a vida, tão difícil de possuir completa, e tão triste de possuir parcial.

Fernando Pessoa

RESUMO

Padovani, C. R. (2016). Aspectos cognitivos de paciente com a síndrome de Noonan. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A síndrome de Noonan é uma doença autossômica dominante geneticamente heterogênea caracterizada por aspectos faciais distintos, atraso no desenvolvimento, dificuldades de aprendizado, baixa estatura, defeitos cardíacos congênitos, *pectus excavatum* e pescoço alado. Mutações que alteram genes que codificam proteínas com atuação na via *RAS-MAPK* causam a síndrome de Noonan e têm sido bastante estudadas. No entanto, há poucas informações sobre o perfil cognitivo da síndrome de Noonan. Neste estudo, diferentes aspectos da cognição foram avaliados (inteligência, funções executivas e habilidade viso-constructiva) em um grupo de 28 pacientes com a síndrome de Noonan, incluindo crianças e adultos, por meio das Escalas Wechsler de Inteligência, pelo Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e pelo Teste Figuras Complexas de Rey. Houve uma variação de QI entre 59 e 119, além de melhores resultados em pacientes com mutação no gene *PTPN11*. No domínio das funções executivas, pacientes tiveram pior desempenho em categorização e flexibilidade cognitiva, embora sem prejuízos em sustentação atencional. Os pacientes demonstraram importantes falhas no planejamento do ato motor no teste de viso-construção e melhores resultados no grupo de pacientes com mutação no gene *SOS1*. Apesar da eficiência intelectual relativamente intacta, pacientes com a síndrome de Noonan mostraram prejuízos significativos em outros domínios cognitivos, indicando que a avaliação neuropsicológica é importante no manejo clínico da síndrome e um valioso recurso em seu planejamento terapêutico.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan. Cognição. Distúrbios genéticos. Neuropsicologia.

ABSTRACT

Padovani, C. R. (2016). Cognitive aspects of patients with Noonan syndrome. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Noonan syndrome is an autosomal dominant genetically heterogeneous disorder characterized by distinctive facial features, developmental delay, learning difficulties, short stature, congenital heart defects, *pectus excavatum* and webbed neck. Mutations that alter genes encoding proteins with roles in the RAS-MAPK pathway cause Noonan syndrome and have been well studied. However, there are few information about the cognitive profile of the Noonan syndrome. In this study, different aspects of cognition were assessed (intelligence, executive functions and visuo-construction ability) in a group of 28 patients with Noonan syndrome, including children and adults, by using Wechsler Intelligence Scales, Wisconsin Card Sorting Test and Rey Complex Figure Test. There was a variation of IQ between 59 and 119, besides better results in patients with mutation in *PTPN11* gene. On the domain executive functions patients performed worse in categories achieved and cognitive flexibility, although no impairments in sustained attention. Patients showed important faults in planning of motor act in visuo-construction test and better results in the group of patients with mutation in *SOS1* gene. Despite the relatively intact intelligence level, patients with Noonan syndrome showed significant impairments in other cognitive domains, indicating that neuropsychological assessment is important in clinical management of the syndrome and valuable resource of treatment planning.

Keywords: Noonan syndrome. Cognition. Genetic disorders. Neuropsychology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Paciente com a síndrome de Noonan	35
Figura 2	Paciente com a síndrome de Noonan	36
Figura 3	Mãos de pacientes com a síndrome de Noonan	38

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1	Classificação da Deficiência Intelectual conforme gravidade, funcionamento adaptativo e prevalência estimada na população	30
Tabela 2	Síntese das principais anormalidades referentes ao quadro clínico da síndrome de Noonan	39
Tabela 3	Critérios diagnósticos para a Síndrome de Noonan (Van der Burgt et al., 1994)	40
Tabela 4	Diagnóstico Diferencial: Semelhanças e Diferenças entre a síndrome de Noonan e outras doenças	43
Tabela 5	Síntese com os principais trabalhos publicados acerca de aspectos cognitivos da síndrome de Noonan	46
Tabela 6	Descrição da amostra por sexo e idade média	55
Tabela 7	Descrição da amostra por gene, sexo e idade	55
Tabela 8	O que avalia escala verbal e de execução	56
Tabela 9	Classificação de escores de QI e sua interpretação	57
Tabela 10	Percentual da amostra conforme classificação do nível de inteligência	65
Tabela 11	QI, classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado	66
Tabela 12	Percentual da amostra conforme desempenho em <i>Vocabulário</i> .	67
Tabela 13	Desempenho em <i>Vocabulário</i> , classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado.	68
Tabela 14	Percentual da amostra conforme desempenho em <i>Cubos</i> .	68
Tabela 15	Desempenho em <i>Cubos</i> , classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado	69
Tabela 16	Percentual conforme classificação em <i>Cubos</i> e <i>Vocabulário</i>	70
Tabela 17	Desempenho em <i>Cubos</i> , <i>Vocabulário</i> e QI por grupo da amostra conforme gene mutado.	70

Tabela 18	Desempenho da amostra em termos de percentual de erros	72
Tabela 19	Percentual da amostra conforme porcentagem de erros	73
Tabela 20	Desempenho da amostra em termos de percentual de erros perseverativos	73
Tabela 21	Percentual da amostra conforme porcentagem de erros perseverativos	74
Tabela 22	Desempenho da amostra conforme número de categorias completadas	74
Tabela 23	Percentual da amostra conforme número de categorias completadas	75
Tabela 24	Desempenho da amostra conforme ensaios para completar a primeira categoria	75
Tabela 25	Percentual da amostra conforme ensaios para completar a primeira categoria	76
Tabela 26	Desempenho da amostra conforme fracasso em manter o contexto	77
Tabela 27	Percentual da amostra conforme fracasso em manter o contexto	77
Tabela 28	Desempenho da amostra conforme fase de cópia Figura de Rey	78
Tabela 29	Percentual da amostra conforme fase de cópia Figura de Rey	79
Tabela 30	Desempenho da amostra conforme fase de memória Figura de Rey	80
Tabela 31	Percentual da amostra conforme fase de memória Figura de Rey	80
Tabela 32	Síntese dos achados	83
Tabela 33	Propostas de intervenção conforme alterações apresentadas em pacientes com a síndrome de Noonan.	91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Desempenho em <i>Cubos</i> , <i>Vocabulário</i> e QI por grupo da amostra conforme gene mutado	71
Gráfico 2	Desempenho no Figura de Rey por grupo da amostra conforme gene mutado	81

LISTA DAS SIGLAS

AED	Análise Exploratória de Dados
APA	American Psychological Association
<i>BRAF</i>	<i>V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CEPH	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CFC	Síndrome Cardio-facial-cutânea
CFP	Conselho Federal de Psicologia
CHC	Teoria Cattell-Horn-Carroll de Inteligência
CID 10	Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição
DI	Deficiência Intelectual
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM 5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECG	Eletrocardiograma
F	Sexo feminino
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
F. Rey	Teste Figuras Complexas de Rey
HC	Hospital das Clínicas
ICr	Instituto da Criança
IPUSP	Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
M	Sexo masculino
<i>MAPK</i>	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
<i>NRAS</i>	<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>PTPN11</i>	<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11</i>
QI	Quociente de Inteligência
<i>RAF1</i>	<i>Murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
SC	Síndrome de Costello
<i>SHOC-2</i>	<i>Suppressor of clear, C. Elegans, homolog of</i>
SN	Síndrome de Noonan
<i>SOS1</i>	<i>Son of sevenless, drosophila, homolog 1</i>

TALE	Termo de Assentimento para crianças alfabetizadas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WAIS III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª edição
WISC III	Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – 3ª edição
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

SUMÁRIO

Apresentação	17
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Fenótipo comportamental	21
1.2. Avaliação cognitiva	22
1.3. Neuropsicologia e comportamento	24
1.3.1. Testes psicológicos/ neuropsicológicos ..	25
2. FUNÇÕES COGNITIVAS	26
2.1. A Eficiência Intelectual	27
2.1.1. Deficiência Intelectual	28
2.2. Funções Executivas	31
2.2.1. Disfunção Executiva	31
2.3. Funções viso-espaciais	32
3. A SÍNDROME DE NOONAN	34
3.1. Histórico	34
3.2. Descrição	34
3.3. Diagnóstico	40
3.4. Aspectos genéticos	40
3.4.1. Espectro de mutações	41
3.5. Diagnóstico diferencial	43
3.6. Aspectos cognitivos	44
3.6.1. Infância e adolescência	44
3.6.2. Idade Adulta	45
3.7. Prognóstico e tratamento	45
4. JUSTIFICATIVA	49
5. OBJETIVOS	51
6. ASPECTOS ÉTICOS	53
7. METODOLOGIA	55
7.1. Casuística	55
7.2. Protocolo	56
7.2.1. Instrumentos	56
7.3. Análise dos Resultados	61
7.2.1. Estatística descritiva	63
8. RESULTADOS	65
8.1. Eficiência Intelectual	65
8.1.1. QI estimado	65
8.1.2. Verbal x Execução	67
8.1.3. Desempenho por mutação	70
8.2. Função Executiva	72
8.2.1. Categorização e flexibilidade cognitiva ..	72
8.2.2. Apreensão do contexto	75
8.2.3. Manutenção de contexto	76
8.3. Viso-construção	77
8.3.1. Viso-construção gráfica	78
8.3.2. Memória viso-espacial gráfica	79

	8.3.3. <i>Cópia x Memória viso-espacial gráfica ..</i>	80
	8.4. Síntese de Resultados	81
9. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS		85
10. CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES		90
Referências		93
Anexos	Anexo A - TCLE	99
	Anexo B - TALE	

APRESENTAÇÃO

Dar prosseguimento ao estudo da síndrome de Noonan representa uma tentativa de ampliar e aprofundar o entendimento de nossos achados anteriores.

De alguns anos para cá, novas pesquisas foram realizadas impactando, inclusive, na compreensão de seus aspectos genéticos e cognitivos.

Não foi apenas o campo científico que mudou. As famílias têm cada vez maior disponibilidade para a pesquisa. Seus filhos cresceram e o ponto crítico já passou. Quando deixam de lutar pela sobrevivência com tanto afinco, o desafio incorpora-se à escola, à autonomia e, claro, ao futuro. Agora buscam outros profissionais e novos auxílios. Questionam-nos como lidar com a parte “escolar e psicológica”.

Este trabalho não mira a este objetivo. Estamos cientes de suas limitações: é apenas um tijolo em uma enorme parede em construção. Visamos, pois, a apontar os aspectos cognitivos dos pacientes afetados pela síndrome para, então, começarmos a pensar no que fazer com isso.

Esta ação escorou-se no uso de testes psicológicos padronizados para nossa população para o exame das principais funções cognitivas implicadas no comportamento e no aprendizado de nossa espécie.

Especificamente sob o viés clínico-científico, o propósito da avaliação foi comparar desempenhos em relação à média dos pares, a fim de estabelecer parâmetros para o delineamento de condutas terapêuticas. Familiares e agentes escolares anseiam por balizamentos que lhes permitam estruturar procedimentos de intervenção mais individualizados e coerentes.

Futuramente, esperamos que trabalhos desta natureza ocorram amiúde e tenham amplo acolhimento no cenário das pesquisas nacionais.

Aos que irão empreender jornadas clínicas, em contato direto com esta síndrome, esperamos fornecer ajuda proveitosa a partir do aprendemos com estes pacientes.

Eis, aqui, o que cada um deles nos ensinou.

1. INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo dos fenótipos comportamentais estende-se por diferentes setores do conhecimento. Para Wenzel e Noll (2006), qualquer estudo evolutivo, ou qualquer filogenia, é irrelevante sem referência a caracteres fenotípicos. “O fenótipo é o que queremos explicar, e a única coisa de valor para os morfologistas, ecologistas, behavioristas, e outros biólogos incluindo geneticistas” (Wenzel & Noll, 2006).

Estudos que levam em conta o comportamento – ou seja, aquilo que efetivamente se busca explicar – demonstram que os genótipos são mais fáceis de serem caracterizados que os fenotípicos (Scotland, Olmstead & Bennett, 2003). Considera-se, ainda, que dados de DNA tendem a sofrer mais convergência e, ademais, o comportamento pode tanto se relacionar estreitamente ao genótipo como não (Wenzel & Noll, 2006).

Tais diferenças não devem desencorajar o desenvolvimento de novas pesquisas visando à correlação entre genótipo e fenótipo. Pelo contrário, o comportamento pode especialmente ilustrar aspectos intermediários, etapas que foram perdidas em nível de sequências de bases de DNA ou demonstrar princípios gerais que a análise genômica não alcança (Wenzel & Noll, 2006).

1.1. Fenótipo Comportamental

No que concerne às pesquisas voltadas ao estudo de fenótipos comportamentais de síndromes genéticas específicas, a literatura aponta o quão difícil, dada a raridade de grande parte dessas síndromes, é dispor de boas amostras de pacientes a fim de generalizar os achados.

É relativamente recente a emergência de estudos dessa natureza. Apenas a partir dos anos 1960 foram empreitadas investigações mais detalhadas com o intuito de verificar a existência de padrões de conduta geneticamente determinados.

Shaffer (1962) foi o primeiro a descrever um padrão consistente de perfil cognitivo em testes padronizados aplicados em vinte sujeitos com a síndrome de Turner¹. Analisando os resultados obtidos nas escalas Wechsler de Inteligência, Shaffer observou performance significativamente rebaixada em subtestes de Execução², baixa resistência à

¹ A síndrome de Turner é caracterizada pela ausência do cromossomo X (ou parte dele) e acomete o sexo feminino. Cursa com baixa estatura, amenorreia primária, insuficiência de estrogênio e malformações cardiovasculares (Stochholm, Juul, Juel, Naeraa & Gravholt, 2006).

² Subtestes não-verbais (em contraposição aos verbais) e que avaliam habilidades de percepção, visoespacialidade e viso-construção, bem como planejamento prático.

distração e prejuízo de organização perceptual. Evidências semelhantes de alterações em funções não-verbais foram encontradas no Teste de Retenção Visual de Benton³.

Posteriormente Money (1963) descreveu déficits viso-espaciais presentes em pacientes com a síndrome de Turner, corroborando com achados de pesquisas subsequentes a de Shaffer (Temple & Carney, 1995).

O termo “fenótipo comportamental” foi primeiramente utilizado por Nyhan (1976) ao descrever o padrão de conduta encontrado em pacientes com a síndrome de Lesch-Nyhan⁴, na qual a presença de grau severo de retardo mental⁵, com quocientes de inteligência (QI) ao redor de 50, é uma das principais características descritas.

A partir da década de 1990 recuperou-se o conceito de fenótipo comportamental, concomitantemente ao desenvolvimento de novas técnicas de investigação e de incorporação de diferentes profissionais (neurologistas, pediatras, geneticistas, psicólogos) no estudo de diferentes enfermidades genéticas (Artigas-Pallarés, Gabau-Vila & Feliubadaló, 2006).

1.2. Avaliação cognitiva

Ao empregar testes psicológicos partimos do pressuposto de que fenômenos observáveis são passíveis de serem analisados, categorizados e quantificados sistematicamente. Quando isto é feito na área da psicologia, traz-se o comportamento humano para o estudo e a testagem configura-se como uma atividade científica de mensuração.

Apesar da restrita utilização em nosso meio, a testagem psicológica é uma das ferramentas primárias para a ciência e a prática da psicologia (Urbina, 2007).

É interessante notar que há um crescente número de pesquisas utilizando a avaliação psicológica/neuropsicológica na tentativa de discriminar um perfil cognitivo em quadros geneticamente determinados, bem como em quadros psicopatológicos

³ É um instrumento neuropsicológico americano, criado em 1992, que avalia a memória visual por meio da reprodução de figuras geométricas de complexidade crescente.

⁴ A síndrome de Lesch-Nyhan é um erro inato do metabolismo do ácido úrico. O gene mutado que determina a síndrome encontra-se no cromossomo X e a doença afeta exclusivamente o sexo masculino. Os pacientes apresentam uma gama de anormalidades que claramente não estão relacionadas à presença de largas quantidades de ácido úrico nos fluídos corporais, como um grau severo de retardo mental, que é uma das principais características da doença. (Nyhan, 1976).

⁵ Neste trabalho, optamos por priorizar o termo “deficiência intelectual” (DI), embora tenhamos mantido o termo “retardo mental” quando as pesquisas encontradas na revisão da literatura fizeram uso dessa terminologia no mesmo sentido de “deficiência intelectual” (ver mais adiante, na página 28).

amplamente descritos, como o transtorno depressivo, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtornos do espectro autista.

No entanto, especialmente no caso de quadros de natureza genética conhecida, a maioria das pesquisas tem abordado o uso de escalas preenchidas por cuidadores e/ou profissionais, em detrimento do emprego de testes psicométricos.

Em boa parte dos casos há algumas limitações da própria população estudada. A amostra pode ser composta por sujeitos que não estão aptos a responderem os testes, seja por alterações motoras, cognitivas e/ou de linguagem, o que limita o arsenal de testes já restrito e, em determinadas ocasiões, inviabiliza sua aplicação.

Por outro lado, ainda há uma reserva quanto ao uso de instrumentos psicométricos em nosso país. Urbina (2007) considera que o uso de números e o aprofundamento em estatística podem representar parte considerável do problema. É possível que questões teóricas e metodológicas também estejam envolvidas.

De qualquer forma, observa-se a dificuldade de dialogar e traçar comparações entre diferentes pesquisas uma vez que a maioria delas não faz uso de testes padronizados.

Comparativamente ao uso de escalas, diferentes pesquisas têm se valido do estudo de observações comportamentais por meio da avaliação clínica de diferentes profissionais. Quando a proposta é verificar a existência de um fenótipo comportamental, observações costumam ter valor limitado (e, por vezes, questionável) em virtude do viés do observador (clínico ou não), das condições de avaliação e de outras variáveis nem sempre discriminadas ou consideradas nas pesquisas.

Por exemplo, constantemente atribui-se a característica de “personalidade amigável” ou *hipersociabilidade* em pacientes com a síndrome de Williams-Beuren. Um trabalho recente utilizando o Inventário de Habilidades Sociais Del-Prette verificou comprometimento significativo na área de sociabilidade, provavelmente relacionado à crítica rebaixada (Padovani, Assumpção-Jr & Kim, 2011). Diferentemente do encontrado na literatura, a amostra estudada evidenciou nível cognitivo global na faixa de deficiência mental grave, o que justificaria seu prejuízo adaptativo e modificaria a ideia de uma *hipersociabilidade*: os pacientes não são mais sociáveis que a média da população, porém têm menor crítica na relação interpessoal e tendem a buscar o outro de maneira pouco adaptada.

Discussões de casos também são frequentes, mas não são representativas de uma determinada população e, basicamente, só tendem a fazer sentido diante da raridade de alguns quadros genéticos e/ou psicopatológicos. Muitos dos casos clínicos publicados já

contam com avaliações psicológicas padronizadas e mais extensas, cobrindo maior número de funções cognitivas, dado o avanço dos estudos em neuropsicologia.

Em relação ao uso de observações, escalas e discussões de casos, a vantagem da utilização de testes padronizados é a possibilidade de comparação de diferentes amostras, pois o uso de testes parte do princípio de que estes são aplicados em situações controladas, conforme as regras prescritas nos manuais e corrigidos independentemente da experiência do aplicador.

1.3. Neuropsicologia e comportamento

Em termos gerais, a neuropsicologia ocupa-se do estudo e do exame de diferentes domínios cognitivos, estabelecendo relações entre cérebro e comportamento. Por meio da sistematização e análise dos resultados obtidos em provas padronizadas é possível descrever, por diferentes constructos teóricos, múltiplos aspectos do funcionamento cognitivo envolvidos tanto no pensamento e quanto na experiência.

Tradicionalmente, discriminam-se como principais domínios cognitivos:

- eficiência intelectual ou inteligência;
- memória e aprendizagem;
- atenção e velocidade de processamento;
- funções executivas;
- funções verbais;
- percepção;
- funções motoras.

Provavelmente por sua identidade interdisciplinar, a neuropsicologia tem proporcionado convenientes bases para teorização de relações entre genes, cognição e manifestações comportamentais (Wingbermhle et al., 2009).

Testes psicológicos/neuropsicológicos têm representado uma importante ferramenta na compreensão das relações entre genótipo e fenótipo comportamental, uma vez que seu uso tem detalhado as limitações cognitivas de muitos indivíduos com síndromes genéticas e têm tornado mais claro que podem haver padrões específicos de prejuízos cognitivos associados a doenças específicas (Frye, 2015).

1.3.1. Testes Psicológicos/Neuropsicológicos

Os testes psicológicos são procedimentos sistemáticos para a obtenção de amostras de comportamento relevantes para o funcionamento cognitivo ou afetivo e para a avaliação destas amostras de acordo com certos padrões (Urbina, 2007).

São descritos como padronizados por serem estruturados enquanto um processo sistemático, requerendo planejamento, uniformidade e meticulosidade, pois, para serem úteis, devem ser objetivos e passíveis de demonstração.

É válido ressaltar que, na realidade não existem testes neuropsicológicos, apenas o método de construir as inferências sobre os testes é neuropsicológico.

2. FUNÇÕES COGNITIVAS

Cada vez mais o estudo das neurociências tem ampliado o entendimento das funções cognitivas. Nos últimos anos uma variedade de processos e comportamentos foram descritos associados ao desenvolvimento dos exames de imagens cerebrais.

Em nosso trabalho, optamos pelo estudo de três funções cognitivas básicas: a eficiência intelectual, as funções executivas e as funções viso-espaciais. Há vasta literatura sobre o estudo destas funções, o que sugere que sejam importantes preditores comportamentais e, por consequência, impactem significativamente no funcionamento adaptativo dos indivíduos quando se encontram alteradas.

2.1. A Eficiência Intelectual

A questão da inteligência comporta diversas concepções e metodologias implicadas em sua mensuração. O próprio desenvolvimento de instrumentos para avaliação da capacidade intelectual esteve calcado em sua relevância clínica, e não na congruência que empiricamente derivaria das teorias do funcionamento cognitivo, embora as teorias contemporâneas ressaltem que a inteligência é mais bem avaliada com uma pluralidade de instrumentos e técnicas (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

Apesar de muitas críticas em relação aos testes que fornecem o quociente de inteligência (QI), os escores obtidos permitem prever padrões de desempenho, especialmente os acadêmicos (Strauss, Sherman & Spreen, 2006) e podem ser considerados como um panorama do funcionamento cognitivo do indivíduo em uma dada ocasião.

Historicamente Spearman (1927) enfatizou a importância de um fator geral (fator g) e Thurstone (1938) teorizou que, pelo contrário, era preciso falar em múltiplas inteligências (Urbina, 2007). A psicologia atualmente concebe a inteligência como um constructo multidimensional que apresenta uma relação entre todas as capacidades emergindo de um fator geral (Primi & Nakano, 2015).

O modelo atual de compreensão das capacidades cognitivas parte dos estudos psicométricos mediante uso da análise fatorial. Esta análise baseia-se em diferenças individuais passíveis de serem reveladas pelos testes criados para avaliar as capacidades cognitivas, tendo como propósito a identificação de subgrupos de testes que avaliam uma mesma capacidade cognitiva (Primi, 2003).

Nomeado de Teoria Cattell-Horn-Carroll de Inteligência (CHC) em reconhecimento aos seus autores, o modelo atual consiste em uma visão hierárquica

multidimensional das habilidades cognitivas, considerada uma das mais completas descrições da inteligência disponíveis (Primi & Nakano, 2015).

Nesse modelo há uma hierarquia de três níveis (Primi, 2003): o nível mais alto (fator g), o nível mais baixo (fatores específicos) e o nível intermediário (fatores ligados a áreas amplas do funcionamento cognitivo).

A despeito do novo modelo, muitos dos testes psicológicos correntemente adotados seguem as abordagens anteriores. Exemplo disto são as *Escala de Inteligência Wechsler*. Desenvolvidas a partir da concepção da inteligência como entidade agregada e global (fator g), isto é, como a capacidade do indivíduo em raciocinar, lidar e operar com propósito, racionalmente e efetivamente com o seu meio ambiente, essas escalas possuem subtestes que avaliam diferentes aspectos da inteligência e que compõem as escalas Verbal e de Execução.

Recentemente foi disponibilizada uma nova padronização brasileira da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, em sua quarta edição (WISC-IV). No entanto, optamos por utilizar a terceira edição (WISC-III) a fim de correlacionar os últimos achados com pesquisa anterior, uma vez em que há diferenças na estruturação desta escala em relação à sua edição anterior, como a abolição das escalas Verbal e de Execução em favor de apenas um dado, o quociente intelectual total. Ademais, até o presente momento, para exame da população adulta, ainda contamos com a terceira edição da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III).

2.1.1. Deficiência Intelectual

A terminologia para os transtornos referidos sob a insígnia de “retardo mental” foi modificada oficialmente nove vezes no último século (King, 2008). Harris (2006) compilou as descrições do padrão de déficits apresentados para o termo “deficiência intelectual” fornecendo, assim, uma proposta mais integrativa (Bryan & King, 2008). Para a Classificação Internacional das Doenças (CID-10 - OMS, 1992) ainda prevalece o termo “retardo mental”.

Recentemente em sua quinta edição, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5 – APA, 2014) apropriou-se do termo “deficiência intelectual” e o estabeleceu dentro dos Transtornos do Neurodesenvolvimento, caracterizando o quadro pela presença de déficits em capacidades mentais genéricas, como raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência (APA, 2014).

Optamos, neste trabalho, pelo uso do termo “deficiência intelectual” (DI), embora tenhamos mantido o termo “retardo mental” quando as pesquisas encontradas na revisão da literatura fizeram uso dessa terminologia no mesmo sentido de “deficiência intelectual”.

A DI é considerada um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes (Vasconcelos, 2004). Os déficits apresentados respondem por importantes prejuízos no funcionamento social e no comportamento adaptativo, de modo que o indivíduo não consegue atingir padrões de independência pessoal e responsabilidade social (APA, 2014).

Sua prevalência no mundo é estimada entre 1 a 3% (Harris, 2006) e há poucos estudos sobre sua incidência (Maulik, Mascarenhas, Mathers, Duad & Saxena, 2011).

Alguns trabalhos como de Heikura et al. (2003) e de Katusic et al. (1996), relatam uma incidência de 9,1 a 12,6 por 1000 habitantes. No entanto, é importante ressaltar que, primeiro, a maior parte dos estudos publicados refere-se a estimativas a partir de pesquisas conduzidas nos Estados Unidos ou em outros países desenvolvidos e, segundo, em países desenvolvidos, a prevalência da DI chega a ser quase duas vezes maior (Maulik, Mascarenhas, Mathers, Duad & Saxena, 2011).

As doenças genéticas são as causas mais comuns de DI (síndrome do X-Frágil, síndrome de Down, certos quadros infecciosos), seguidas por problemas durante a gestação ou no nascimento (síndrome de Cri-du-chat, síndrome de Prader-Willi, síndrome do alcoolismo fetal), defeitos que afetam o cérebro ao nascimento ou após (hidrocefalia, atrofia cortical) e problemas durante a infância e adolescência (infecções como meningite; injúrias, doenças ou anormalidades no cérebro), conforme levantamento na literatura (Pratt & Greydanus, 2007).

Casos de desnutrição, privação sociocultural e atendimento precário à saúde são fatores frequentemente associados à DI em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (Einfeld, Ellis & Emerson, 2011).

A questão central do diagnóstico da DI é que seu quadro requer diferentes níveis de suporte para o ensino de habilidades de autocuidado, relacionamento e ocupação, além de promoção de aquisições de outras atividades importantes da vida diária (Pratt & Greydanus, 2007), uma vez que o indivíduo com DI é incapaz de competir, em termos de igualdade, com os companheiros normais, dentro de seu grupo social (Assumpção-Junior, 2008).

A tabela a seguir compila a classificação conforme a gravidade referente ao funcionamento adaptativo (DSM-5), faixas de QI (OMS, 1968) e prevalência estimada na população (King, Toth, Hodapp & Dykens, 2009).

Tabela 1. Classificação da Deficiência Intelectual conforme gravidade, funcionamento adaptativo e prevalência estimada na população.

<i>Nível de gravidade</i>	<i>Faixas de QI</i>	<i>Domínio conceitual, social e prático</i>	<i>Prevalência na população</i>
Leve	50-70	Abordagem concreta na resolução de problemas, imaturidade social, dificuldade em regular emoção e comportamento em relação à faixa etária. Precisa de algum apoio em tarefas de vida diária.	85%
Moderada	36-50	Habilidades acadêmicas em nível elementar, diferenças marcadas em comportamento social. Requer período prolongado de ensino e tempo para execução de tarefas de vida diária.	10%
Grave/ Severa	20-35	Alcance limitado de habilidades conceituais, a linguagem é mais usada para comunicação social. Necessita de apoio para todas as atividades cotidianas.	4%
Profunda	0-20	Habilidades conceituais envolvem mais o mundo físico que o simbólico. Inicia interações sociais por meio de pistas gestuais e emocionais. Depende de apoio para todas as atividades cotidianas	2%

2.2. As Funções Executivas

Em 1848, Phineas Gage mudou o cenário para os lóbulos frontais, considerados até então como estruturas silentes (sem função) e não relacionadas ao comportamento humano. Operário em Vermont, aos 25 anos Phineas Gage trabalhava na construção de uma estrada de ferro e, enquanto dinamitavam um rochedo, uma explosão acidental projetou contra o seu crânio uma barra de ferro de um metro e meio de comprimento em alta velocidade.

A barra entrou pela bochecha esquerda, destruindo seu olho e saindo pelo topo do crânio. O médico John Harlow o socorreu e Gage não apenas sobreviveu à lesão (ele morreu em 1860), como conseguiu recuperar-se fisicamente muito bem. No entanto, Gage havia mudado: tornara-se um jovem de mau gênio, grosseiro e desrespeitoso, incapaz de aceitar conselhos. Gage abandonou planos e passou a agir sem pensar nas consequências, tornando-se indigno de confiança (Harlow, 1848).

As mudanças comportamentais foram tão drásticas que *Gage havia deixado de ser Gage*. Seu caso representou uma das primeiras evidências de que lesões nos lóbulos frontais podem alterar a personalidade, as emoções e a interação social e virou o propulsor para pesquisas sobre a localização das funções cerebrais pelos mais de 150 anos seguintes (Ratiu, Talos, Haker, Lieberman & Everett, 2004)

Atualmente, considera-se que as funções executivas se referem a um amplo conjunto de processos cognitivos que, de forma integrada, permitem ao indivíduo direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e a adequação de seus comportamentos, bem como abandonar estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e, assim, ser capaz de resolver problemas, sejam eles imediatos, de médio e/ou de longo prazo (Malloy-Diniz, Fuentes, Sedó & Leite, 2008).

Segundo Lezak (1982), o “desempenho executivo”, por assim dizer, diz respeito à capacidade de planejar, organizar e efetuar ações e comportamentos de valor adaptativo, contemplando flexibilidade cognitiva, aquisição de hábitos e habilidades e, dessa maneira, avaliar o desempenho executivo representa parte essencial da investigação cognitiva de indivíduos normais e de pacientes com alterações neurocomportamentais de causas diversas (Souza, Ignácio, Cunha, Oliveira, Dayse & Moll, 2001).

2.2.1. Disfunção Executiva

Os sintomas disexecutivos são responsáveis por um importante comprometimento funcional sócio-ocupacional, gerando problemas significativos de adaptação social,

organização das atividades de vida diárias e controle emocional (Malloy-Diniz, Fuentes, Sedó & Leite, 2008).

A maior parte dos quadros psicopatológicos cursam com alterações do funcionamento executivo. Como exemplo, podemos citar os achados neuropsicológicos durante o estado depressivo – que apontam para redução das habilidades atenta e mnêmica, lentidão de pensamento e falhas em tomada de decisões (Rozenhal, Laks & Engelhardt, 2004) – e a inflexibilidade, perseveração, dificuldades no relacionamento interpessoal descritos no autismo (Duncan, 1986).

2.3. As funções viso-espaciais

Envolvem uma série de habilidades relacionadas à percepção adequada de estímulos (precisão), ao processamento visual (lógica), à capacidade de analisar e integrar os estímulos mentalmente. Além disso, envolvem a capacidade de *gestalt* (compreensão de figura-fundo), a aptidão em transformar a imagem mental em ato motor (esquemas mentais associados à construção gráfica ou motora), a competência em discriminação de formas e estímulos (auditivos, táteis) e a análise de proporcionalidade dos estímulos.

Segundo Miotto (2007), os principais processos cognitivos associados à identificação e reconhecimento de objetos incluem os:

- Processos Visuais Primários: associados à acuidade visual, discriminação de formas, cor, movimentos e posição. Tais funções se relacionam às áreas cerebrais de projeções primárias tanto no hemisfério esquerdo quanto no direito.
- Processos Aperceptivos: integram os processos visuais primários em estruturas perceptivas coerentes possibilitando perceber a forma de um objeto. Áreas visuais associativas tais como o córtex parietal e o têmporo-occipital no hemisfério direito estão particularmente relacionados a estas funções.
- Processos Associativos: são responsáveis pela análise semântica do objeto ou reconhecimento do seu significado. Estão vinculados às regiões têmporo-occipital no hemisfério esquerdo.

As habilidades de praxia e viso-construção referem-se às habilidades que permitem executar ações voltadas a um fim no plano concreto, por meio da atividade motora. Estas ações dependem de algumas condições: percepção visual, raciocínio espacial, habilidade para formular planos ou metas, comportamento motor e capacidade de monitorar o próprio desempenho (Zuccolo, Rzekak & Góis, 2010).

3. A SÍNDROME DE NOONAN

3.1. Histórico

Acredita-se que o estudo da síndrome de Noonan começou quando Kobylinski em 1883 descreveu um paciente de 20 anos com graves manifestações clínicas incomuns (Mendez & Opitz, 1985).

Em 1963, Noonan e Ehmke apresentaram um grupo de nove crianças com alterações faciais, estenose pulmonar e baixa estatura, fornecendo, pela primeira vez, uma descrição mais clara do que conhecemos hoje como a síndrome de Noonan.

Em um estudo subsequente (1968), a Dra. Jacqueline Noonan, uma cardiologista infantil, descreveu 19 pacientes (12 do sexo masculino e sete do sexo feminino) com fácies típica, cardiopatia congênita e características clínicas da síndrome de Turner com cromossomos normais. Esse estudo encerrou um período de confusões terminológicas em volta dos indivíduos com o fenótipo de Turner (Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992).

Originalmente (1938), a síndrome de Turner era caracterizada por mulheres com pescoço alado, baixa estatura, *cubitus valgus*⁶ e infantilismo sexual. Posteriormente, Ullrich (1949) reconheceu um fenótipo similar em machos e fêmeas a partir de um estudo com ratos. No entanto, em 1959, foi identificado o cariótipo 45X, tornando clara a divisão entre a síndrome de Turner⁷ (45X, só mulheres) e síndrome de Noonan (cariótipo normal, com igual incidência nos sexos).

Desde então, diferentes achados clínicos foram descritos em trabalhos posteriores e em uma série de revisões (Tartaglia et al., 2001; Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992; Allanson, 1987; Mendez & Opitz, 1985).

3.2. Descrição

A síndrome de Noonan (SN; OMIM 163950) é uma doença autossômica dominante⁸ envolvendo múltiplos sistemas e inclui características faciais dimórficas

⁶ Refere-se a uma deformação do cotovelo na qual o antebraço desvia-se para fora, formando com o braço um ângulo obtuso para fora.

⁷ A síndrome de Turner é uma das doenças genéticas mais comuns associadas a anormalidades no cromossomo X e ocorre em aproximadamente 50:100.000 nascimentos vivos. A monossomia 45X0 é a mais frequente (em mais de 60% dos casos), mas há outros cariótipos possíveis, incluindo padrões de mosaicismos (Ros & Castelo-Branco, 2012).

⁸ Na doença autossômica dominante: 1. o fenótipo aparece em todas as gerações e a pessoa afetada tem um genitor afetado; 2. qualquer filho de genitor afetado tem risco de 50% de herdar o fenótipo; 3. familiares

distintas (sendo as mais comuns: hipertelorismo⁹, ptose palpebral¹⁰, orelhas de baixa implantação, pescoço alado), baixa estatura, anomalias esqueléticas (em particular, deformidades esternais e *cubitus valgus*), prejuízos intelectuais e de desenvolvimento (Roberts, Allanson, Tartaglia & Gelb, 2013).

Sua incidência é estimada entre 1:1000 a 1:2500 nascimentos vivos (Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992; Nora & Fraser, 1981).

A seguir, apresentamos os principais achados clínicos característicos da síndrome e, adiante, na tabela 2, encontra-se uma síntese dessas principais anormalidades.

Características faciais

A região ocular apresenta inclinação para baixo das fendas palpebrais, hipertelorismo, ptose palpebral e proptose¹¹.

A expressão fenotípica varia conforme a idade (Allanson, Hall, Hughes, Preus & Witt, 1985) e costuma ser mais característica na infância (Romano et al, 2010). Em adultos, as características faciais podem ser sutis (Allanson, Hall, Hughes, Preus & Witt, 1985), dificultando o diagnóstico (Bertola, 2006).



Figura 1. Paciente com a síndrome de Noonan

fenotipicamente normais não transmitem o fenótipo para seus filhos, e 4. homens e mulheres têm igual probabilidade de transmitir o fenótipo a prole.

⁹ Separação excessiva de dois órgãos ou duas partes.

¹⁰ Queda da pálpebra superior.

¹¹ Deslocamento do globo ocular para frente.

Pescoço

A peculiaridade mais impressionante do paciente de Kobylinski era o pescoço alado, *pterygium colli*¹², deformidade que foi objeto de estudo de muitas publicações mais recentes, entre elas uma que reconhece muitos casos de síndrome de Noonan (Mendez & Opitz, 1985).

Ao longo do crescimento, torna-se mais evidente a presença de cabelo de baixa implantação na nuca (Allanson, Hall, Hughes, Preus & Witt, 1985).

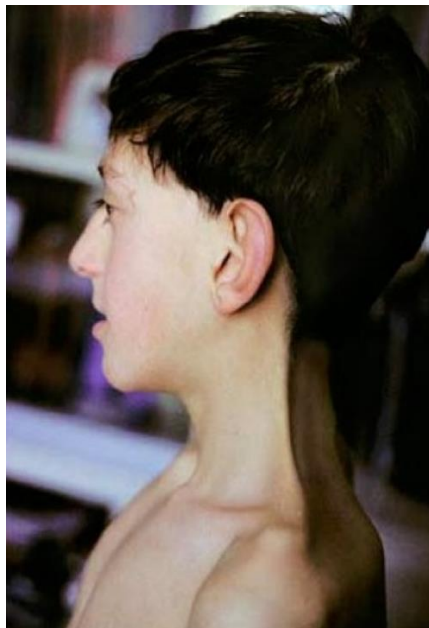


Figura 2. Paciente com a síndrome de Noonan

Achados cardiovasculares

Praticamente todo tipo de defeito cardíaco foi descrito na síndrome de Noonan (Noonan & O'Connor, 1996).

Na maioria dos casos, entre 80 a 90%, cursa com alterações cardiovasculares que abrangem ampla gama de defeitos cardíacos congênitos, com maior prevalência de estenose pulmonar e/ou miocardiopatia hipertrófica, segundo achado mais frequente (Bertola, 2006).

A hipertrofia cardíaca associada à síndrome de Noonan apresenta-se precocemente na infância, com início médio aos cinco meses, sendo que metade é diagnosticada aos seis meses de idade, o que é muito mais cedo do que outras formas

¹² Pterígio de pescoço é a presença de tecido mole, pele e subcutâneo, na face de flexão de uma ou mais articulações, incluindo desde uma interfalângica até o pescoço.

pediátricas de miocardiopatia hipertrófica que aparecem por volta dos oito anos (Gelb, Roberts & Tartaglia, 2015).

Achados abdominais

Embora sua fisiopatologia na síndrome de Noonan ainda permaneça desconhecida, a esplenomegalia¹³ é um achado comum (Bertola, 2006).

Achados geniturinários

Dentre as anomalias geniturinárias, a mais frequente é o criptorquidismo¹⁴, embora haja descrições de pênis pequeno, testículos pequenos e hipospádia¹⁵ (Allanson, 1987).

Achados esqueléticos

As deformidades torácicas *pectus excavatum*¹⁶ e *carinatum*¹⁷ presentes em 70% dos casos, configuram-se como as anomalias esqueléticas mais comuns, seguidas da presença de *cubitus valgus* (50%), clinobraquidactilia¹⁸ (30%), anomalias vertebrais e esternais (25%) e má-oclusão dentária (Allanson, 1987).

Crescimento

Baixa estatura é constatada em aproximadamente 50% dos afetados (Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992).

Ao nascimento, a média de comprimento é 47 cm e o peso é geralmente normal (40%) embora possa elevar-se secundariamente a edema subcutâneo (Allanson, 1987).

Achados hematológicos

São descritas uma variedade de defeitos de coagulação e de sistema de plaquetas (Bertola, 2006). Alguns fatores de coagulação estão envolvidos, como na doença de Von Willebrand.

¹³ Aumento do baço.

¹⁴ Falha no desenvolvimento no qual os testículos deixam de descer até a bolsa escrotal.

¹⁵ Anomalia de posição do meato urinário que se abre na face inferior do pênis em homens e da uretra que se abre no interior da vagina em mulheres.

¹⁶ Deformidade do tórax e osso esterno caracterizada por uma depressão do esterno e costelas na frente do tórax.

¹⁷ Conhecido como “peito de pombo”.

¹⁸ Deflexão medial ou lateral permanente de um ou mais dedos da mão.

Nos achados hematológicos, também são observadas anomalias plaquetárias do tipo trombocitopenia.

Achados na pele e anexos

Noonan (1994) descreve como anomalias cutâneas: coxins¹⁹ nas pontas dos dedos das mãos e pés; cabelos encaracolados, sobrancelhas e cabelos esparsos, nevos²⁰ e efélides²¹; queratose pilar atrófica de face²²; tendência à formação de queloides.



Figura 3. Mãos de pacientes com a síndrome de Noonan

Deficiência Intelectual

Segundo diferentes autores, um terço dos pacientes apresenta deficiência mental leve, enquanto que, na maioria deles, o nível de inteligência aproxima-se do normal (Allason, 2005).

Em 2005, Lee et al. em um estudo com 48 crianças afetadas pela síndrome de Noonan relataram que a amostra apresentou um quociente de inteligência (Q.I.) médio de 84 (considerado QI de classificação média inferior). Na mesma amostra, um quarto dos

¹⁹ Parte mole debaixo dos pés dos mamíferos.

²⁰ Má-formação congênita da pele, em forma de mancha ou tumor.

²¹ Pequenas manchas pigmentares, arredondadas, planas, de cor amarela, bege ou amarronzada.

²² Espessamento patológico da camada córnea da epiderme.

participantes apresentava dificuldades de aprendizagem e outro achado foi a discrepância significativa entre a habilidade verbal e a de execução.

Tabela 2. Síntese das principais anormalidades referentes ao quadro clínico da síndrome de Noonan.

Anormalidades	Características principais
Craniofaciais	Ptose palpebral; hipertelorismo; inclinação para baixo das fendas palpebrais; miopia, estrabismo; má-oclusão dentária, palato alto e orelhas baixo-implantadas.
Pescoço	Cabelo de baixa implantação na nuca; pescoço curto ou alado.
Cardiovasculares	Estenose pulmonar valvar; miocardiopatia hipertrófica; prolapso da valva mitral
Abdominais	Esplenomegalia.
Geniturinárias	Pênis pequeno; criptorquidismo.
Esqueléticas	Tórax: peito de pombo e <i>pectus excavatum</i> ou <i>carinatum</i> ou ambos. Esqueleto: <i>cubitus valgus</i> ; escoliose com lordose torácica; anormalidades da coluna vertebral.
Pele e anexos	Coxins nas pontas dos dedos das mãos e pés, cabelos encaracolados, sobrancelhas e cabelos esparsos, nevos e efélides, queratose pilar atrófica de face e tendência à formação de quelóides.
Hematológicas	Uma variedade de defeitos de coagulação e sistema de plaquetas; doença de Von Willebrand e trombocitopenia em aproximadamente um terço dos casos.
Crescimento	Observa-se baixa estatura em 50% dos afetados.
Deficiência Intelectual	Variação de Q.I. total entre deficiência intelectual e inteligência normal, com melhor performance em Q.I. verbal.

3.3. Diagnóstico

Até recentemente, o diagnóstico da síndrome de Noonan era baseado apenas nos achados clínicos, apesar de que mutações genéticas costumam ser identificadas em aproximadamente 61% dos casos (Romano et al., 2010).

O diagnóstico da síndrome de Noonan, no entanto, é principalmente clínico e pode ser realizado usando um sistema que lista “maiores” ou “menores” anormalidades morfológicas e congênitas (Duncan et al., 1981; Van der Burgt et al., 1994). A tabela a seguir discrimina as características a partir das quais é realizado o diagnóstico.

Tabela 3. Critérios diagnósticos para a Síndrome de Noonan (Van der Burgt et al., 1994)

Critérios diagnósticos para a Síndrome de Noonan		
Características	A = maior	B = menor
1. Facial	Face típica	Face sugestiva
2. Cardíaca	Estenose pulmonar valvar e/ou ECG típico	Outro defeito cardíaco
3. Estatura	< 3º percentil	< 10º percentil
4. Tórax	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax largo
5. Histórico familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico definitivo de SN	Parente de 1º grau com diagnóstico sugestivo de SN
6. Outros	Deficiência Mental + Criptorquidismo + displasia linfática (todas presentes no sexo masculino)	Deficiência Mental ou Criptorquidismo ou displasia linfática (no sexo masculino)

3.4. Aspectos Genéticos

Na última década tem-se ampliado o entendimento molecular das causas genéticas da síndrome de Noonan, permitindo o estudo de mecanismos fisiopatológicos fundamentais à variedade de características médicas e de desenvolvimento desta síndrome (Roberts, Allanson, Tartaglia & Gelb, 2013).

A síndrome tem padrão de herança autossômica dominante e sua expressividade é bastante variável, isto é, as manifestações fenotípicas variam em pessoas que apresentam o mesmo genótipo (Bertola, 2006).

A análise de ligação, em 1994, demonstrou que o gene para síndrome de Noonan encontrava-se localizado na parte distal do cromossomo 12q (Jamieson et al., 1994).

Alguns anos mais tarde, observou-se que mutações no gene *PTPN 11* (12, q24.1) acometiam quase que 50% dos pacientes com síndrome de Noonan (Tartaglia et al., 2001, 2002).

Apesar da forma autossômica dominante, uma forma autossômica recessiva, na qual uma cardiopatia obstrutiva hipertrófica é mais frequente, foi sugerida (Van der Burgt & Brunner, 2000).

Dada a ocorrência de anomalias congênitas tanto na síndrome de Noonan como na síndrome cardio-facial-cutânea (CFC) (Roberts et al., 2006a) e na síndrome de Costello (Hennekam, 2003), pouco tempo depois da descoberta de mutações no gene *HRAS* na maioria dos pacientes com síndrome de Costello (Aoki et al., 2005) e no gene *KRAS* na síndrome cardio-facial-cutânea (Niihori et al., 2006), mutações na célula germinativa no gene *KRAS* foram descritas em uma minoria de pacientes com formas graves da síndrome de Noonan (Carta et al., 2006; Schubbert et al., 2006; Zenker et al., 2007).

Por isso não causou surpresa à comunidade científica quando foi descoberto que algumas síndromes genéticas (a síndrome de Turner, a síndrome cardio-facial-cutânea, a síndrome de Costello etc), assim como a síndrome de Noonan, eram causadas por mutações nos genes da via *RAS-MAPK* (*mitogen-activates protein kinase*) (Romano et al., 2010).

A via *RAS-MAPK* está implicada na proliferação e diferenciação de células mediadoras do fator de crescimento ou morte celular (Malumbres & Barbacid, 2003; Narumi et al., 2007), tem sido muito estudada e envolvida em uma série de eventos, com todos os genes implicados na síndrome de Noonan decodificando integralmente proteínas desta via, causando doenças por mutações geralmente envolvidas em seu fluxo (Roberts, Allanson, Tartaglia & Gelb, 2013).

Com esses achados, a síndrome de Noonan, com sua fascinante base genética, foi recentemente identificada como parte de uma constelação de síndromes genéticas, conhecidas como *RASopatias* (Frye, 2015).

3.4.1. Espectro de Mutações

Estudos funcionais das mutações no gene *PTPN 11* foram ampliados e, visando a identificar outros genes causadores da síndrome de Noonan em pacientes sem a mutação no gene *PTPN 11*, pesquisas com diversos genes que também codificam proteínas envolvidas na sinalização *RAS/MAPK*, levaram a descoberta de outros genes envolvidos

na patogênese da síndrome: *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *MEK 1*, *BRAF*, *NRAS*, *SHOC-2* e *CBL* (Ribeiro, 2011).

A tentativa de se estabelecer uma correlação estreita entre uma mutação específica e o fenótipo da síndrome de Noonan não tem sido muito frutífera (Bertola, 2006). Classicamente, as características faciais de pacientes com mutação nos genes *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1* e *RAF1* são semelhantes (Ribeiro, 2011).

3.5. Diagnóstico Diferencial

Em virtude das diferenças no prognóstico e tratamento, é essencial um diagnóstico acurado (Romano et al., 2010).

Há várias doenças com fenótipos significativamente semelhantes à síndrome de Noonan, especialmente no período neonatal, como a síndrome de Turner, a síndrome cardio-facial-cutânea e a síndrome de Costello.

A tabela a seguir apresenta as principais síndromes para diagnóstico diferencial com a síndrome de Noonan.

Tabela 4. Diagnóstico diferencial: semelhanças e diferenças entre a síndrome de Noonan e outras doenças

Síndromes	Semelhanças com a SN	Diferenças com a SN
Síndrome de Aarskog	Alterações faciais e esqueléticas (como hipertelorismo, inclinação para baixo das fendas palpebrais e baixa estatura).	Não há malformações cardiovasculares e apresenta escroto em cachecol.
Síndrome Baraitser-Winter	Inclui hipertelorismo, ptose palpebral, pescoço curto, baixa estatura e déficits cognitivos	Diferente da SN, pode haver coloboma da íris, paquigíria, lissencefalopatia, estenose da válvula aórtica bicúspide, e estenose aórtica.
Síndrome CFC	Hipertelorismo com queda da fissura palpebral, ptose, baixa estatura, relativa macrocefalia. Mutações nos genes <i>KRAS</i> ou <i>BRAF</i> e raramente em <i>SOS1</i> ou <i>MEK1</i> têm sido vistas em pacientes com SN e com CFC.	A síndrome CFC cursa com características faciais grosseiras, problemas graves de alimentação, hiperqueratose folicular, entre outras; maioria tem retardo mental moderado. Pode ser causada por mutação no gene <i>MEK1</i> ou <i>MEK2</i> .
Síndrome de Costello	Cabelo cacheado, ponte nasal alargada, ptose palpebral, entre outros.	Perda de pele, aumento da pigmentação com a idade, perda prematura de cabelos, taquicardia atrial multifocal, entre outras; retardo mental moderado; causada por mutações no gene <i>HRAS</i> .
Síndrome de Alcoolização Fetal	Atraso no crescimento, retardo no desenvolvimento, hipertelorismo, pregas de epicanto.	Tamanho ao nascimento inferior à idade gestacional, microcefalia, ampla quantidade de defeitos cardíacos.
Síndrome de LEOPARD	Hipertelorismo, baixa estatura, entre outros. Causada por mutações nos genes <i>PTPN11</i> , <i>RAF1</i> ou <i>BRAF</i> .	Na síndrome de LEOPARD encontra-se surdez sensorineural, lesões pigmentadas, entre outras anormalidades; 30% dos pacientes têm retardo mental.
Mosaicismo trissomia 22	Hipertelorismo e ptose.	No mosaicismo trissomia 21 não são vistos defeitos cardíacos e o desenvolvimento cognitivo é mais prejudicado.
Neurofibromatose tipo 1	Alguns pacientes com mutações genéticas apresentam características faciais <i>Noonan-like</i> .	Múltiplas manchas café com leite, entre outras alterações.
Síndrome de Turner	Meninas com SN e síndrome de Turner podem ter baixa estatura, ptose palpebral, pescoço alado e malformações renais.	Meninas com síndrome de Turner tem disgenesia gonadal, entre outras condições; fertilidade normal em pacientes com SN. A síndrome de Turner é atribuída a perda de um cromossomo X.

3.6. Aspectos Cognitivos

Apesar das características clínicas da síndrome de Noonan terem sido descritas em uma série de revisões, há poucos estudos documentando os aspectos psicológicos da síndrome (Lee, Portnoy, Hill, Gillberg & Patton, 2005) e ainda escassos trabalhos que abordam as características cognitivas de seus pacientes (Bertola, 2006). A tabela 5 apresenta uma síntese com os principais trabalhos publicados acerca de aspectos cognitivos da síndrome de Noonan.

Relatos de casos sobre as habilidades intelectuais e outras características psicológicas sugerem um amplo espectro de problemas psicológicos. Alguns sugerem que pacientes com a síndrome de Noonan enfrentam dificuldades de aprendizado, apesar de vagas evidências substanciais, e os pais relatam que suas crianças são desajeitadas e têm problemas de comportamento (Lee, Portnoy, Hill, Gillberg & Patton, 2005).

Prejuízos cognitivos e anomalias congênitas estruturais são marcas de muitas síndromes genéticas, mas as conexões biológicas entre essas várias anormalidades não são sempre óbvias (Frye, 2015). A identificação de que a síndrome de Noonan é parte de um conjunto de síndromes genéticas que compartilham alterações na via *RAS-MAPK*, ajudou na compreensão da gama de mutações em diferentes genes associada a uma variedade de sintomas.

3.6.1. Infância e adolescência

Muitos estudos, desde 1970, aferiram níveis variados de QI, de retardo mental à inteligência superior (Wingbermuehle, Egger, van der Burgt & Verhoeven, 2009).

Por meio da avaliação de habilidades de memória e aprendizado em amostra de 29 crianças com a síndrome de Noonan, estudo apontou que há melhor desempenho em memória imediata verbal em relação à memória imediata visual (Pierpont, Tworog-Dube & Roberts, 2013).

Discriminando comparações de medidas de atenção e funcionamento executivo entre pacientes com síndrome de Noonan e seus irmãos não afetados, um estudo demonstrou que crianças com a síndrome têm maior prejuízo em aspectos específicos do funcionamento executivo e no funcionamento sócio-emocional (Pierpont, Tworog-Dube & Roberts, 2015). Interessantemente, o estudo encontrou que medidas objetivas de sustentação atencional (ou atenção concentrada) e controle inibitório têm maior relação com a inteligência em crianças com a síndrome de Noonan do que em seus irmãos normais, sugerindo que esses dois aspectos cognitivos podem se desenvolver

diferentemente em crianças com a síndrome em comparação a seus irmãos não afetados (Frye, 2015).

Na avaliação de aspectos da linguagem, estudo com 66 crianças e adolescentes encontrou prejuízos na linguagem e risco maior de dificuldades de leitura e escrita, além de melhor performance em pacientes com mutação no gene *SOS1* em relação ao *PTPN11* (Pierpont et al, 2010).

3.6.2. Idade Adulta

Mediante o uso de bateria neuropsicológica e questionários auto preenchidos, um trabalho encontrou em uma amostra de 42 pacientes adultos, baixa performance em velocidade de processamento e mais queixas sobre suas próprias habilidades cognitivas em relação ao grupo controle (Wingbermhühle et al., 2012).

Em um grupo de 112 adultos com a síndrome de Noonan acompanhados ao longo de um período de 12 anos, sendo 35% deles com mutação no gene *PTPN11*, 44% da amostra tinha demanda pelo estabelecimento de programas de educação especial, apesar do desempenho acadêmico ser próximo da população geral (Shaw et al, 2007).

Um estudo que verificou a saúde e a qualidade de vida de adultos com a síndrome de Noonan, considerou que baixa estatura, dimorfismos faciais, redução da saúde em razão das cardiopatias e rebaixamento cognitivo podem ser os maiores obstáculos que influenciam o desempenho profissional e social, tanto quanto a qualidade de vida (Binder et al, 2012).

3.7. Prognóstico e tratamento

O prognóstico dos afetados está diretamente relacionado à presença ou não das diferentes malformações (Bertola, 2006), bem como da associação de diferentes fatores, como ambiente familiar e social.

Tabela 5. Síntese com os principais trabalhos publicados acerca de aspectos cognitivos da síndrome de Noonan

Artigo	Tamanho da amostra	Achados
Nora et al., 1974	81	Estudo genético e citogenético, cujos achados clínicos apontaram que o Q.I. dos afetados pela SN apresentava-se, em geral, 10% inferior em comparação ao Q.I. de seus familiares.
Money e Kalus, 1979	8	Na avaliação de oito afetados pela SN, com idades entre 13 e 26 anos, encontraram ampla variação de Q.I., entre 64 e 127. Testes para áreas cognitivas específicas mostraram uma disparidade entre as habilidades verbais e práxis em apenas alguns dos pacientes.
Money e Dutch, 1981	8	Avaliação dos mesmos oito afetados do estudo anterior: afetados encontram dificuldades em estabelecer e manter relacionamentos em um nível apropriado de idade.
Sharland et al., 1992	151	Estudo com 151 afetados pela SN: notam atraso significativo nos marcos motores e observaram 11% das crianças em idade escolar com dificuldades de aprendizagem. Não foi realizada uma avaliação formal de Q.I.
Wood et al., 1995	21	Estudo com 21 afetados pela SN: encontraram um alto índice de distúrbios/falhas do desenvolvimento da coordenação, perseveração, irritabilidade e problemas de comunicação. Os autores não avaliaram formalmente a inteligência e sugeriram que mais de 50% das crianças poderiam ser qualificadas para acompanhamento psiquiátrico de acordo com escores comportamentais.
van der Burgt et al., 1999	35	Estudo com 35 crianças afetadas pela SN: encontraram índices de Q.I. de 48 a 130.
Sarimski, 2000	26	30% de um grupo de 26 crianças apresentaram problemas de interação social.
Horiguchi e Takeshita, 2003	1	Relato de um caso apontou Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade.
Lee et al, 2005	48	Estudo com 48 crianças afetadas pela SN: o Q.I. médio foi de 84; um quarto dos participantes apresentavam dificuldades de aprendizagem; observaram o Q.I. verbal como significativamente abaixo do Q.I. de execução.

Continua

Artigo	Tamanho da amostra	Achados
Shaw et al., 2007	112	Avaliação qualitativa de 112 adultos com síndrome de Noonan apontou prejuízo (ausência) na vida social, embora qualidade de vida tenha sido pontuada como satisfatória.
Verhoeven et al., 2008	28	Avaliação neuropsicológica e exame neuropsiquiátrico a partir de provas padronizadas. Resultados sugestivos de alexitimia e prejuízo intelectual.
Mota, Bertola, Kim, Teixeira, 2009	10	Conforme escalas, funcionamento adaptativo normal, crianças com problemas de ansiedade/depressão, queixas somáticas e comportamento agressivo. Adultos e crianças com problemas internalizantes e externalizantes.
Wingbermuehle, Egger, van der Burgt & Verhoeven, 2009	-	Estudo de revisão. Muitos trabalhos, desde 1970, aferiram níveis variados de QI, de retardo mental à inteligência superior.
Pierpont et al, 2010	66	Amostra de crianças e adolescentes. Encontrou prejuízos na linguagem e risco maior de dificuldades de leitura e escrita. Houve melhor performance em pacientes com mutação no gene <i>SOS1</i> em relação ao <i>PTPN11</i> .
Wingbermuehle et al., 2012	42	Amostra de adultos. Estudo encontrou baixa performance em velocidade de processamento e mais queixas sobre suas próprias habilidades cognitivas em relação ao grupo controle.
Pierpont, Tworog-Dube & Roberts, 2013	29	Amostra de crianças. Trabalho apontou melhor desempenho em memória imediata verbal em relação à memória imediata visual
Pierpont, Tworong-Dube & Roberts, 2014	32	Discriminando comparações de medidas de atenção e funcionamento executivo entre pacientes com síndrome de Noonan e seus irmãos não afetados, estudo demonstrou que crianças com a síndrome têm maior prejuízo em aspectos específicos do funcionamento executivo e no funcionamento sócio-emocional.

..... ***JUSTIFICATIVA***

4. JUSTIFICATIVA

A escassa quantidade de estudos referentes ao fenótipo comportamental da síndrome de Noonan, como de outras síndromes genéticas, justifica a necessidade de avaliações psicológicas que contribuam para a definição de suas características cognitivas.

Segundo Simon (2007), os fenótipos comportamentais e cognitivos da maioria das doenças genéticas típicas são bem menos caracterizados do que os fenótipos físico-médicos.

Até pouco tempo, observavam-se escassos trabalhos na literatura que analisavam as características cognitivas de pacientes com a síndrome de Noonan. Entre as décadas de 1970 e 2010, a maioria dos estudos realizados implicou em amostras pequenas ou médias e apenas uma parte limitada utilizou-se de uma avaliação formal da eficiência intelectual. Além disso, não havia mensurações específicas a respeito de outras funções cognitivas, como desempenho executivo, processos mnésticos, processos atencionais e habilidades de viso-construção.

A ampliação do campo da Neuropsicologia permitiu que, especialmente a partir de 2010, começassem a surgir mais trabalhos que verificavam de maneira mais formal o funcionamento cognitivo desses pacientes.

De modo geral, todos os trabalhos têm contado com amostras pequenas, o que pode ser justificado pela raridade da síndrome. Há, ainda, o desafio com relação a seu amplo espectro de mutações em diferentes genes, o que dificulta delineamentos mais restritos no sentido de verificar quais aspectos cognitivos estariam implicados em cada situação.

Assim, a presente pesquisa espera proporcionar informações sobre o funcionamento cognitivo de pacientes com a síndrome de Noonan, como passo inicial na configuração de tratamentos específicos e mais adequados a esta população.

..... **OBJETIVOS**

5. OBJETIVOS

Tendo em vista diferentes investigações presentes na literatura científica acerca das relações entre genes e conduta, frequentemente associadas a tentativas de compreensão da atuação dos genes, o objetivo principal deste trabalho foi descrever aspectos do funcionamento cognitivo da síndrome de Noonan e tentar verificar se mutações diferentes ocasionam padrões cognitivos distintos na mesma síndrome. Acreditamos que tal estudo possa contribuir para o conhecimento de seu fenótipo comportamental.

Assim, optou-se por avaliar diferentes aspectos da cognição (inteligência, funções executivas e habilidade viso-construtiva) em um grupo de pacientes com a síndrome de Noonan, incluindo crianças e adultos, por meio de testes padronizados.

Partiu-se da hipótese experimental de que pacientes com a síndrome de Noonan, apresentariam perfil neuropsicológico específico e, portanto, um fenótipo comportamental característico desta síndrome em relação aos padrões de normalidade atualmente descritos.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Para realização deste estudo, foram elaborados o Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento para crianças alfabetizadas (TALE) conforme as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas envolvendo Seres Humanos, descritas na Resolução CNS nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

No TCLE (ANEXO A) constam a justificativa e os objetivos da pesquisa, os procedimentos a serem utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos e, esclarece-se que, uma vez que a pesquisa implica na aplicação de testes psicológicos, o participante poderá ter sensações de desconforto e ansiedade como em qualquer situação de avaliação, sendo, pois, consideradas normais e que buscarão ser minimizadas por meio de informações sobre a natureza das atividades e seus benefícios futuros.

No TALE (ANEXO B) foi redigido, em formato de convite, em linguagem acessível, sendo destinado a crianças e adolescentes (pacientes com idade inferior a 18 anos), desde que alfabetizados.

Ambos os termos foram cadastrados na Plataforma Brasil, base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep.

Todos os indivíduos que compõem a amostra foram esclarecidos de que poderiam ter acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas. Ademais, foram informados de que estariam livres para retirar seu consentimento a qualquer tempo e deixar de participar do estudo.

Foram assegurados da garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade. Por fim, foram informados que em casos de eventuais danos decorrentes da pesquisa, teriam a disponibilidade de assistência no Laboratório Projeto Distúrbios do Desenvolvimento (PDD) do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, sob coordenação do Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior.

Todos os procedimentos de avaliação foram precedidos da leitura do termo e de seu devido consentimento, depois de prestados todos os esclarecimentos necessários.

7. METODOLOGIA

7.1. Casuística

Por meio de seleção de amostra de conveniência, foram avaliados 28 pacientes com a síndrome de Noonan, aleatoriamente, sendo 23 pacientes com mutação no gene *PTPN11*, 3 pacientes com mutação no gene *SOS1*, 1 paciente com mutação no gene *KRAS* e 1 paciente com mutação no gene *NRAS*.

A amostra contou com pacientes de ambos os sexos e provenientes do Ambulatório de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sendo todos avaliados e diagnosticados clínica e laboratorialmente.

A tabela 6 descreve nossa amostra em termos de distribuição por sexo e idade média, enquanto que a tabela 7 discrimina a amostra por gene. Os pacientes tiveram idade média (em meses) de $197,64 \pm 107,41$ (idade média, em anos, de aproximadamente 16 ± 8). Dos pacientes avaliados, 17 eram do sexo masculino (M) e 11 do sexo feminino (F).

Tabela 6. Descrição da amostra por sexo e idade média.

<i>Sexo</i>	<i>n</i>	<i>Idade média (em meses)</i>	<i>Idade média (em anos)</i>
M	17	171,47±65,73	14±5
F	11	238,09±145,85	19±12
Total	28	197,64±107,41	16±8

Tabela 7. Descrição da amostra por gene, sexo e idade.

<i>Gene</i>	<i>Sexo</i>	<i>n</i>	<i>Idade ou idade média (em anos)</i>
<i>PTPN11</i>	M	14	14±6
	F	11	20±13
<i>SOS1</i>	M	2	13±1
	F	1	18
<i>KRAS</i>	M	1	18
<i>NRAS</i>	F	1	15
Total	17M/11F	28	16±8

7.2. Protocolo

A avaliação dos aspectos cognitivos foi realizada a partir de protocolo que incluiu os subtestes *Cubos* e *Vocabulário* das Escalas Wechsler de Avaliação da Inteligência para crianças (WISC-III²³) e para adultos (WAIS-III), o teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) e o teste Figuras Complexas de Rey.

7.2.1. Instrumentos

Escalas de Inteligência Wechsler

Desenvolvida a partir da concepção da inteligência como entidade agregada e global, isto é, como a capacidade do indivíduo em raciocinar, lidar e operar com propósito, racionalmente e efetivamente com o seu meio ambiente, as *Escalas de Inteligência Wechsler* são compostas por 13 subtestes. Estes subtestes avaliam diferentes aspectos da inteligência e compõem as escalas Verbal e de Execução (ver tabela 8).

A escala Verbal envolve a capacidade de lidar com símbolos abstratos e avalia a qualidade de educação formal e a estimulação do ambiente, bem como examina a compreensão, a memória e a fluência verbal.

A escala de Execução avalia o grau e a qualidade de contato não verbal com o ambiente; a capacidade de integrar estímulos perceptuais e respostas motoras pertinentes; a capacidade de trabalhar em situações concretas e a capacidade de avaliar informações viso-espaciais.

Tabela 8. O que avalia escala verbal e de execução

<i>Escala</i>	<i>O que avalia?</i>
Verbal	<i>A capacidade de lidar com símbolos abstratos e a qualidade de educação formal e a estimulação do ambiente, bem como a compreensão, a memória e a fluência verbal.</i>
Execução	<i>O grau e a qualidade de contato não verbal com o ambiente; a capacidade de integrar estímulos perceptuais e respostas motoras pertinentes; a capacidade de trabalhar em situações concretas e a capacidade de avaliar informações viso-espaciais.</i>

²³ Apesar da disponibilização da WISC-IV, optou-se por utilizar a WISC-III a fim de correlacionar achados com pesquisa anterior (ver explicação mais detalhada na página 28).

As escalas Wechsler de Avaliação da Inteligência aferem escores de quociente de inteligência (QI), classificados conforme a tabela 9.

Tabela 9. Classificação de escores de QI e sua interpretação.

<i>Escore de QI</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>
130 e acima	≥ 98	Muito superior	<i>Inteligência significativamente acima da média</i>
120-129	91-97	Superior	<i>Inteligência acima da média</i>
110-119	75-90	Médio superior	<i>Inteligência normal</i>
90-109	25-74	Médio	<i>Inteligência normal</i>
80-89	9-24	Médio inferior	<i>Inteligência normal, embora geralmente curse com dificuldades de aprendizado.</i>
70-79	3-8	Limítrofe	<i>Ainda considerada inteligência normal, mas cursa com importantes dificuldades de aprendizado.</i>
69 e abaixo	≤ 2	Deficitário	<i>Deficiência intelectual</i>

Quociente Intelectual Estimado

Os pacientes foram avaliados no ambulatório de Genética do Hospital das Clínicas (FMUSP) na ocasião de seus retornos médicos. Oriundos de diferentes localidades, tornaram inviável a aplicação das escalas de inteligência Wechsler em sua versão completa. Desta forma, optou-se por realizar uma avaliação estimada de sua capacidade intelectual. A utilização de formas reduzidas das escalas Wechsler, com a escolha de dois ou mais subtestes, para a estimação do quociente intelectual tem sido usado em várias populações clínicas (Ringe et al., 2007).

Assim, por ocasião desta pesquisa, elegeu-se pelos seguintes subtestes:

- Subteste *Cubos*: Examina a capacidade de análise e síntese; a capacidade de conceituação viso-espacial; a coordenação viso-motor-espacial; a organização e velocidade perceptual e a estratégia de solução de problema. A tarefa consiste na construção de um modelo com cubos bicolores (branco/vermelho) a partir da apresentação do desenho. A pontuação depende do acerto e do tempo gasto na realização de cada modelo.

- Subteste *Vocabulário*: Avalia desenvolvimento da linguagem; o conhecimento semântico; a inteligência (geral) verbal; a estimulação do ambiente e/ou curiosidade intelectual e os antecedentes educacionais. Nesta atividade, o probando deve dar o significado das palavras apresentadas. A pontuação é de acordo com a qualidade da resposta.

A escolha por estes subtestes apoiou-se na possibilidade de encontrar medidas quantitativas em uma tarefa verbal (*Vocabulário*) e outra não verbal (*Cubos*). Estudos de avaliação neuropsicológica apontam o uso frequente destes subtestes como os menos afetados pelo efeito da idade e por prejuízos cerebrais em adultos. Ademais, as escalas Wechsler foram construídas tendo como referencial teórico o fator geral (*fator g*) de Spearman, que conta com duas componentes: a capacidade edutiva (não verbal) e a reprodutiva (verbal).

Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)

A proposta deste teste é avaliar a habilidade para formar conceitos abstratos, para mudar e manter o contexto, e utilizar o *feedback* ambiental (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

Aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP) em 2005, o WCST é considerado uma medida de “função executiva”, pois requer a capacidade de planejamento estratégico, exploração organizada do meio e flexibilidade mental utilizando os *feedbacks* ambientais, a fim de direcionar para um comportamento adaptado, modulando respostas impulsivas.

Enquanto um teste multifatorial, o WCST é especialmente sensível aos efeitos de comprometimentos no lobo frontal caso não haja déficits na compreensão da linguagem e rastreamento viso-espacial (Stuss et al., 2000).

A singularidade do WCST está em fornecer escores objetivos para o sucesso total e para fontes específicas de dificuldade na tarefa, como conceitualização inicial ou desempenho em manter o contexto cognitivo (Heaton et al., 2005).

O WCST é constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-respostas, divididas em dois baralhos iguais de 64 cartas. As cartas podem conter figuras de 4 formas variadas (triângulos, estrelas, cruces ou círculos), em 4 cores diferentes (vermelho, verde, amarelo

e azul) e apresentadas em 4 disposições de números conforme a quantidade de figuras (um, dois, três e quatro).

O probando é orientado a associar as cartas-respostas, uma a uma, com a carta-estímulo que julgar que melhor combine. O examinador apenas lhe informa se a associação está correta ou não e, a partir deste *feedback*, o probando deve descobrir o princípio de combinação.

A aplicação é interrompida quando o sujeito completa 6 categorias ou quando se encerram as 128 cartas-estímulo do baralho. Não há limite de tempo. A correção parte da marcação dos erros e discriminação de respostas perseverativas.

- *Resposta correta-incorreta*: determinada pelo *feedback* do examinador, segundo o princípio de classificação correto vigente.
- *Resposta ambíguas e não-ambíguas*: quando uma carta-resposta associa com uma carta-estímulo em uma e somente uma característica do estímulo é considerada uma resposta não-ambígua.
- *Perseverativa e não-perseverativa*: quando o probando persiste em responder a uma característica do estímulo que é incorreta, a resposta é considerada como combinando com o “princípio perseverante” e tem escore como perseverativa.
- *Princípio perseverante*: 1. Estabelecido no início do teste e na primeira vez que o probando faz um erro não-ambíguo; 2. Quando o examinador muda o princípio de classificação sem o probando estar cômico, este tende a continuar a responder de acordo com o princípio previamente correto, caracterizando um erro perseverativo não-ambíguo.
- *Fracasso em manter o contexto*: ocorre quando o probando faz cinco ou mais pareamentos corretos consecutivos, mas então comete um erro, antes de completar a categoria com sucesso.
- *Respostas de nível conceitual*: são definidas como respostas corretas consecutivas que ocorrem em cursos de três ou mais.
- *Número de categorias completadas*: corresponde ao número de categorias (cada sequência de 10 pareamentos consecutivos e corretos com a categoria critério de classificação).
- *Número de Ensaio Administrados*: quantos cartões foram utilizados na tarefa.

- *Aprendendo a aprender*: reflete a mudança média do cliente na eficiência conceitual, ao longo de categorias consecutivas.
- *Número de ensaios para completar a primeira categoria*: refere-se ao número total de ensaios para completar com sucesso a primeira categoria.

O WCST possui tabelas que levam em consideração a idade do sujeito, bem como seu nível de escolaridade.

Teste Figuras Complexas de Rey

O *Teste Figuras Complexas de Rey*, aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia, objetiva a investigação das funções de viso-construção a partir da cópia de uma figura e sua posterior reprodução viso-construtiva gráfica (ou seja, avalia também memória episódica²⁴), que envolve as habilidades de síntese e construção.

Um intervalo de três minutos é dado entre o momento da cópia e o da reprodução, sem que o probando seja informado de que terá que reproduzir a figura de memória.

A pontuação é realizada por meio da avaliação da produção gráfica em termos de localização e de precisão das partes que compõem a figura.

²⁴ Especificamente, a memória episódica visual gráfica.

7.2. Análise dos resultados

A correção dos protocolos foi realizada de acordo com as orientações descritas nos manuais de cada teste. As respostas fornecidas pelos participantes da pesquisa foram discriminadas em escores brutos que, em seguida, estes foram convertidos em escores padronizados.

O objetivo desta conversão é que os escores brutos não transmitem qualquer significado. Uma vez padronizados, é possível comparar o examinando em relação à amostra de padronização. Assim, pode-se compará-lo com sua faixa etária e nível de escolaridade.

Basicamente, trabalhou-se com dois tipos de variáveis:

- Variáveis Categóricas: são aquelas em que os valores assumidos são categorias. No caso da pesquisa contemplam gênero (sexo feminino e sexo masculino) e tipo de gene com mutação (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*).
- Variáveis Contínuas: são aquelas que podem assumir qualquer valor em um intervalo dado. Os resultados dos testes de inteligência, funções executivas e visoespacialidade têm essa característica.

Como dito anteriormente acerca da testagem psicológica, a padronização também visa a reduzir as variáveis de confusão (variáveis de confundimento ou confundidoras), que são fatores que não são levados em conta pelo pesquisador, mas que podem ter influenciado no fenômeno observado.

"Em pesquisa, normalmente generalizamos resultados de amostras para populações" (Dancy & Reidy, 2006). Todos os dados serão trabalhados estatisticamente para entendermos o comportamento da amostra e verificar a possibilidade de traçar paralelos com a população estudada.

Em um projeto experimental – no qual buscamos informações sobre fatores que podemos medir – manipulamos uma das variáveis de modo sistemático para observar qual o efeito obtido em outra variável. Por exemplo, haveria variação de QI em relação ao gene com mutação na síndrome de Noonan? Como seria essa variação?

A variável é manipulada pelo pesquisador (variável independente) para ver quais variáveis dependem dela (variáveis dependentes). Assim, o propósito é comprovar ou descartar tal dependência.

Nesta pesquisa partimos de um objetivo geral (verificar se há um fenótipo comportamental característico da síndrome de Noonan) para, posteriormente, estabelecer relações entre as variáveis e observar como elas variam.

7.2.1. Estatística descritiva

Consideramos que amostra é simplesmente uma seleção de elementos de uma população. Estabelecemos uma amostra aleatória e de conveniência a partir de lista prévia de pacientes que estariam aptos a participar da pesquisa. Ao longo da coleta foram registradas 4 negativas de participação, 7 pacientes fora da faixa etária contemplada pelos testes, 8 telefones de contato não atualizados e 4 que não chegaram a comparecer a despeito de terem agendado a avaliação.

A amostra obtida foi estudada por meio de cálculos estatísticos efetuados pelo programa BioEstat 5.0 utilizando-se medidas de tendência central, análise exploratória de dados, estatística inferencial e análise de correlação.

A tendência central fornece uma indicação do escore típico do conjunto de dados. Possui três diferentes medidas:

- Média: calculada por meio da soma de todos os valores da amostra e, em então, pela divisão pelo número total de valores. Isso nos fornece uma indicação do escore típico de nossa amostra.
- Mediana: é definida como o valor que está no meio da amostra, isto é, que apresenta o mesmo número de valores acima e abaixo dela. A mediana é calculada com a ordenação de todos os valores e com a tomada do valor que está no meio.
- Moda: é o valor mais repetido.

Em nossa amostra, optamos por apresentar a média, apesar de ser sensível a valores extremos, associada ao seu desvio-padrão (o quanto varia).

Dado o tamanho de nossa amostra, há limitações para as interpretações dos resultados. É difícil supor que o comportamento da amostra represente fidedignamente o parâmetro (média) da população com a síndrome de Noonan. No geral, quanto maior for o tamanho da amostra mais próxima a sua média estará da média populacional.

Após a apresentação dos resultados, é feita uma análise dos dados por meio da Análise Exploratória de Dados (AED) que consiste, basicamente, em explorar os dados por meio de técnicas gráficas.

- Histograma de frequências: permite observar como os valores estão distribuídos. A distribuição dos dados é uma consideração importante no uso da estatística inferencial que será discutida. Além disso, o histograma de frequências é uma boa forma de verificar os dados visualmente. O procedimento consiste em ordenar os dados (como ao se determinar a mediana), contar o número de vezes que cada valor ocorre – esta será a frequência de ocorrência de cada escore. A frequência é, então, registrada no gráfico.

8. RESULTADOS

A seguir, apresentamos os resultados obtidos na avaliação de nossa amostra. Optamos por, primeiramente, separá-los por função cognitiva (inteligência, função executiva e viso-construção).

Os escores brutos foram calculados conforme os critérios de correção de cada teste. Por representarem apenas o desempenho do indivíduo no teste (quantos pontos recebeu), os escores brutos foram convertidos para escores padronizados de acordo com o referencial de cada instrumento. Assim, tomamos, por referência, as normas de cada teste administrado, comparando a performance de nossa amostra com o grupo de normatização, considerado como desempenho típico ou “normal”.

8.1. Eficiência Intelectual

8.1.1. QI estimado

Por meio da escala Wechsler de Inteligência, versão reduzida, obtivemos uma variação de QI entre 59 e 119, que representa uma classificação entre *deficitária* e *média superior*. Estes resultados apontam a presença de pacientes com eficiência intelectual considerada normal e inclui pacientes com deficiência intelectual de grau leve.

Houve predominância de pacientes com inteligência normal em nossa amostra. Dos 28 pacientes avaliados, em 19 (68% da amostra) foram aferidos níveis normais de inteligência (entre limítrofe e média superior). Dos 19 pacientes com inteligência normal, 9 (32% da amostra) apresentaram nível de inteligência que geralmente cursa com dificuldades de aprendizado, sendo 4 (14% da amostra) deles com tendência a enfrentarem maiores dificuldades. Da amostra, 9 pacientes (32%) obtiveram classificação deficitária e todos estiveram na faixa de deficiência mental de grau leve (ver tabela 10).

Tabela 10. Percentual da amostra conforme classificação do nível de inteligência

<i>Nível de inteligência</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Média superior	1	3
Média	9	32
Média inferior	5	18
Limítrofe	4	14
Deficitária	9	32

A tabela 11 apresenta o QI, classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e mutação.

Tabela 11. QI, classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>QI estimado</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>
<i>PTPN11</i>	M	119	Média superior	<i>Inteligência normal</i>
<i>SOS1</i>	M	106	Média	<i>Inteligência normal</i>
<i>PTPN11</i>	F	102	Média	
<i>PTPN11</i>	M	97	Média	
<i>PTPN11</i>	F	94	Média	
<i>PTPN11</i>	M	94	Média	
<i>PTPN11</i>	F	94	Média	
<i>PTPN11</i>	M	94	Média	
<i>PTPN11</i>	F	94	Média	
<i>PTPN11</i>	M	91	Média	
<i>PTPN11</i>	M	86	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	F	83	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	83	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	82	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	F	81	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	78	Limítrofe	<i>Ainda considerada inteligência normal, mas cursa com importantes dificuldades de aprendizado.</i>
<i>PTPN11</i>	M	75	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	72	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	72	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	70	Deficitária	<i>Deficiência intelectual leve</i>
<i>PTPN11</i>	F	69	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	64	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	62	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	F	62	Deficitária	
<i>SOS1</i>	M	62	Deficitária	
<i>SOS1</i>	F	59	Deficitária	
<i>NRAS</i>	F	65	Deficitária	
<i>KRAS</i>	M	59	Deficitária	

8.1.2. Verbal x Execução

Os subtestes que compõem as escalas Wechsler avaliam diferentes aspectos da inteligência e, por isso, são divididos entre subtestes *Verbais* e subtestes *de Execução*. O desempenho em cada tarefa (*Vocabulário* – subteste Verbal; *Cubos* – subteste de Execução) foi atribuído conforme critérios do manual. Em seguida, seus escores brutos foram convertidos em escores ponderados, que representam a posição do examinando na amostra de padronização.

A tabela 12 descreve o percentual do desempenho tabela e a tabela 13 apresenta o desempenho de nossa amostra no subteste *Vocabulário*.

Tabela 12. Percentual da amostra conforme desempenho em *Vocabulário*.

<i>Classificação Vocabulário</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Superior	1	3
Média superior	4	14
Média	5	18
Média inferior	3	11
Limítrofe	9	14
Deficitária	5	18

Observamos que 36%²⁵ da amostra teve desempenho na média ou acima da média nessa tarefa. Dos 28 participantes, 3 tiveram performance na faixa média inferior e 9 estiveram na faixa limítrofe. Assim, 39% da amostra apresentou dificuldade de expressão verbal e conhecimento semântico, contra 36% que obtiveram desempenho adequado (com classificação média ou acima da média).

²⁵ Valor arredondado.

Tabela 13. Desempenho em *Vocabulário*, classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado.

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Ponderado</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>
<i>PTPN11</i>	M	15	Superior	<i>Bom desempenho</i>
<i>PTPN11</i>	F	13	Média superior	<i>Desempenho adequado</i>
<i>PTPN11</i>	M	13	Média superior	
<i>PTPN11</i>	F	12	Média superior	
<i>PTPN11</i>	F	12	Média superior	
<i>PTPN11</i>	M	11	Média	
<i>PTPN11</i>	F	10	Média	<i>Desempenho adequado</i>
<i>PTPN11</i>	M	10	Média	
<i>SOS1</i>	M	10	Média	
<i>PTPN11</i>	F	9	Média	
<i>PTPN11</i>	M	8	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	8	Média inferior	<i>Leve dificuldade expressão verbal e conhecimento semântico</i>
<i>PTPN11</i>	M	8	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	F	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe	<i>Dificuldade de expressão verbal e conhecimento semântico</i>
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	5	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	5	Limítrofe	
<i>SOS1</i>	M	5	Limítrofe	
<i>NRAS</i>	F	5	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	4	Deficitária	<i>Prejuízo de expressão verbal e conhecimento semântico</i>
<i>PTPN11</i>	M	4	Deficitária	
<i>KRAS</i>	M	4	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	3	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	F	3	Deficitária	

A tabela 14 apresenta o desempenho de nossa amostra no subtteste *Cubos* e a tabela 15 descreve o percentual do desempenho.

Tabela 14. Percentual da amostra conforme desempenho em *Cubos*.

<i>Classificação Cubos</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Média superior	2	7
Média	7	25
Média inferior	7	25
Limítrofe	4	14
Deficitária	8	28

Observamos que 32% da amostra obteve desempenho na média ou acima da média nessa tarefa. Dos 28 participantes, 7 tiveram performance na faixa média inferior e 4 estiveram na faixa limítrofe. Assim, 39% da amostra apresentou dificuldade de organização viso-motora-espacial, contra 32% que obtiveram desempenho adequado (com classificação média ou acima da média).

Tabela 15. Desempenho em *Cubos*, classificação e interpretação de cada participante da amostra, discriminado por sexo e gene mutado.

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Ponderado</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>
<i>PTPN11</i>	M	13	Média superior	<i>Desempenho adequado</i>
<i>SOS1</i>	M	12	Média superior	
<i>PTPN11</i>	M	11	Média	<i>Desempenho adequado</i>
<i>PTPN11</i>	F	11	Média	
<i>PTPN11</i>	F	10	Média	
<i>PTPN11</i>	F	9	Média	
<i>PTPN11</i>	F	9	Média	
<i>PTPN11</i>	M	9	Média	
<i>PTPN11</i>	M	9	Média	
<i>PTPN11</i>	M	8	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	F	8	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	8	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	7	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	7	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	F	7	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	7	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe	<i>Dificuldade em organização viso-motora-espacial</i>
<i>PTPN11</i>	F	6	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	5	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	5	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	4	Deficitária	<i>Prejuízo em organização viso-motora-espacial</i>
<i>PTPN11</i>	M	4	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	F	4	Deficitária	
<i>SOS1</i>	F	4	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	3	Deficitária	
<i>SOS1</i>	M	3	Deficitária	
<i>NRAS</i>	M	3	Deficitária	
<i>KRAS</i>	M	2	Deficitária	

Comparativamente, não houve diferença significativa (em termos de média) entre o desempenho no subtteste *Vocabulário* e *Cubos* da amostra. No entanto, observou-se

maior percentual de participantes na faixa deficitária no subteste *Cubos* (ver tabela 16) em relação ao subteste *Vocabulário*.

Tabela 16. Percentual conforme classificação em *Cubos* e *Vocabulário*

<i>Classificação</i>	<i>Percentual da Amostra Vocabulário</i>	<i>Percentual da Amostra Cubos</i>
Superior	3	-
Média superior	14	14
Média	18	25
Média inferior	11	25
Limítrofe	14	14
Deficitária	18	28

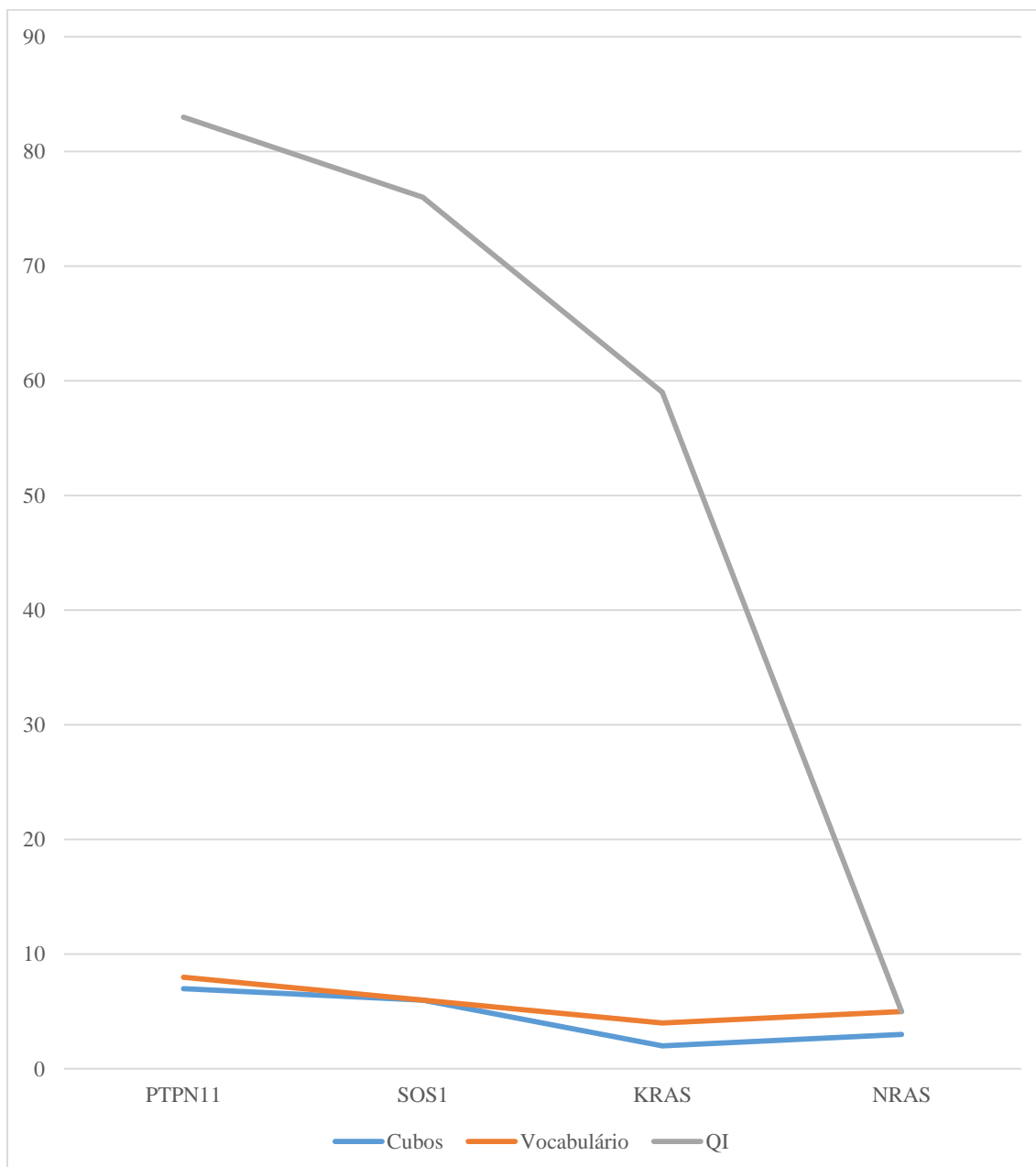
8.1.3. Desempenho por mutação

Apesar de contarmos com uma amostra pequena, com predominância de pacientes com mutação no gene *PTPN11*, apresentamos a tabela 17 e um gráfico 1 que mostram o desempenho em relação a cada gene mutado. Observando os dados, considera-se não haver diferença em termos de desempenho no subteste *Cubos* e *Vocabulário* na amostra. Por outro lado, observa-se melhor desempenho intelectual na amostra de pacientes com mutação no gene *PTPN11*.

Tabela 17. Desempenho em *Cubos*, *Vocabulário* e QI por grupo da amostra conforme gene mutado.

	<i>Cubos</i>	<i>Vocabulário</i>	<i>QI estimado</i>
<i>PTPN11</i>	7,39±2,57	7,96±3,5	83,39±14,26
<i>SOS1</i>	6,33±4,93	6,33±3,21	75,67±26,31
<i>KRAS</i>	2	4	59
<i>NRAS</i>	3	5	65
Total	6,93±2,98	7,53±3,42	81,03±15,88

Gráfico 1. Desempenho em *Cubos*, *Vocabulário* e *QI* por grupo da amostra conforme gene mutado.



8.2. Função Executiva

8.2.1. Categorização e flexibilidade cognitiva

Da amostra de 28 participantes, três não realizaram o teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST): um em virtude de daltonismo (por conseguinte, não discriminava uma das categorias) e dois por não compreenderem a tarefa²⁶.

A tabela 18 mostra o desempenho da amostra em termos de percentual de erros, índice que representa a capacidade de o sujeito adequar-se à tarefa, uma relação entre os acertos e o número de ensaios. Em nossa amostra, 19 sujeitos (76% da amostra) estiveram abaixo da média (entre média inferior e deficitária), sendo 16 (64% da amostra) com desempenho considerado comprometido. A tabela 19 descreve o perfil de nossa amostra.

Tabela 18. Desempenho da amostra em termos de percentual de erros

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>%Erros (percentil)</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>	
<i>PTPN11</i>	M	98	Média superior	Desempenho acima da média	
<i>PTPN11</i>	M	92	Média superior		
<i>PTPN11</i>	M	81	Média superior		
<i>PTPN11</i>	F	77	Média superior		
<i>PTPN11</i>	M	61	Média	Desempenho médio	
<i>PTPN11</i>	M	34	Média		
<i>PTPN11</i>	F	27	Média inferior	Desempenho médio inferior	
<i>PTPN11</i>	F	21	Média inferior		
<i>SOS1</i>	M	18	Média inferior	Levemente comprometido	
<i>SOS1</i>	M	13	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	12	Limítrofe		
<i>SOS1</i>	F	12	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	F	9	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	7	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	F	7	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	6	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	3	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	F	3	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	M	3	Limítrofe		
<i>BRAF</i>	F	3	Limítrofe		
<i>PTPN11</i>	F	2	Deficitária		Comprometido
<i>PTPN11</i>	F	2	Deficitária		
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária		
<i>PTPN11</i>	F	1	Deficitária		

²⁶ Um paciente com mutação no gene *KRAS* e outro no gene *PTPN11* com QI rebaixado.

Tabela 19. Percentual da amostra conforme porcentagem de erros

<i>Classificação %erros</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Média superior	4	16
Média	2	8
Média inferior	3	12
Limítrofe	12	48
Deficitária	4	16

Outro índice importante do teste Wisconsin é o percentual de erros perseverativos, indicador da capacidade de flexibilidade cognitiva, ou seja, da capacidade de modificar padrão de conduta conforme resposta ambiental. Refere-se, assim, à habilidade do sujeito alterar seu comportamento a fim de torna-lo mais adaptado às mudanças ambientais.

A tabela 20 mostra o desempenho da amostra em termos de percentual de erros perseverativos, enquanto que a tabela 21 apresenta o percentual de distribuição em razão da classificação do desempenho.

Tabela 20. Desempenho da amostra em termos de percentual de erros perseverativos

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>%Erros perseverativos (percentil)</i>	<i>Classificação</i>	<i>Interpretação</i>
<i>PTPN11</i>	M	98	Média superior	Acima da média
<i>PTPN11</i>	M	95	Média superior	
<i>PTPN11</i>	F	68	Média superior	
<i>PTPN11</i>	M	55	Média	Desempenho médio
<i>PTPN11</i>	F	55	Média	
<i>PTPN11</i>	F	53	Média	
<i>SOS1</i>	M	34	Média	
<i>PTPN11</i>	F	25	Média inferior	Desempenho médio inferior
<i>PTPN11</i>	F	18	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	16	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	16	Média inferior	
<i>PTPN11</i>	M	13	Limítrofe	Levemente comprometido
<i>PTPN11</i>	F	13	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	12	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	5	Limítrofe	
<i>SOS1</i>	M	5	Limítrofe	
<i>SOS1</i>	F	5	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	4	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	M	3	Limítrofe	
<i>BRAF</i>	F	3	Limítrofe	
<i>PTPN11</i>	F	2	Deficitária	Comprometido
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária	
<i>PTPN11</i>	F	1	Deficitária	

Observou-se que 18 participantes (72% da amostra) estiveram abaixo da média. Entre eles, 14 (56% da amostra) tiveram desempenho considerado comprometido.

Tabela 21. Percentual da amostra conforme porcentagem de erros perseverativos

<i>Classificação %erros perseverativos</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Média superior	3	12
Média	4	16
Média inferior	4	12
Limítrofe	9	16
Deficitária	5	20

Outro indicador das habilidades de categorização e flexibilidade cognitiva é o índice *número de categorias completadas*. Com este índice obtém-se dados sobre a capacidade do sujeito de ir modificando seu comportamento ao longo do teste.

A tabela 22 apresenta o desempenho da amostra neste indicador.

Tabela 22. Desempenho da amostra conforme número de categorias completadas

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>
<i>PTPN11</i>	M	>16	Bom
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>SOS1</i>	M	>16	
<i>SOS1</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	11-16	
<i>PTPN11</i>	F	11-16	
<i>PTPN11</i>	M	11-16	
<i>PTPN11</i>	F	11-16	
<i>PTPN11</i>	M	6-10	Dificuldade
<i>PTPN11</i>	F	6-10	
<i>PTPN11</i>	F	6-10	
<i>BRAF</i>	F	6-10	
<i>PTPN11</i>	M	2-5	Forte dificuldade
<i>PTPN11</i>	F	2-5	
<i>SOS1</i>	M	2-5	
<i>PTPN11</i>	M	<1	Prejuízo
<i>PTPN11</i>	F	<1	
<i>PTPN11</i>	M	<1	

A tabela 23 mostra que 56% da amostra (14 participantes) enfrentou dificuldade em formar categorias.

Tabela 23. Percentual da amostra conforme número de categorias completadas

<i>Classificação número de categorias</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Bom	11	44
Leve dificuldade	4	16
Dificuldade	4	16
Forte dificuldade	3	12
Prejuízo	3	12

8.2.2. *Aprensão do contexto*

O teste Wisconsin possui um índice chamado *ensaios para completar a primeira categoria*. Este índice fornece informações sobre como o sujeito apreende o contexto por meio do *feedback* ambiental. Na tabela 24 observamos o desempenho da amostra.

Tabela 24. Desempenho da amostra conforme ensaios para completar a primeira categoria

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>
<i>PTPN11</i>	M	>16	Bom
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>SOS1</i>	M	>16	
<i>SOS1</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	11-16	
<i>PTPN11</i>	F	11-16	
<i>PTPN11</i>	F	2-5	Forte dificuldade
<i>PTPN11</i>	M	2-5	
<i>PTPN11</i>	M	2-5	
<i>SOS1</i>	M	2-5	
<i>PTPN11</i>	F	<1	Prejuízo
<i>BRAF</i>	F	<1	

A tabela 25 aponta que 68% da amostra apresentou bom desempenho em termos de número de ensaios para completar a primeira categoria.

Tabela 25. Percentual da amostra conforme ensaios para completar a primeira categoria

<i>Classificação número de categorias</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Bom	17	68
Leve dificuldade	2	8
Forte dificuldade	4	16
Prejuízo	2	8

8.2.3. Manutenção de contexto

O índice *fracasso em manter o contexto* do teste Wisconsin representa um indicador significativo da capacidade de o sujeito de manter seu padrão de respostas ao longo do tempo, sem ser prejudicado por elementos como ansiedade e/ou distração. Pacientes com transtorno de déficit de atenção e/ou impulsividade costumam falhar em manter o contexto, ou seja, tendem a fracassar na manutenção do contexto.

A tabela 26 aponta o desempenho da amostra e a tabela 27 o percentual conforme o desempenho. 84% da amostra (21 participantes) obtiveram bom desempenho em termos de manutenção de contexto.

Tabela 26. Desempenho da amostra conforme fracasso em manter o contexto

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>
<i>PTPN11</i>	M	>16	Bom
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	>16	
<i>SOS1</i>	M	>16	
<i>SOS1</i>	F	>16	
<i>BRAF</i>	F	>16	
<i>PTPN11</i>	M	11-16	Leve dificuldade
<i>PTPN11</i>	M	6-10	Dificuldade
<i>PTPN11</i>	F	2-5	Forte dificuldade
<i>SOS1</i>	M	2-5	Forte dificuldade

Tabela 27. Percentual da amostra conforme fracasso em manter o contexto

<i>Classificação fracasso manter o contexto</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Bom	21	84
Leve dificuldade	1	4
Dificuldade	1	4
Forte dificuldade	2	8

8.3. Viso-construção

Por meio do teste Figuras Complexas de Rey, obtivemos dois resultados. O primeiro, sobre a capacidade de viso-construção gráfica a partir da cópia de uma figura complexa. O segundo, sobre a evocação das informações desta figura, por meio da sua reprodução “de memória”, trinta minutos após a fase de cópia.

8.3.1. Viso-construção gráfica

A tabela 28 apresenta o desempenho dos participantes na fase de cópia da figura complexa.

Na tabela seguinte (ver tabela 29), observamos o elevado número de participantes (64% da amostra) que apresentaram desempenho deficitário. É válido ressaltar que, apesar de não ser um índice quantificável do teste, todos os pacientes da amostra enfrentaram dificuldades de planejamento grafo-motor na ocasião da cópia da figura. Apenas um quarto deles (25% da amostra) tiveram performance na média ou acima da média.

Tabela 28. Desempenho da amostra conforme fase de cópia Figura de Rey

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>
<i>PTPN11</i>	F	98	Superior
<i>SOS1</i>	M	98	
<i>PTPN11</i>	M	96	Média superior
<i>PTPN11</i>	M	86	
<i>PTPN11</i>	M	69	Média
<i>PTPN11</i>	M	54	
<i>PTPN11</i>	M	50	
<i>PTPN11</i>	M	21	Média inferior
<i>PTPN11</i>	M	4	Limítrofe
<i>SOS1</i>	F	4	
<i>PTPN11</i>	F	2	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	1	
<i>PTPN11</i>	F	0,6	
<i>PTPN11</i>	M	0,2	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	F	0,1	
<i>SOS1</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>KRAS</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	F	0,1	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	F	0,1	
<i>NRAS</i>	F	0,1	
<i>PTPN11</i>	F	0,1	
<i>PTPN11</i>	M	0,1	
<i>PTPN11</i>	F	0,1	

Tabela 29. Percentual da amostra conforme fase de cópia Figura de Rey

<i>Classificação fase cópia F. Rey</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Superior	3	11
Média superior	1	3
Média	3	11
Média inferior	1	3
Limítrofe	2	7
Deficitária	18	64

8.3.2. Memória viso-espacial gráfica

A tabela 30 apresenta o desempenho dos participantes na fase de evocação de memória da figura complexa.

Verificou-se que a maior parte dos pacientes (84% da amostra) obteve desempenho deficitário (ver tabela 31). É importante observar que, dificuldades de organização e planejamento no momento da cópia, podem afetar a fase de evocação. No entanto, em virtude uma parte considerável dos pacientes apresentar dificuldades na etapa de evocação sugere um padrão nesta população.

Tabela 30. Desempenho da amostra conforme fase de memória Figura de Rey

<i>Mutação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Percentil</i>	<i>Classificação</i>
<i>PTPN11</i>	M	42	Média
<i>PTPN11</i>	F	27	Média
<i>PTPN11</i>	F	24	Média inferior
<i>PTPN11</i>	F	5	Limítrofe
<i>PTPN11</i>	F	4	Limítrofe
<i>PTPN11</i>	M	2	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	2	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,7	Deficitária
<i>SOS1</i>	F	0,7	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária
<i>SOS1</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária
<i>KRAS</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária
<i>NRAS</i>	F	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	M	0,1	Deficitária
<i>PTPN11</i>	F	0,1	Deficitária

Tabela 31. Percentual da amostra conforme fase de memória Figura de Rey

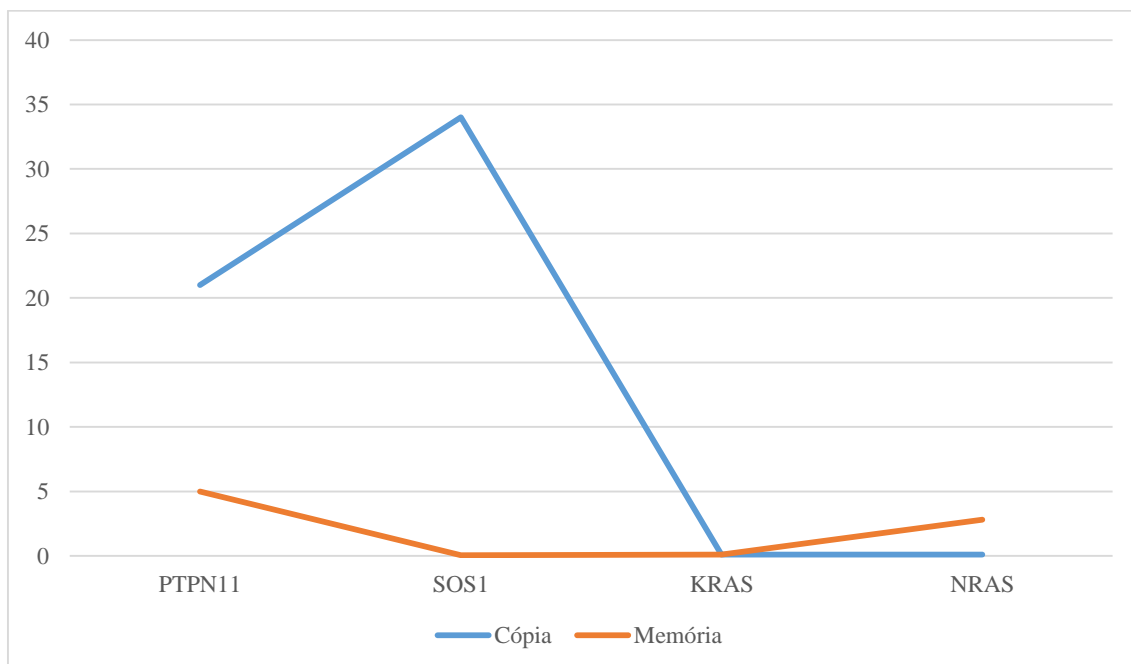
<i>Classificação fase memória F. Rey</i>	<i>Participantes da amostra</i>	<i>Percentual da Amostra</i>
Média	2	7
Média inferior	1	3
Limítrofe	2	7
Deficitária	23	82

8.3.3. Cópia x Memória viso-espacial gráfica

No gráfico 2, observamos que os pacientes com mutação no gene *SOS1* tiveram melhor desempenho na fase de cópia, seguidos pelos com mutação no gene *PTPN11*.

Na etapa de memória, a maior parte dos pacientes obteve desempenho rebaixado, independentemente do gene mutado.

Gráfico 2. Desempenho no Figura de Rey por grupo da amostra conforme gene mutado



8.4. Síntese de Resultados

A tabela 32 apresenta a síntese dos principais achados em nossa amostra. Em termos de eficiência intelectual, obtivemos uma variação de QI entre 59 e 119 (classificação que varia entre *deficitária* e *média superior*), com predominância de pacientes com inteligência normal (68% da amostra). Ademais, pacientes com mutação no gene *PTPN11* obtiveram melhor desempenho em relação ao demais.

Ao compararmos os desempenhos nos subtestes *Cubos* e *Vocabulário* das escalas Wechsler, não encontramos diferenças significativas em nossos participantes quando separados por gene mutado.

No teste Wisconsin, verificamos que nossa amostra enfrentou dificuldade em termos de categorização e conceitualização. Um pouco mais da metade dos pacientes (56%) apresentou comprometimento em termos de flexibilidade cognitiva, evidenciando tendência à perseveração. Boa parte alcançou bons escores em habilidade de apreensão de contexto e manutenção do esforço cognitivo, indicativos que sugerem, inclusive, preservação das funções atencionais.

Ao analisarmos as funções viso-construtivas, 64% da amostra obteve desempenho deficitário, além de dificuldades importantes em planejamento e organização visomotora. Na etapa de evocação de memória, 84% da amostra obteve desempenho deficitário. Ambos os resultados apontam para prejuízos em viso-construção. Comparadas as duas tarefas propostas pelo teste Figuras Complexas de Rey, os pacientes com mutação no gene *SOS1* tiveram melhor desempenho na fase de cópia, seguidos pelos com mutação no gene *PTPN11*. Na etapa de memória, a maior parte dos pacientes obteve desempenho rebaixado, independentemente da mutação.

Tabela 32: Síntese dos achados

<i>Função cognitiva</i>	<i>Instrumento</i>	<i>Resultados</i>
Eficiência intelectual	WISC/WAIS	Variação de QI entre 59 e 119 (entre <i>deficitária</i> e <i>média superior</i>). Predominância de pacientes com inteligência normal (68% da amostra). Pacientes com mutação no gene <i>PTPN11</i> obtiveram melhor desempenho.
Desempenho Verbal e Não- verbal	<i>Cubos e Vocabulário</i>	Não foi encontrada diferença significativa quanto ao desempenho ou gene mutado.
Categorização	WCST	76% da amostra esteve abaixo da média, sendo 64% com desempenho comprometido. 56% da amostra enfrentou dificuldade em formar categorias.
Flexibilidade cognitiva	WCST	72% da amostra esteve abaixo da média. Entre eles, 56% teve desempenho considerado comprometido.
Apreensão do contexto	WCST	68% da amostra apresentou bom desempenho.
Manutenção de contexto	WCST	84% obteve bom desempenho.
Viso-construção gráfica	Figura de Rey	64% da amostra apresentou desempenho deficitário.
Memória viso-espacial gráfica	Figura de Rey	84% da amostra obteve desempenho deficitário.
Cópia e Memória viso-espacial gráfica	Figura de Rey	Pacientes com mutação no gene <i>SOS1</i> tiveram melhor desempenho na fase de cópia, seguidos pelos com mutação no gene <i>PTPN11</i> . Na etapa de memória, a maior parte dos pacientes obteve desempenho rebaixado, independentemente da mutação.

9. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Em termos de eficiência intelectual, aferimos em nossa amostra uma variação de QI entre 59 e 119 (classificação que varia entre *deficitária* e *média superior*), com predominância de pacientes com inteligência normal (68% da amostra). Muitos estudos, desde 1970, aferiram níveis variados de QI, de retardo mental à inteligência superior (Wingbermuehle, Egger, van der Burgt & Verhoeven, 2009), o que está em acordo com nossos achados.

Além disso, encontramos que pacientes com mutação no gene *PTPN11* obtiveram melhor desempenho em relação ao demais.

Ao compararmos os desempenhos nos subtestes *Cubos* e *Vocabulário* das escalas Wechsler, não encontramos diferenças significativas em nossos participantes na amostra global, nem quando separados por gene mutado, o que representa perfil de desempenho homogêneo em tarefas tanto verbais quanto não-verbais. Este achado difere do encontrado na amostra de estudo com 48 crianças (Lee et al., 2005), no qual se verificou discrepância significativa entre a habilidade verbal e a de execução.

No teste Wisconsin, verificamos que nossa amostra enfrentou dificuldades que podem variar desde uma dificuldade leve até um comprometimento em termos de categorização, desempenho que impacta em rebaixamento das habilidades de abstração e conceitualização.

Um pouco mais da metade dos pacientes (56%) apresentou comprometimento em termos de flexibilidade cognitiva, evidenciando tendência à perseveração. Essa característica afeta diferentes áreas do funcionamento adaptativo, como aprendizagem e vida social. Pacientes com este perfil (pobre flexibilidade cognitiva) enfrentam dificuldades em montar estratégias para resolver problemas e têm repertório restrito de comportamentos, tendendo a se comportarem da mesma maneira a despeito da situação, o que afeta tanto sua vida acadêmica quanto social. Clinicamente muitos pais queixam-se de seus filhos com a síndrome não terem iniciativa, de serem “preguiçosos”. As funções executivas, grosso modo, referem-se a um amplo conjunto de processos, entre eles a capacidade de iniciativa e avaliação das próprias estratégias, o que permite abandoná-las em prol de outras mais eficientes.

Diferentes estudos apontam para alterações, principalmente, no funcionamento social desses pacientes: Money e Dutch (1981) encontraram dificuldades em estabelecer e manter relacionamentos em nível apropriado para idade; Wood e colegas (1995) sugeriram que mais de 50% das crianças poderiam ser qualificadas para acompanhamento

psiquiátrico de acordo com escores comportamentais; Sarimski (2000) aferiu que 30% de sua amostra de 26 crianças apresentava problemas de interação social; Shaw e colegas (2007) identificaram prejuízo (beirando a ausência) na vida social de adultos com a síndrome, apesar de pontuarem satisfatoriamente em termos de qualidade de vida; Mota, Bertola, Kim e Teixeira (2009) encontraram adultos e crianças com problemas de comportamento adaptativo; Pierpont, Tworog-Dube e Roberts (2014) demonstraram que crianças com a síndrome têm maior prejuízo em aspectos específicos do funcionamento executivo e no funcionamento sócio-emocional. É provável que todas essas discussões acerca de alterações de conduta reflitam, primordialmente, a pobre flexibilidade cognitiva decorrente de prejuízos nas funções executivas, conforme observamos em nosso estudo.

Parte considerável dos pacientes alcançou bons escores em habilidade de apreensão de contexto e manutenção do esforço cognitivo, indicativos que sugerem, inclusive, preservação das funções atencionais. Assim, consideramos que o relato de caso de paciente com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (Horiguchi & Takeshita, 2003) refira-se a um achado esporádico e não característico dessa população, embora outro trabalho (Pierpont, Tworog-Dube & Roberts, 2014) considere sempre válido o rastreio para transtorno de déficit de atenção e avaliação das funções executivas em pacientes com a síndrome em virtude de apresentarem escores inferiores ao de seus irmãos nessas funções.

Em nossa análise das funções viso-construtivas, a maior parte da amostra (64%) obteve desempenho deficitário, além de dificuldades importantes em planejamento e organização viso-motora gráfica.

Em média, nossa amostra apresentou desempenho em *Cubos* (subteste das escalas Wechsler que implica em viso-construção espacial) na faixa média inferior, com variação desde deficitária até performance média. Contrapondo com os achados em atividade de viso-construção gráfica (fase de cópia do teste Figuras Complexas de Rey), encontramos uma discrepância que aponta para maiores dificuldades em termos gráficos. Dessa maneira, nossa população enfrentou menor dificuldade em viso-espacialidade e maior prejuízo em viso-construção gráfica, indicando dificuldade específica cujo impacto pode ser notado especialmente no desenvolvimento de habilidades de escrita.

Ainda com relação às funções viso-construtivas, na etapa de evocação de memória, a maior parte dos pacientes obteve desempenho rebaixado, independentemente da mutação (84% da amostra obteve desempenho deficitário). Ambos os resultados (na fase de cópia e de memória) apontam para prejuízos em viso-construção e podem cursar

com significativas alterações em habilidades acadêmicas que dependam de planejamento concreto, visual e motor, bem como de memorização.

Não foram avaliados, nesta ocasião, outros aspectos vinculados aos processos mnésticos. Todavia, a etapa de memória do instrumento administrado, vincula-se ao funcionamento da memória episódica visual e não contradiz achado em estudo mais amplo das habilidades de memória e aprendizado que apontou melhor desempenho em memória imediata verbal em relação à memória imediata visual (Pierpont, Tworog-Dube & Roberts, 2013). Assim, há indicativos de que alcançaríamos maiores ganhos com essa população utilizando mais do aprendizado auditivo em relação ao visual²⁷.

Quando comparamos as duas tarefas propostas pelo teste Figuras Complexas de Rey, os pacientes com mutação no gene *SOS1* tiveram melhor desempenho na fase de cópia, seguidos pelos com mutação no gene *PTPN11*. Não foram encontrados trabalhos que fizessem a distinção por mutação no desempenho desta função específica, inclusive em razão da prevalência da mutação no gene *PTPN11*. No entanto, Pierpont e colegas (2010), ao avaliarem aspectos da linguagem, encontraram risco para maiores dificuldades de leitura e escrita em amostra de crianças e adolescentes, além de melhor performance em pacientes com mutação no gene *SOS1* em relação ao *PTPN11*. Isto sugere que pacientes com mutação no gene *SOS1* tendem a se saírem melhor no desenvolvimento da escrita em razão, principalmente, de seu melhor desempenho viso-espacial.

Diante de nossos achados, o impacto acadêmico é o mais facilmente identificado, corroborando com estudo em grupo de 112 adultos com a síndrome, acompanhados ao longo de um período de 12 anos, tendo 44% deles demanda pelo estabelecimento de programas de educação especial, apesar do desempenho acadêmico ser próximo da população geral (Shaw et al., 2007). Em nossa opinião, o nível intelectual não demonstrou ser um bom indicativo frente às demais alterações encontradas. Assim, mesmo em pacientes com inteligência normal, verificou-se baixo rendimento em funções executivas e viso-construtivas.

Todavia, como encontramos na literatura e na queixa dos pacientes, há outros fatores que afetam especialmente seu desempenho em áreas para além do âmbito acadêmico. Um estudo sobre qualidade de vida de adultos com a síndrome de Noonan, considerou, além do rebaixamento em funções cognitivas, que a baixa estatura, os dimorfismos faciais e a redução da saúde em razão das cardiopatias podem ser os maiores

²⁷ O que difere dos achados em pacientes com transtorno do espectro autista, que têm maior demanda por aprendizado visual em relação ao verbal/ auditivo.

obstáculos que influenciam o desempenho profissional e social, tanto quanto a qualidade de vida (Binder et al, 2012), embora outro estudo com adultos encontrou pontuação satisfatória em qualidade de vida (Shaw et al., 2007).

..... **CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES**

10. CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES

Na tentativa de compreender nossos achados nesta pesquisa, devemos considerar as dificuldades enfrentadas com relação ao tamanho de nossa amostra e seu perfil, inviabilizando maiores comparações estatísticas. A predominância de pacientes com mutação no gene *PTPN11* representa o que encontramos em diferentes estudos quando estes discriminam a amostra conforme os genes mutados. De certa maneira, acarretam-se prejuízos na comparação mais fidedigna entre os grupos.

Outra de nossas limitações foi a restrição do número de testes psicológicos administrados, como mencionado anteriormente. Pacientes oriundos de diferentes localidades e muitos deles avaliados na ocasião de seus retornos médicos, não poderiam disponibilizar maior tempo de permanência.

Em nosso trabalho, avaliamos alguns aspectos da cognição de pacientes com a síndrome de Noonan. Ainda serão necessários muitos estudos para que sejam elucidadas as relações entre genótipo e fenótipo. Entretanto, nosso estudo permite delinear um perfil de pacientes que apresentam, no geral, inteligência normal ou próxima ao normal, sem discrepância entre os aspectos verbais e não verbais, com prejuízo marcado em funções executivas caracterizado por pobre flexibilidade cognitiva, dificuldade de categorização, além de déficits viso-construtivos e de memória.

O que nos parece claro é a necessidade de que esses pacientes recebam acompanhamento desde a infância e adolescência, tanto em termos de seu desempenho acadêmico, como social e, futuramente, profissional quando na fase adulta. Em função disso, imaginamos que possa se propor, a princípio, um seguinte modelo de pensamento em termos de planejamento terapêutico conforme apresentado na tabela 33.

Tabela 33. Propostas de intervenção conforme alterações apresentadas em pacientes com a síndrome de Noonan.

Perfil cognitivo	Impacto acadêmico	Impacto social	Proposta de intervenção
Predominância de inteligência normal, mas deficiência intelectual pode ocorrer.	Dificuldade com abstração e conceitos.	Rebaixamento da crítica e pobre entendimento da complexidade das relações interpessoais.	<i>Treino de habilidades sociais e de autonomia e independência.</i>
Pobre flexibilidade cognitiva (tendência à perseveração)	Dificuldade com aprendizado e mudança de estratégias.	Repertório restrito de comportamento e dificuldade em avaliar estratégias em termos de sua eficácia.	<i>Treino de habilidades sociais e de planejamento prático (cotidiano).</i>
Dificuldade em viso-construção	Prejuízo no desenvolvimento da escrita e de tarefas que impliquem viso-construção gráfica.	Dificuldade de orientação viso-espacial.	<i>Treino de psicomotricidade.</i>
Dificuldade em memória visual	Dificuldade no aprendizado de conteúdos visuais (concretos).	Dificuldade de evocar informações visuais.	<i>Treino de habilidades de memorização utilizando estratégias auditivas associadas a visuais.</i>

REFERÊNCIAS²⁸

- Allanson, J. E. (1987). Noonan syndrome. *J Med Genet*, v. 24, 9-13.
- Allanson, J. E.; Hall, J.G.; Hughes, H. E.; Preus, M. & Witt, R.D. (1985). Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet*. 21(3): 507–514
- Allanson, J. E. (2005). Noonan syndrome. In: Cassidy, S. B. & Allanson, J. E. (Org.). *Management of genetic syndromes*. 2. ed. New York: Wiley-Liss, 385-397.
- American Psychological Association (2014). Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5). Porto Alegre: ARTMED.
- Anderson, S. W.; Damásio, H.; Jones, R. D.; Travel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin exp Neuropsychol*, v. 13, 909-922.
- Aoki, Y.; Niihori, T.; Kawamw, H.; Kurosawa, K.; Ohashi, H; Tanaka, Y.; Filicoma, M.; Kato, K.; Susuki, Y.; Kure, S.; Matsubara, Y. (2005). Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet*, v.37, 1038-1040.
- Artigas-Pallarés, J.; Gabau-Vila, E. & Feliubadaló, M. (2006). Fenotipos conductuales en el retraso mental de origen genético. *Revista de Neurología*, 42 (supl.1), S:15-19.
- Assumpção-Junior, F.B. (2008). Psicopatologia Evolutiva. Porto Alegre: ARTMED.
- Bertola, D.R. (2006). Estudo do gene PTPN11 nos pacientes afetados pela síndrome de Noonan; Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Binder, G.; Grathwol, S.; von Loeper, K.; Blumenstock, G.; Kaulitz, R.; Freiberg, C.; Webel, M.; Lissewski, C.; Zenker, M.; Paul, T. (2012). Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatrics*, V.161, 501-505.
- Carta, C.; Pantaleoni, F.; Bocchinfuso, G.; Stella, L.; Vasta, I.; Sarkozy, A.; Digilio, C.; Palleschi, A.; Pizzuti, A.; Grammatico, P.; Zampino, G.; Dallapiccola, B.; Gelb, B.D.; Tartaglia, M. (2006). Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *AM J Hum Genet*, v. 79, 129-135.
- Dancey, C.P.; Reidy, J. (2006). Estatística sem matemática para psicologia usando SPSS para Windows. 3ª.ed. Porto Alegre: Artmed.
- Duncan, W. J.; Fowler, R. S.; Farkas, L. G.; Ross, R. B.; Wright, A. W.; Bloom, K. R.; Huot, D. J.; Sondheimer, H. M.; Rowe, R. D. (1981). A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, v. 10, p. 37-50.
- Duncan, J. (1986). Disorganization of behavior after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology*, 3, 271-290.
- Einfeld, S.L.; Ellis, L.A.; Emerson, E. (2011). Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents: a systematic review. *J Intellect Dev Disabil*. 36, 137-143.

²⁸ Elaboradas de acordo com o estilo APA – American Psychological Association

- Frye, R. (2015). RASopathies: a window into the molecular mechanisms underling neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol*; 57, 315-316.
- Gelb, B. D.; Roberts, A. E.; Tartaglia, M. (2015). Cardiopathies in Noonan syndrome and the other Rasopathies. *Prog Pediatric Cardio*, v.39, 13-19.
- Harris, J. C. (2006). Intellectual disability: understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. Oxford University Press, New Yor, pp 42-98.
- Harlow, J.M. (1848). Passage of an iron bar through the head. *Boston Med. Surg. J.* 39, 389–393.
- Heaton, K. H.; Chelune, G. J.; Talleu, J. L.; Kay, G. G.; Curtiss, G. (2005). Teste Wisconsin de Classificação de cartas: manual. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Heikura, U.; Taanila, A.; Olsen, P.; Hartikainen, A.L.; von Wendt, L.; Jarvelin, M.R.. (2003). Temporal changes in incidence and prevalence of intelectual disability between two birth cohorts in Nothern Finland. *Am J Mental Retardation*, 108, pp 19-31.
- Hennekam, R. C. M. (2003). Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, v. 117C, p. 42-48.
- Horiguchi, T.; Takeshita, K. (2003). Neuropsychological development change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment. *Brain Dev*, v. 25, p. 291-293.
- Jamieson, C. R.; Van der Burgt, I.; Brady, A. F.; Van Reen, M.; Elasawi, M. M.; Hol, F.; Jeffery, S.; Patton, M. A.; Mariman, E. (1994). Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat gene*, v. 8, p. 357-360.
- Katusic, S.K.; Colligan, R.C.; Beard, C.M.; Fallon, E.J.; Bergstralh, E.J.; Jacobsen, S.J. et al. (1996). Mental retardation in a birth cohort. *Am J M Retardation*, 100, pp 335-344.
- King, B. H.; Toth, K. E.; Hodapp, R. M.; Dykens, E. M. (2009). Intellectual disability. In: Sadock, B.J.; Sadock & V.A., Ruiz, P. (eds). *Comprehensive textbook of psychiatry* (9th ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Lee, D. A.; Portnoy, S.; Hill, P.; Gillberg, C.; Patton, M. A.. (2005). Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 47, p. 35-38.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *In J Psychol*, v. 17, p. 281-297.
- Malloy-Diniz, L.; Fuentes, D.; Sedó, M.; Leite, W. B. (2008). Funções Executivas. In: Fuentes, D.; Malloy-Diniz, L.; Camargo, C. H. P.; Cosenza, R. M (Org.). *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre, ARTMED.
- Malumbres, M.; Barbacid, M. (2003). RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*, v. 3, p. 459-465.
- Maulik, P.K.; Mascarenhas, M.N.; Mathers, C.D.; Duad, T.; Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil*, 32, pp419-436.
- Mendez, H. M. M.; Opitz, J. (1985). Noonan´s syndrome: a review. *AM J Med Genet*, v. 21, p. 493-506.

- Miotto, E. C. (2007). Neuropsicologia: conceitos fundamentais. In: Neuropsicologia e as interfaces com as neurociências. Miotto, E. C.; Lucia, M. C. S.; Scaff, M. (Org). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Money, J.; Dutch, C. (1981). Adolescent males with Noonan's syndrome: behavioural and erotosexual status. *J Paediatr Psychol*, v. 6, p. 265-274.
- Money, J.; Kalus, J. R. E. (1979). Noonan's syndrome. IQ and specific disabilities. *Am J Dis Child*, v. 133, p. 846-50.
- Mota, E.R.; Bertola, D. R.; Kim, C.A.; Teixeira, M.C.T.V. (2010). Alterações comportamentais na síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros. *Ver Latinoamericana de Psicologia*, v42, n1, p87-95.
- Narumi, Y.; Aoki, Y., Niihori, T.; Neri, G.; Cave, H.; Verloes, A.; Nava, C.; Kayamura, M. I.; Okamoto, N.; Kurosawa, K.; Hennekam, R. C. M.; Wilson, L. C.; Gillessen-Kaesbach, G.; Wiczorek, D.; Lapuzina, P.; Ohashi, H.; Makita, Y.; Kondo, I.; Tsuchiya, S.; Ito, E.; Sameshima, K.; Kato, K.; Kure, S.; Matsubara, Y. (2007). Molecular and clinical characterization of cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet Part A*, v. 143A, p. 799-807.
- Niihori, T.; Aoki, Y.; Narumi, Y.; Neri, G.; Cave, H.; Verloes, A.; Okamoto, N.; Hennekam, R. C.; Gillessen-Kaesbach, G.; Wiczorek, D.; Kayamura, M. I.; Kurosawa, K.; Ohashi, H.; Wilson, L.; Heron, D.; Bonneae, D.; Corona, G.; Kaname, T.; Nartiomi, K.; Baumann, C.; Matsumoto, N.; Kato, K.; Kure, S.; Matsubara, Y. (2006). Germline KRAS and BRAF mutations in cardiofacio-cutaneous syndrome. *Nat Genet*, v. 38, p. 294-296.
- Noonan, J. A.; Ehmke, D. A. (1963). Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*, v. 63, p. 468-470.
- Noonan, J. A. (1968). Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child*, v. 116, p. 373-80.
- Noonan, J. A. (1994). Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin pediatr*, v. 33, p. 548-55.
- Noonan, J.; O'Connor, W. (1996). Noonan syndrome: a clinical description emphasizing the cardiac findings. *Acta Paediatr Jap*, v. 38, p. 76-83.
- Nora, J.J.; Fraser, F.C. (1981). Medical genetics: principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Nora, J. J.; Nora, A. H.; Sinhá, A. K.; Spangler, R. D.; Lubs, H. A. (1974). The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*, v. 127, pp. 48-55.
- Nyhan, W. L. (1976). Behavior in the LeschNyhan syndrome. *J Aut Child Schiz*, 6, pp 235-52
- Padovani, C. R.; Kim, C. A.; Assumpção-Junior, F. B. (2011). Comportamento Social em jovens com a síndrome de Williams-Beuren. *Boletim Academia Paulista de Psicologia*. V.80, n°01/11, pp.231-239.
- Pierpont, E.I.; Tworong-Dube, E. & Roberts, A.E. (2013). Learning and memory in children with Noonan syndrome. *American J. of Medical Genetics*, v. 161, 9, 2250-2257.

- Pierpont, E.I.; Tworong-Dube, E. & Roberts, A.E. (2014). Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol*; 57:385-392.
- Pierpont, E.I.; Weismer, S. E.; Roberts, A. E.; Tworong-Dube, E.; Pierpont, M.E.; Mendelsohn, N. J. & Seidenberg, M. S. (2010). The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *Journal of speech, language and hearing research*. Vol 53. 917-932.
- Pratt, H.D.; Greydanus, D.E. (2007). Intellectual disability (mental retardation) in children and adolescents. *Prim Care Clin Office Pract.*, 34, pp.375-386.
- Primi, R. (2003). Inteligência: avanços nos modelos teóricos e nos instrumentos de medida. *Avaliação Psicológica*, 2(1), 67-77.
- Primi, R.; Nakamo, T.C. (2015). Inteligência. In: Santos, F.H.; Andrade, V.M. & Bueno, O.F.A. *Neuropsicologia Hoje*. Porto Alegre: Artmed.
- Ratiu, P.; Talos, I.; Haker, S.; Lieberman, D. & Everetti, P. (2004). The Tale of Phineas Gage, Digitally Remastered. *Journal of Neurotrauma*. Volume 21, Number 5, 637–643.
- Rey, A. (1998/1999). *Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas: Manual*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Ribeiro, A. C. M. M. (2011). Avaliação do padrão de crescimento na síndrome de Noonan em pacientes com mutações identificadas nos genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* e *KRAS* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 97p.
- Ringe, W. K.; Saine, K. C.; Lacritz, L.H.; Hynan, L. S.; Cullun, C. M. (2007). Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligent Scale – III. *Sage Publications Assessment*, V. 9, p. 254.
- Roberts, A. E.; Allanson, J. E.; Tartaglia, M.; Gelb, B.D. (2013). Noonan syndrome. *Lancet*, 381, pp333-342.
- Roberts, A. E.; Araki, T.; Swason, K. D.; Montgomery, K. T.; Schiripo, T. A.; Joshi, V. A.; Li, L.; Yassin, Y.; Tamburino, A. M.; Neel, B. G.; Kucherlapati, R. S. (2006). Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 39, pp. 70-74.
- Romano, A. A.; Allanson, J. E.; Dahlgren, J.; Gelb, B. D.; Hall, B.; Pierpont, M. E. et al. (2010). Noonan syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*. v126 issue 4, 749-759.
- Ros, C.; Castelo-Branco, C. (2012). Management of Turner's syndrome in adult life: case-series and systematic review. *Gynecol Endocrinol*, 28, pp. 726-732.
- Rozenthal, M., Laks, J., Engelhardt, E. (2004). Aspectos neuropsicológicos da depressão. *R. Psiquiatr*. Rio Grande do Sul, 26(2): 204-212.
- Sarimski, K. (2000). Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns*, v. 11, p. 383-390.
- Schubbert, S.; Zenker, M.; Rowe, S. L.; Böll, S.; Klein, C.; Bollag, G.; Van der Burgt, I.; Musante, L.; Kalscheuer, V.; Wehner, L. E.; Nguyen, H.; West, B.; Zhang, K. Y. J.; Siermans, E.; Rauch, A.; Niemeyer, C. M.; Shannon, K.; Kratz, C. P. (2006). Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 38, p. 331-336.

- Scotland, R.W.; Olmstead, R.G. & Bennett, J.R. (2003). Phylogeny reconstruction: the role of morphology. *Systematic Biology*, 52, pp. 39-548.
- Shaffer, J. (1962). A specific cognitive déficit observed in gonadal aplasia (Turner's Syndrome). *Journal of Clinical Psychology*, 18, pp. 403-406.
- Sharland, M.; Nurch, M.; Mckenna, W. M.; Patton, M. A. (1992) A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*, v. 67, pp. 178-183.
- Shaw, A.C.; Kalidas, K. Crosby, A.H.; Jeffery, S. & Patton, M.A. (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*, 92, 128-132.
- Simon, T. J. (2007). Cognitive Characteristics of Children with Genetic Syndromes. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, pp. 599-616.
- Souza, R. O.; Ignácio, F. A.; Cunha, F. C. R.; Oliveira, D. L. G. & Moll, J. (2001). Contribuição à neuropsicologia do comportamento executivo: Torre de Londres e teste de Wisconsin em indivíduos normais. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(3A), 526-531.
- Stochholm, K.; Juul, S.; Juel, K.; Naeraa, R.W. & Gravholt, C.H. (2006). Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol & Metabol*, 91:10.
- Strauss, E.; Sherman, E. M. S. & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests. 3th edition. Oxford.
- Stuss, D. T.; Levine, B.; Alexander, M. P.; Hong, J.; Palumbo, C.; Hamer, L. et al. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, v. 38, p. 388-402.
- Tartaglia, M.; Mehler, E. L.; Goldberg, R.; Zampino, G.; Brunner, H. G.; Kremer, H.; Van der Burgt, I.; Crosby, A. H.; Ion, A.; Jeffrey, S.; Kalidas, K.; Patton, M. A.; Kucherlapati, R. S.; Gelb, B. D. (2001). Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 29, pp. 465-468.
- Tartaglia, M.; Kalidas, K.; Shaw, A.; Song, X.; Musat, D. L.; Zampino, G.; Van der Burgt, I.; Brunner, H. G.; Bertola, D. R.; Crosby, A. H.; Ion, A.; Kucherlapati, R. S; Jeffery, S.; Patton, M. A.; Gelb, B. D. (2002). PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, v. 70, pp. 1555-1563.
- Temple, C.M. & Carney, R. A. (1995). Patterns of spatial functioning in Turner's syndrome. *Córtex*, 31, 109-118.
- Turner, H. H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, v. 23, pp. 566-74.
- Urbina, S. (2007). Fundamentos da Testagem Psicológica. Porto Alegre: ARTMED.
- Ullrich, O. (1930). Über typische kombinationsbilder multipler Abartungen. *Zschr Kinderh*, v. 49, pp. 271-6.
- Van der Burgt, I.; Berends, E.; Lommem, E.; Van Beersums, S.; Hamel, B.; Mariman, E. (1994). Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, v. 53, pp. 187-191.

- Van der Burgt, I.; Thoonen, G.; Roosenboom, N.; Assman-Hulsmans, C.; Gabreels, F.; Otten, B.; Brunner, H. G. (1999). Patterns of cognitive functioning in school-age children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Paediatr*, v. 135, pp. 707-713.
- Van der Burgt, I. & Brunner, H. (2000). Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet*, v. 94, pp. 46-51.
- Vasconcelos, M. M. (2004). Retardo Mental. *J Pediatr (RJ)*, 80, pp.71-82.
- Verhoeven, W.; Wingbermühle, E.; Egger, J.; Van der Burgt, I.; Tuinier, S. (2008). Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Medical Genet*, 146a, pp.191-196.
- Wechsler, D. (2002). Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. 3 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wechsler, D. (2004). Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual para administração e avaliação. 3 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wenzel, J.W. & Noll, F. B. (2006). Dados comportamentais na era da genômica. *Rev de Etologia*, 8(1), pp.63-69.
- Wingbermuehle, E.; Egger, J.; van der Burgt, I. & Verhoeven, W. (2009). Neuropsychological and Behavioral Aspects of Noonan Syndrome. . V.72,2, 15-23.
- Wingbermühle, E.; Roelofs, R. L.; van der Burgt, I.; Souren, P. M.; Verhoeven, W. M. A., Verhoeven; Kessels, R.P.C.; Egger, J.I.M. (2012). Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes, Brain and Behavior*, v.22, 7, 785-793.
- Wood, A.; Massarano, A.; Super, M.; Harrington, R. (1995). Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child*, v. 72, pp. 153-155.
- Zenker, M.; Lehmann, K.; Schulz, A. L.; Barth, H.; Hansmann, D.; Koenig, R.; Korinthenberg, R.; Kreiss-Nachtsheim, M.; Meinicke, P.; Morlot, S.; Mundlos, S.; Quante, A. S.; Raskin, S.; Schnabel, D.; Wehner, L. E.; Kratz, C. P.; Horn, D.; Kutsche, K. (2007). Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet*, v. 44, pp. 131-135.
- Zuccolo, P. F.; Rzezak, P.; Góis, J. O. (2010). Praxia e Visuoconstrução. In: Malloy-Diniz, L. F. (Org) Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: ARTMED.

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Existem poucos trabalhos que estudam as funções cognitivas em pacientes com a síndrome de Noonan. Esta pesquisa busca avaliar algumas funções cognitivas (no caso: inteligência, planejamento e viso-construção gráfica) por meio de três testes psicológicos: Escala Wechsler de Inteligência, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e Teste Figuras Complexas de Rey. Ao tentar entender como é funcionamento de alguns aspectos cognitivos de pacientes com a síndrome, espera-se melhorar as possibilidades de intervenção, especialmente do ponto de vista educacional e ocupacional. Pretendemos poder ajuda-los diante de possíveis dificuldades encontradas no âmbito escolar e em tarefas cotidianas. Nesse sentido, convidamos os pacientes a participarem da pesquisa “Aspectos Cognitivos de Pessoas com a Síndrome de Noonan”. Esta pesquisa irá comparar os resultados obtidos pelos pacientes nos testes acima informados com a amostra normativa, ou seja, com a padronização brasileira. Pacientes maiores de idade e que concordarem em auxiliar-nos nesta pesquisa serão instruídos (as) para responder às perguntas dos testes e para realizar as tarefas propostas, com duração de 40 minutos aproximadamente, após a leitura e assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias. Em caso de pacientes com menos de 18 anos, desde que autorizados pelos pais e/ou responsáveis, passarão pelos testes após a leitura do Termo de Assentimento. Os testes serão administrados no Ambulatório de Genética do Instituto de Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em dia e horário combinado segundo a disponibilidade dos participantes. As informações obtidas serão de caráter confidencial, a elas só terão acesso os pesquisadores diretamente envolvidos na pesquisa, que analisarão os dados do ponto de vista estatístico. Com isso, pretende-se manter o caráter científico, ético e profissional da referida pesquisa. O estudo está vinculado ao Laboratório Distúrbios do Desenvolvimento (LADD) do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (IPUSP), com a supervisão do Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior, psiquiatra infantil, que junto à pesquisadora responsável por este estudo, a neuropsicóloga Carolina Rabello Padovani, tomará todas as providências e cautelas para evitar ou reduzir os possíveis danos ao participante, provenientes de sua participação nessa pesquisa, como atendimento no LADD – para orientação acerca do funcionamento cognitivo dos pacientes – ou em outros laboratórios do Departamento de Psicologia Clínica do IPUSP, a depender da queixa. Ressalta-se que, dada a natureza desta pesquisa envolver testes psicológicos, é possível que o paciente se sinta ansioso e/ou incomodado ao ser avaliado. Tentaremos minimizar ao máximo tais sensações, consideradas normais, uma vez que o paciente poderá contar com dois benefícios: recebimento de um relatório de seu desempenho cognitivo (que poderá orientar outros profissionais em suas intervenções terapêuticas em âmbito escolar e ocupacional) e ajudar na ampliação do conhecimento na área, beneficiando outros pacientes futuramente. O participante poderá perguntar sempre que tiver alguma dúvida, realizar pausas se necessário e/ou desistir, se assim desejar. Sua participação é voluntária, sem custos ou remuneração. Para eventuais dúvidas e esclarecimentos sobre questões éticas entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (CEPH-IPUSP), Av. Prof. Mello Moraes 1721, bloco G, sala 27, CEP 05508-030 - Cidade Universitária - São Paulo/SP, tel.: (11) 3091-4182/ e.mail: ceph.ip@usp.br. Agradecemos à atenção e contamos com sua colaboração para a realização da pesquisa. Para maiores informações, entre em contato com a pesquisadora responsável no tel.: (11) 99980-6763 ou pelo email: carolina.padovani@usp.br. É possível contato via LADDIPSUP pelo telefone 3091-1668 de 2ª e 4ª feira ou pelo endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 1721, CEP: 05508-030, Cidade Universitária, São Paulo - SP.

Eu, _____ (nome do participante e /ou responsável fui informado (a) dos objetivos especificados acima, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual estarei envolvido (a). Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa em face dessas informações, a qualquer momento, entrando em contato nos telefones acima mencionados, sem penalização alguma. Fui certificada (o) de que as informações que fornecerei terão caráter confidencial. Declaro que recebi uma via do presente termo de consentimento livre e esclarecido.

Nome da Criança:.....

Doc. de Identidade:..... Data de Nascimento: Sexo: M() F ()

Nome do Responsável:.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador, etc):.....

Doc. de Identidade:.....Data de Nascimento:

Endereço:.....No°:.....

Apt.:...CEP:.....Cidade:.....UF:.....Telefone: (.....)..... Data:

Assinatura da Responsável

Assinatura da Pesquisadora

ANEXO B

ASSENTIMENTO PARA CRIANÇAS ALFABETIZADAS

Esta pesquisa busca entender as características da síndrome que você tem. Demos o nome de “**Aspectos Cognitivos de pessoas com a Síndrome de Noonan**”. Quando falamos em “aspectos cognitivos” queremos dizer sobre as capacidades mentais que nos ajudam no dia-a-dia, como fazer as lições na escola e lembrar do que aconteceu ontem.

Nós vamos fazer atividades diferentes do que você vê na escola. Algumas vão ser fáceis, outras você vai ter que pensar um pouco mais para responder e outras pode ser que você não saiba, e isso é esperado. Por isso não se preocupe. Seu responsável concordou com sua participação, mas preciso saber se você concorda em participar, afinal será você que fará as atividades. Você poderá tirar dúvidas em qualquer momento e recusar sua participação ou retirar seu assentimento, sem problema nenhum. Garantimos que não será divulgado seu nome nem outras informações pessoais suas.

Ao participar dessa pesquisa você nos ajudará a compreender melhor como sua síndrome funciona e, ainda, como ajudar outras crianças como você quando elas enfrentarem, por exemplo, dificuldades na escola.

Portanto, se você concordar, iremos fazer quatro atividades: uma de perguntas e outras três mais práticas. Dura aproximadamente 40 minutos, como uma aula na escola.

Nós somos profissionais da Universidade de São Paulo, do Laboratório Distúrbios do Desenvolvimento e agradecemos e contamos com sua colaboração.

Se tiver dúvidas, ou quiser falar algo mais, você pode ligar para: (11) 999806763 ou 3091-1668 e falar com Carolina Rabello Padovani, que é a neuropsicóloga que mostrará as atividades. Pode também entrar em contato por email: carolina.padovani@usp.br

AUTORIZAÇÃO CONCEDIDA: SIM () NÃO ()

Nome da criança: _____

RG.: _____

Nome do responsável: _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador, etc):.....

RG.: _____

Assinatura do responsável: _____

DATA: