

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

SANDRA REGINA BARBOSA DE SOUZA

**Avaliação da Atenção e Memória Operacional Fonológica em
Indivíduos com Síndrome Velocardiofacial**

**BAURU
2009**

SANDRA REGINA BARBOSA DE SOUZA

**Avaliação da Atenção e Memória Operacional Fonológica em
Indivíduos com Síndrome Velocardiofacial**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Bauru, da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Fonoaudiologia

Área de Concentração: Fonoaudiologia
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dagma Venturini
Marques Abramides

**BAURU
2009**

So89a Souza, Sandra Regina Barbosa
Avaliação da Atenção e Memória Operacional
Fonológica em Indivíduos com Síndrome
Velocardiofacial / Sandra Regina Barbosa de Souza. --
Bauru, 2009.
135 p.: tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Odontologia
de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dagma Venturini Marques
Abramides

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos
fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Reabilitação de
Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São
Paulo, campus Bauru-SP:
Data de aprovação: 28/03/2007.
Protocolo Nº: 055/2007-SVAPEPE-CEP

FOLHA DE APROVAÇÃO

SANDRA REGINA BARBOSA DE SOUZA

08 de dezembro de 1981

Ribeirão Preto - SP

Nascimento

2002-2005

Curso de Graduação em Fonoaudiologia –
Faculdade de Odontologia de Bauru, USP –
Bauru – SP.

2006-2009

Curso de Mestrado em Fonoaudiologia –
Faculdade de Odontologia de Bauru – USP –
SP.

Dedicatória

Dedicatória

Aos meus pais *Maria e Carlos*, pela confiança, educação e afeto a mim dedicados todos esses anos. Cada etapa da minha vida só foi realizada graças ao apoio de vocês.

"Há homens que lutam um dia e são bons.

Há outros que lutam um ano e são melhores.

Há os que lutam muitos anos e são muito bons.

Porém, há os que lutam toda a vida.

Esses são os imprescindíveis."

Bertolt Brecht.

Agradecimientos

Agradecimentos

À *Faculdade de Odontologia de Bauru*, Universidade de São Paulo, referência em competência e Educação, pelo ensino de qualidade a mim proporcionado durante minha formação profissional.

À *Prof.^a Dr.^a Maria Inês Pegoraro-Krook*, pela dedicação e excelente coordenação do Programa de Pós Graduação em nível de Mestrado em Fonoaudiologia da FOB-USP.

À minha orientadora, *Prof.^a Dr.^a Dagma Venturini Marques Abramides*, por compartilhar comigo a festa, também seu tema de pesquisa, sendo uma interlocutora disposta a oferecer estímulos e, principalmente, a percorrer novos caminhos, ouvir com interesse e ânimo todas as questões, dúvidas e problemas que surgiam durante o processo de reflexão. Por ser paciente e generosa e pela coragem de ousar trabalhar com novas idéias e conceitos, correndo os riscos inerentes a esta atitude. Por sua amizade, principalmente. Pela compreensão silenciosa dos momentos difíceis

À *Prof.^a Dr.^a Luciana Paula Maximino De Vitti*, pelos ensinamentos e parceria desenvolvidos desde a graduação. Estou grata por ambos e também pela liberdade de ação que me permitiu e foi decisiva para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal.

À *Prof.^a Dr.^a Célia Maria Giacheti*, pela parceria desenvolvida no setor de fonogenética do HRAC. Agradeço os ensinamentos e a cordialidade com que sempre me recebeu.

Agradecimentos

Ao *Prof. Dr. Antonio Richieri Costa*, pela oportunidade única a mim concebida de fazer parte do seu grupo de pesquisas genéticas, que despertou no mestrado meu encantamento pela ciência e pela educação.

À *Prof.ª Dr.ª Mariza Ribeiro Feniman*, pelo apoio desde a graduação, e parceria que foram essenciais para que essa pesquisa se concretizasse. Obrigada pelo apoio, carinho e atenção.

À Fonoaudióloga *Camila Fetelli Monteiro*, não somente pelo auxílio indispensável na coleta de dados, mas pela amizade, compreensão e consideração.

À *II Turma de Mestrado da FOB/USP*, por todos os momentos e anseios divididos nesses anos.

Aos funcionários *Fátima e Rubens* do HRAC, pela simpatia, cordialidade e auxílio para o agendamento e coleta dos dados.

Aos *funcionários* do Departamento, da Clínica de Fonoaudiologia da FOB-USP, e do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP) sempre prontos a auxiliar e facilitar o nosso cotidiano.

Aos *demais professores* do Departamento de Fonoaudiologia da FOB-USP, peças-chaves na minha formação técnica, científica e profissional.

A *todos os demais*, que de alguma forma, contribuíram com o desenvolvimento desse trabalho e com minha formação, meus mais sinceros agradecimentos.

Muito Obrigada!

Epigrafe

Epigrafe

"É melhor tentar e falhar,

que preocupar-se e ver a vida passar;

é melhor tentar, ainda que em vão,

que sentar-se fazendo nada até o final.

Eu prefiro na chuva caminhar,

que em dias tristes em casa me esconder.

Prefiro ser feliz, embora louco,

que em conformidade viver ..."

Martin Luther King

Resumo

RESUMO

A Síndrome Velocardiofacial (SVCF) é uma afecção genética caracterizada por múltiplas anomalias congênitas tais como, fissura de palato submucosa e/ou disfunção velofaríngea, malformações cardiovasculares, face típica, distúrbio de aprendizagem envolvendo a capacidade de abstração, raciocínio matemático e habilidade viso-motora, dentre outros. As alterações da fala e linguagem, estão entre as manifestações clínicas mais comuns dessa síndrome. A aquisição e desenvolvimento da linguagem e aprendizagem requerem processos neuropsicolingüísticos dentre os quais destacam-se a atenção e a memória. Com base na literatura estudada e na observação clínica desses indivíduos, este estudo tem por objetivo caracterizar as habilidades de atenção auditiva e de memória de trabalho fonológica (MTF) em 6 crianças com a SVCF, de ambos os sexos com faixa etária de 9,2 a 11,7 anos por meio de testes específicos de atenção e MTF. Os resultados demonstram alterações nos seguintes testes; THAAS (Teste de Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada) 3(50%) alterado, 3(50%) normal; DNVSA (dicótico não-verbal sem atenção direcionada) 2 (33%) normal, 4 (67%) alterado; DNVA (dicótico não-verbal com atenção à direita) 1(17%) normal, 5(83%) alterado, DNVE (dicótico não-verbal com atenção à esquerda), 2 (33%) normal, 4 (67%) alterado, DD (Teste Dicótico de Dígitos) 1(17%) normal, 5(83%) alterado, OD (Dígitos na ordem direta) 6 (100%) normal, OI (Dígitos Ordem Inversa) 3 (50%) alterado, BCPR (Teste de Repetição de Pseudopalavras para Crianças Brasileiras), 6(100%) normal. Como conclusão pode-se verificar que as crianças com SCVF apresentam alterações de atenção no que se refere as habilidades de sustentar e selecionar a atenção, porém a capacidade de selecionar a atenção parece estar mais afetada para esse grupo.

Palavras-Chave: Linguagem. Aprendizagem. Síndrome Velocardiofacial. Atenção. Memória Fonológica.

Abstract

ABSTRACT

Abilities of attention and phonological working memory in individuals with Velocardiofacial syndrome

Velocardiofacial syndrome (VCFS) is a disorder presenting multiple congenital anomalies and the major one are cleft palate and/or velopharyngeal dysfunction, cardiac malformations, facial dysmorphism, learning disability including visual-motor ability, abstract and mathematical reasoning. Speech and language disorders are among the most common VCFS clinical features. Both acquisition and development of language and learning domains require neuropsycholinguistic processes being attention and memory highlighted. Based on the literature review and on the clinical observation of VCFS individuals, this paper aims at presenting auditory attention and phonological working memory (FWM) abilities of 6 VCFS children aged 9, 2 to 11,7. Specific tests were administered in order to evaluate FWM and attention abilities. The results have shown alterations of the sustained attention test in 3 (50%) individuals; NVDNDA (non-verbal dichotic, non-directed attention) 2 (33%) normal, 4 (67%) altered; NVDAR (non-verbal dichotic, attention to the/at the right) 1 (17%) normal, 5 (83%) altered; NVDAL (non-verbal dichotic, attention to left) 2 (33%) normal, 4 (67%) altered, DDT (Digit Dichotic Test) 1 (17%) normal 5 (83%) altered, DOD (Direct Order Digit) 6 (100%) normal, I O D (Inverse Order Digit) 3 (50%) altered, BCPR (Brazilian Children Pseudoword Repetition), 6 (100%) normal. In summary, it is possible to show that children with known VCFS present with disorders of attention concerning their abilities to select and sustain attention; nonetheless, the VCFS group selection ability seems to be more affected.

Key words: Language. Learning. Velocardiofacial Syndrome. Attention. Phonological Memory.

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

SVCF	Síndrome Velocardiofacial
FPSM	Fissura de Palato Submucosa
COMT	catecholamine-O-methyltransferase
Met	metionina
Val	valina
TDHA	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TC	Tomografia de Crânio
RM	Ressonância Magnética
SD	Síndrome de Down
QI	Quociente de Inteligência
TA	Transtornos de Aprendizagem
AAS	Atenção Auditiva Seletiva
AA	Atenção Auditiva
MT	Memória de Trabalho
MCP	Memória de Curto Prazo
MTF	Memória de Trabalho Fonológica
AF	Armazenamento Fonológico
PE	Processo de Ensaio
ML	Material Lingüístico
MLP	Memória de Longo Prazo
AS	Atenção Sustentada
ACPT	Auditory Continuous Performance Test
ED	Escuta Dicótica
AL	Atenção Livre
AD	Atenção direcionada
PET	Tomografia por Emissão de Positron
THASS	Teste de Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada
TDD	Teste Dicótico de Dígitos
CE	Central Executiva
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
FISH	Hibridação <i>in situ</i> por Fluorescência
BCPR	Teste de Repetição de Pseudopalavras para Crianças Brasileiras

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	37
2	REVISÃO DE LITERATURA	43
2.1	SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL(SVCF).....	45
2.1.1	SVCF: Características clínicas, incidência e etiologia	45
2.1.2	SVCF: Genes e Expressão	48
2.1.3	SVCF: Distúrbios psiquiátricos e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	50
2.1.4	SVCF e Aspectos Neurológicos	55
2.1.5	SVCF e Aspectos Fonoaudiológicos com enfoque na linguagem ..	59
2.2	PAPÉIS DA ATENÇÃO E MEMÓRIA NA LINGUAGEM E APRENDIZAGEM	68
2.2.1	Atenção	68
2.2.2	Memória	71
2.2.3	Avaliação da Atenção e Memória	73
3	JUSTIFICATIVA	77
4	PROPOSIÇÃO	81
5	MATERIAL E MÉTODO	85
5.1	PARTICIPANTES	87
5.1.1	Seleção e Caracterização da Casuística	87
5.2	METODOLOGIA	88
5.3	ANÁLISE DOS RESULTADOS	92
6	RESULTADOS	93
7	DISCUSSÃO	105
8	CONCLUSÕES	113
	REFERÊNCIAS	117
	ANEXOS	131

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Quadros complexos dentro do universo das alterações cognitivas, comportamentais e de linguagem têm sido relatados nas diferentes afecções genéticas, indicando a existência de um padrão neuropsicológico biologicamente determinado como, por exemplo, as síndromes do X frágil, a Velocardiofacial, a Noonan, a Sotos, a Aicardi, a Angelman, a Prader -Willi, a Down, a Di George, entre outras.

Estes quadros constituem-se verdadeiro paradigma para o estudo neuropsicolinguístico pelo envolvimento de genes que se expressam no cérebro, pela frequência de sua presença, da compatibilidade da associação entre este perfil e a afecção implícita permitindo confirmar as hipóteses iniciais sobre o indivíduo, ou não.

Dentre as afecções genéticas citadas, destacamos a Síndrome Velocardiofacial (SVCF) caracterizada por múltiplas anomalias congênitas tais como fissura de palato submucosa (FPSM), face típica, distúrbio de aprendizagem envolvendo a capacidade de abstração, raciocínio matemático e habilidade visomotora (Shprintzen et al., 1978; Meineck et al., 1986; Goldberg et al., 1993).

Microdeleções do cromossomo 22q11.2 têm sido identificadas na maioria dos indivíduos com Síndrome DiGeorge, Velocardiofacial e a da anomalia facial conotruncal, e em alguns deles com anomalia cardíaca conotruncal isolada (Gerdes et al., 1999; Siereber, et al., 2006). Crianças diagnosticadas com a Síndrome da deleção 22q11 possuem comumente desenvolvimento motor prejudicado, deficiência cognitiva, distúrbios de atenção e dificuldades de aprendizagem (Paylor et al., 2001).

Desde as primeiras descrições dos sinais e sintomas desta síndrome, estão incluídas as manifestações referentes a prejuízos na aquisição e desenvolvimento da linguagem, da fala bem como da aprendizagem, da habilidade de sustentar a atenção prejudicada em tarefas visuais e auditivas, do prejuízo no desenvolvimento das funções executivas, da sintaxe comprometida, do prejuízo na retenção de ordem serial, dentre outras.

Para que a aquisição, o desenvolvimento e a aprendizagem da linguagem ocorram, é necessária a utilização de diversos processos neuropsicolinguísticos, que são de fundamental importância para a aquisição e sustentação da aprendizagem. Dentre tais processos, destacamos a memória e a atenção.

A tendência atual é o estudo com enfoque sobre a atenção e a memória operacional fonológica, que sustentam a aquisição, o desenvolvimento e a aprendizagem da linguagem.

A atenção corresponde à seleção ou priorização no processamento de certas categorias de informação. Isto significa que é a seleção, dentre vários estímulos, daqueles que receberão processamento mais intenso e que, eventualmente, exercerá controle sobre as ações do organismo (Lima, 2005).

Os processos atencionais encontram-se alterados na presença de sintomas clínicos, visto que interferem na modulação do funcionamento cerebral, na habilidade seqüencial e no processamento das informações, principalmente aquelas imediatas, prejudicando a memória, a internalização da fala, a auto-regulação do comportamento e a modulação afetiva (Dalgalarondo, 2000).

Na literatura sobre atenção, poucas são as referências bibliográficas sobre memória. Entretanto, vem aumentando o número de evidências em favor da noção da central executiva poder ser fracionada em processos executivos distintos, e que diversos fenômenos atencionais parecem ser manifestações diretas do funcionamento dos sistemas de memória (Helene e Xavier, 2003). Estudos englobando ambas as funções são, portanto, relevantes para a elucidação desta relação.

Aprendizagem é o processo de aquisição de novas informações que serão retidas na memória. E a última pode ser vista como o conjunto de processos neurobiológicos e neuropsicológicos que permitem a aprendizagem. A memória operacional é uma reserva dinâmica de informações disponíveis, lida com dados da ultra-rápida, mas não unicamente dela: utiliza também informações armazenadas na memória de longa duração (Lent, 2004).

Para o pleno desenvolvimento da linguagem, é necessário que o indivíduo domine processos neuropsicolinguísticos e, portanto, falhas em alguns desses processos, como atenção e memória, podem acarretar desde

sutis alterações de linguagem a déficits maiores como os distúrbios de aprendizagem.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL(SVCF)

2.1.1 SVCF: Características clínicas, incidência e etiologia

A SVCF foi descrita, primeiramente, no leste europeu por Sedlackova (1967) em 26 crianças tchecas, sendo chamada de Sedlackova; na Europa Ocidental, foi descrita em 1977 por Vrticka e colaboradores em 20 crianças suíças. Em 1968, foi descrita por Strong como uma síndrome familiar caracterizada por anomalias do arco aórtico direito, deficiência mental e dismorfia facial.

Shprintzen et al. (1978) descreveram em 12 pacientes uma condição muito similar a qual denominaram SVCF. Gorlin et al. (1990) sugeriram que tanto a Sedlackova, descrita em 1976, quanto a SVCF, descrita em 1978, poderiam ser uma mesma entidade clínica.

Os estudos de Shprintzen et al. (1978, 1985) delinearão e caracterizaram a SVCF pela presença de múltiplas anomalias congênitas, acometendo 8,1% de crianças com fissura de palato. Os achados mais freqüentes foram: fissura de palato submucosa (FPSM) e/ou inadequação do fechamento velofaríngeo, refletida pela movimentação reduzida das paredes laterais da faringe; malformações cardiovasculares em 82% dos casos: defeito no septo ventricular, tetralogia de Fallot, aorta direita sinuosa; achatamento da base craniana, em 85%; anomalias ópticas, em 70%; face típica: face longa, retrognatia, nariz proeminente com uma ponte nasal larga, região malar plana, pequenas fissuras palpebrais oblíquas descendentes, mordida profunda com má-oclusão classe II e retração mandibular, abundância de cabelo; nível de inteligência variando da normalidade a, em menor proporção, deficiência leve e distúrbio de aprendizagem, envolvendo prejuízo na capacidade de abstração, raciocínio matemático, compreensão de leitura e habilidade visomotora.

Estudos posteriores ampliaram o fenótipo da SVCF com, aproximadamente, 180 achados multisistêmicos e de frequência variável.

No que se refere à etiologia, a SVCF é uma desordem autossômica dominante, e a microdeleção no braço longo do cromossomo 22 (região q.11.2) vem sendo apontada como seu fator responsável (Berend et al., 2000). Outro estudo (Tsai et al., 1999) sugeriu que uma deleção distal do cromossomo 4 (q) pode levar a uma condição similar a SVCF e enfatizou a importância de pesquisas de outras anormalidades cromossômicas quando o fenótipo da SVCF está presente e a deleção 22q11 não é detectada.

A SVCF é a mais freqüente deleção intersticial encontrada, com prevalência na população 1:2.000 nascimentos (Shprintzen, 1998). Botto et al. (2003) referem que a estimativa de deleção do cromossomo 22q11 é de 1:5.000 nascimentos. A deleção 22q11 gera vários fenótipos que foram inicialmente considerados como síndromes distintas: a) a de DiGeorge que foi descrita em 1962 por imunologistas e associada à hipoplasia do timo ou da paratireóide, malformação cardíaca e face dismórfica; o prognóstico seria grave, com prejuízos significativos nas condições de vida destes pacientes; b) a SVCF, descrita em 1978 por estomatologistas, como a associação de anormalidades de palato, malformações cardíacas, dismorfia facial e problemas de aprendizagem; c) a Takao, descrita no final dos anos setenta por cardiologistas como uma condição clínica, associando anormalidades cardíacas e dismorfia facial. E, inclusive, em outras condições genéticas como a Síndrome da anomalia facial conotruncal, e em pacientes com anomalia cardíaca conotruncal isolada (Sieberer, et al., 2006 PESQUISAR REFERÊNCIA).

Durante os anos noventa, uma etiologia molecular comum foi identificada, e um novo nome proposto: *CATCH 22*, um acrônimo para *C*-cardiac abnormalities, *A*- abnormal face, *T*- thymic hypoplasia, *C*- cleft palate, *H*- hypocalcemia, *22*- deletion chromosome 22. Além disso, novos fenótipos têm sido recentemente reconhecidos, muitos deles pertencentes ao espectro psiquiátrico. Vários estudos com grande amostra de crianças com deleção 22q11, conduzidos nos países europeus e nos Estados Unidos, evidenciaram um padrão de sintomas associados: face anormal (100%), cuja expressão varia com a idade, e pode ser discreta; anomalias cardíacas (84%), incluindo

malformações cardíacas do tipo conotruncal; anomalias na cavidade bucal (49%), incluindo fissura palatina (14%), e disfunção velar (20%); anomalias do trato urinário (36%), incluindo refluxo uretral; displasia pulmonar; hipocalcemia transitória (60%) mais frequente durante a infância, e devido ao hipoparatiroidismo transitório, crises (21%), geralmente como consequência da hipocalcemia; imunodeficiência (1%) de prognóstico muito desfavorável (Pinquier et al., 2001).

A haploinsuficiência do cromossomo 22q11.2 é bem estabelecida como causa tanto para a anomalia DiGeorge como para a SVCF. Essa condição mostra um espectro contínuo de manifestações fenotípicas com uma considerável variabilidade inter e intrafamiliar. Os autores reportam três gerações de uma família com quatro membros que compartilham a mesma longa deleção 3Mb, mas mostrando diferentes expressões fenotípicas. Na primeira geração, a paciente portadora da deleção apresentava fala hipernasal, sofria de episódios psicóticos recorrentes e dois de seus descendentes herdaram a deleção. Um deles do sexo masculino, tinha fala hipernasal, baixa implantação de orelhas, anomalias faciais menores e deficiência mental leve. A filha dele apresentava tetralogia de Fallot, insuficiência velofaríngea e discretas anomalias faciais. Essa família é um exemplo da grande variabilidade fenotípica da expressividade da deleção 22q11.2. Inexiste correlação descrita entre o tamanho da deleção e as manifestações fenotípicas. O conhecimento genético e/ou fatores ambientais podem explicar os diferentes fenótipos observados nos membros afetados dessa família (Iascone et al., 2002).

Na maioria dos casos (87%) a deleção envolve 3Mb da região afetada do genoma, 7-8% apresentam deleções menores de 1,5Mb, 4% apresentam aproximadamente 2.3 Mb da região deletada e o restante algum tipo de deleção única (Ivanov, 2003; Saitta, 2004).

Em nível cromossômico, a suscetibilidade genética para desordens do desenvolvimento é maior em homens, possivelmente por possuírem apenas um cromossomo X (Folstein e Rosen-Sheidley, 2001). Em mulheres normais, um dos dois cromossomos X é inativado para que se possa ter igual expressão do material genético ligado ao X (Lyon, 1961). Entretanto, alguns genes de dosagem sensível presentes no cromossomo X inativado escapam dessa inativação, as mulheres então possuem maior produto genético disponível que

os homens, potencialmente afetando o desenvolvimento do cérebro e a suscetibilidade para o desenvolvimento de desordens.

2.1.2 SVCF: Genes e Expressão

Acredita-se que a região deletada no 22q11 possa conter mais de 40 genes e a maioria dele, expressos nesta região, atua do desenvolvimento até a maturação do cérebro; portanto, a disruptura do funcionamento adequado dos mesmos pode comprometer a diferenciação ou manutenção de circuitos cerebrais importantes (Maynard et al., 2003).

Diversos genes encontrados dentro da região deletada têm demonstrado o envolvimento destes na migração de células neurais e um, em particular, é o UFD1L (DeDecker e Lawrenson, 2001), que estava deletado em 100% dos pacientes no estudo realizado por Yamagishi et al. (1999). Além disso, sua expressividade foi evidenciada em várias estruturas, que estão freqüentemente afetadas nos indivíduos com essa deleção, como a região conotruncal, precursores palatais e o hipocampo, o último deve ter papel importante nos transtornos de aprendizagem.

Outros, supostamente envolvidos no mecanismo de migração de células neurais, incluem o gene TUPLE1 que é crítico para o desenvolvimento do fluxo do trato cardíaco, e o TbX1 que expressa o desenvolvimento embriogenético das porções faríngeas. O COMT (catecholamine-O-methyltransferase), também localizado na região 22q11.2, tem sido apontado como responsável pela patogênese da esquizofrenia, pois é um dos genes responsáveis pelo catabolismo da dopamina (Nicotra, 2005).

A enzima Catechol-O-Methyltransferase (COMT) está envolvida na decomposição de neurotransmissores incluindo a dopamina, epinefrina e norepinefrina. O COMT é responsável por mais de 60% da degradação da dopamina na região do córtex frontal. O gene que codifica essa enzima é também conhecido como COMT e tem sido investigado como o candidato para a ocorrência da esquizofrenia. O polimorfismo funcional, G-A, no códon resulta em uma substituição de metionina (Met) para valina (Val) e tem sido

identificado em associação com a esquizofrenia. Tal substituição altera a atividade do COMT resultando em alta atividade do alelo Val e baixa atividade do alelo Met. Dessa maneira, a homozigose para o alelo Val aumenta o catabolismo da dopamina, gerando a hipótese de estar associado com os déficits envolvidos no funcionamento da região pré-frontal, onde a dopamina apresenta papel ativo, visto que o polimorfismo do COMT afeta os volumes dos tecidos pré-frontais (Kates et al., 2006). Em estudos realizados com animais em laboratórios, os baixos níveis de dopamina têm demonstrado prejuízos cognitivos, enquanto nos realizados com humanos, o aumento da atividade dopaminérgica tem melhorado o funcionamento cognitivo. Essa evidência hipotética o papel do COMT na esquizofrenia (Malhotra et al., 2002).

Indivíduos com o alelo Met homozigoto apresentam desempenho melhor em exames funcionais de neuroimagem nas habilidades de memória de trabalho e funções executivas, o que depende primariamente do funcionamento pré-frontal, sugerindo também que maiores níveis de dopamina no córtex pré-frontal permitem uma melhor eficiência no funcionamento neurocognitivo (Kates et al., 2006).

O gene COMT também é associado com o TDHA (Gothelf et al., 2005).

Outro candidato para a ocorrência da esquizofrenia, também encontrado na região 22q11.2, é o UFD1L também se expressa durante o desenvolvimento do telencéfalo medial que forma o hipocampo durante o desenvolvimento de ratos (Pizzuti et al., 1997; Yamagishi et al., 1999) e nos humanos é expresso no começo da 10^a semana de gestação e continua a ser transcrito até a idade pós-natal. O papel do UFD1L no hipocampo é consistente com fenótipos psiquiátricos e comportamentais, incluindo a esquizofrenia; alguns indivíduos com deleção desse gene também apresentaram Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA), mas, em menor quantidade, cerca de 50% (Pulver et al., 1994; Bassed e Chow, 1999; De Luca et al., 2001).

O *TbX1* é responsável por defeitos do timo, cardíacos, craniofaciais e da paratireóide em ratos com deleção 22q11.2. Devido ao pequeno número de pacientes identificados, até o momento, com mutação *TbX1*, é difícil afirmar a contribuição da haploinsuficiência do gene *TbX1* nos distúrbios comportamentais e psiquiátricos dos indivíduos com deleção 22q11.2 (Paylor et al. 2006).

Estudo recente de Maynard et al. (2008) permite melhor compreensão acerca da região 1.5 Mb do cromossomo 22q, na qual existem seis genes que codificam proteínas mitocondriais que, aparentemente, são fundamentais para a sinaptogenese. Todos os seis (Mrpl40, Prodh, Slc25a1, Txnrd2, T10 e Zdhhc8) são expressos no cérebro, e sua máxima expressão coincide com o pico da sinaptogenese desencadeada após o nascimento. Dentre os seis, apenas o Zdhhc8 influencia a regulação das apoptoses mitocondriais, quando em excesso, e parece interagir bioquimicamente na estabilidade das proteínas mitocondriais. O Zdhhc8 tem aparente interação com o Uqcrc1 sendo que as duas proteínas são coincidentemente expressas nos processos pré-sinápticos; entretanto, o Zdhhc8 é visto mais frequentemente em terminais glutamargéticos. A deleção 22q11.2 pode alterar as propriedades metabólicas das mitocôndrias corticais durante os primeiros dias de vida, a partir da expressão dos componentes do complexo mitocondrial, incluindo Uqcrc1, que é significativamente aumentado ao nascimento, em estudos realizados com ratos, com deleção 22q11.2, e declina para valores normais na vida adulta. Nos resultados, os autores sugerem que as dosagens alteradas de um ou mais genes mitocondriais na região 22q11.2, particularmente na idade pós-natal, podem afetar o desenvolvimento cortical e causar disruptura no metabolismo neuronal ou na sinalização sináptica.

2.1.3 SVCF: Distúrbios psiquiátricos e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Pessoas com SVCF apresentam alto risco para o desenvolvimento de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo compulsivo, fobias e distúrbios do espectro autístico na infância e, esquizofrenia na adolescência e vida adulta (Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Campbell et al., 2006).

Segundo Murphy (2005), os indivíduos são descritos por terem características fenotípicas e comportamentais como níveis de distúrbios comportamentais, psiquiátricos, neuropsicológicos e lingüísticos. O autor

realizou uma revisão literária seletiva, encontrando que: crianças e adultos com SVCF apresentam significativas alterações comportamentais, psiquiátricas e comunicativas. Enquanto as com SVCF apresentam altos índices de TDHA, ansiedade e distúrbios psicológicos e esquizofrenia particular. Em adição, a presença de deleção no cromossomo 22q11 é associada com anomalias específicas neuropsicológicas e neuroanatômicas. Conclui que diagnóstico precoce e tratamento com equipe multidisciplinar é de fundamental importância para indivíduos com SVCF e será uma conduta mais efetiva para a determinação do prognóstico para os indivíduos afetados.

Desta forma, estudos longitudinais em crianças com SVCF são extremamente importantes para a identificação precursora dos sintomas e áreas de disfunção que precedem o desenvolvimento tardio de distúrbios psiquiátricos maiores. A identificação, desse modo, do sintoma precursor característico na SVCF pode ter enormes implicações para o gerenciamento clínico de distúrbios psiquiátricos maiores na SVCF e na extensão da população.

Antshel et al. (2005) relataram que a SVCF é um distúrbio neurodesenvolvimental que predispõe os indivíduos afetados à alterações de aprendizagem e condições psiquiátricas desfavoráveis. Pesquisas anteriores indicaram que comparadas com crianças normais, as com SVCF possuem maiores áreas de corpo caloso. Segundo os mesmos, infantes com SVCF são freqüentemente diagnosticadas com distúrbios do déficit de atenção e hiperatividade, e pesquisas, realizadas indicaram que as com TDHA, freqüentemente tiveram achados anatômicos menores áreas do corpo caloso que o grupo controle. O presente estudo investigou duas hipóteses: crianças portadoras da SVCF poderiam ter maiores áreas de corpo caloso que controles, e as com SVCF + TDHA poderiam ter menores áreas de corpo caloso que as com SVCF. A área do corpo caloso mencionada acima foi obtida por exame de Neuroimagem (MRI) em corte sagital médio e foi avaliado em infantes com SVCF (n=60), sendo idade e sexo ordenados com o grupo controle (n=52). Os resultados indicaram que todos os corpos calosos mensurados foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Por meio de todas as mensurações, as com SVCF demonstraram uma grande área de corpo caloso. Junto com a amostra de indivíduos com a SVCF, as com SVCF +

TDAH (n=30) tiveram menor área de corpo caloso total, esplênio e genu que as com SVCF isolado. Entretanto, as com SVCF + TDHA tiveram menores áreas totais que crianças com SVCF e controles. Em adição, com outras anomalias anatômicas, anomalias do corpo caloso parecem ter outra variabilidade para considerar quando se analisa relações cerebrais e comportamentais nessa população.

Sobin, Kiley-Brabeck e Karayiorgou (2005) relataram que a SVCF é associada com uma taxa de possíveis anomalias físicas, provavelmente em conjunto à uma desordem de aprendizagem, e uma específica constelação de déficits neuropsicológicos, incluindo prejuízos na execução da atenção seletiva e visual; memória de trabalho e funcionalidade sensoriomotora. Os autores estimam que 25% dos infantes com síndrome da deleção 22q11 desenvolvem esquizofrenia na adolescência ou na fase adulta. Esta é a urgente preocupação segundo os mesmos, pois especificações na vulnerabilidade na rede de comunicações do cérebro precoce podem produzir a base para a intervenção precoce, quando existir ligações críticas entre gene e doenças psiquiátricas graves. Ainda relataram que estudos neuropsicológicos com crianças com deleção 22q11 podem implicar na exibição de trajetos cerebrais anômalos. A pesquisa acima tem como meta determinar se os déficits dos processos de pré-atenção (canal sensoriomotor) estão presentes nessa população. Os pesquisadores aplicaram um teste de inibição propulsora em 25 sujeitos com síndrome da deleção 22q11 e seus 23 irmãos como comparativos, com idades de 6 a 13 anos. Foi prognosticado que as com SVCF poderiam ter baixa inibição propulsora em relação ao grupo controle. Análises secundárias sugeriram que o decréscimo não refletia o atraso de desenvolvimento, e a baixa inibição foi associada aos sintomas subsindrômicos particulares em algumas delas. Concluíram, portanto, que a passagem sensoriomotora é menor em menores com SVCF, e que esses achados podem indicar circuitos cerebrais específicos que são anômalos na presença da deleção.

Niklasson et al. (2005) examinaram as habilidades de atenção de indivíduos com SVCF e a amostra constou de trinta (14 do sexo masculino, 16 do sexo feminino; na faixa etária de 7 a 13 anos) que foram avaliadas por meio de testes neuropsicológicos e neuropsiquiátricos de compreensão. Os achados apontaram dificuldades de aprendizado, superioridade no QI verbal e déficit de

atenção e hiperatividade em 13 delas. Os autores além do mais relataram a aparente relação entre baixo QI e presença de problemas do espectro autístico. A presença de déficit de atenção foi claramente comprovada pelos escores no *Child Behavior Checklist (CBCL)* e no *Conners Questionnaire*. No teste de atenção *Becker*, o tempo de atenção foi significativamente longo em dois testes (visual e auditivo), indicando que a habilidade de sustentar a atenção é criticamente afetada nesse grupo. A tendência à inferioridade na habilidade auditiva comparada a visual nos testes aplicados foi notada, mas, não existiam problemas específicos no foco de execução no aspecto da atenção.

Antshel et al. (2006) tiveram como objetivo examinar o índice de prevalência psicopatológica em crianças com SVCF e a amostra constou de cento e cinquenta e quatro, com idades de seis a 15 anos. Foram, então, divididas em três grupos: 84 com SVCF (37 meninas, 47 meninos), 32 irmãos controles (18 meninas, 14 meninos) e 38 da comunidade para o grupo controle (12 meninas, 26 meninos). O *“The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present”- lifetime version* e outros relatos parentais foram mensurados para traçar o nível psicopatológico. Os resultados mostraram que, quando comparadas com os dois grupos controles, infantes com SVCF possuem alta prevalência e escores maiores para o desenvolvimento de distúrbios depressivos, TDAH, fobias simples e enurese. Achados adicionais das análises incluíram: (i) não diferença quanto ao sexo no que se refere à prevalência de psicopatologias na SVCF, (ii) crianças com SVCF que apresentavam comorbidade psicopatológica foram apontadas por seus pais com maior prejuízo no desenvolvimento das funções executivas, e (iii) nos três grupos, o QI mais alto foi relacionado a maior nível para funcionamento global. Esses achados são consistentes com pesquisas anteriores e sugerem que a principal desordem depressiva, TDAH e fobias simples são aspectos relevantes no fenótipo psiquiátrico da síndrome.

O trabalho de Zagursky et al. (2006) reporta a avaliação clínica e intervenção estruturada aplicada em 52 menores com SVCF e seus parentes. A prevalência de TDHA nessa amostra foi de, aproximadamente, 10 vezes em relação à população geral. Os autores informam a possibilidade de aumento prevalente de TDHA na síndrome, particularmente do subtipo desatento, mais difícil de ser observado e relatado pelos familiares e clínicos. Segundo os

mesmos, intervenções precoces nessas crianças podem retardar ou até mesmo prevenir a progressão de doenças psiquiátricas.

Entretanto, a neurobiologia da SVCF e o relacionamento entre anormalidades na anatomia cerebral e comportamental ainda são insatisfatoriamente entendidos. Dessa forma, Campbell et al., (2006) estudaram a neuroanatomia da SVCF em crianças e comparou a morfometria cerebral de 39 crianças e adolescentes com SVCF e 26 irmãos como grupo controle. Foi encontrado após correção para QI, que aqueles indivíduos com SVCF comparados com o grupo controle tiveram uma significativa redução no volume da substância cinzenta cerebelar, e redução da substância branca no lóbulo frontal, cerebelo e cápsula interna. No grupo sindrômico foi encontrada correlação significativa e rigorosa entre (i) escores esquizofrênico e volume de substância cinzenta nas regiões temporo-occipitais e do corpo estriado; (ii) problemas emocionais e volumes de substância cinzenta nas regiões fronto-estriais. Deste modo, sujeitos com SVCF possuem alterações comuns na anatomia cerebral, particularmente afetando o volume da substância branca, gânglio basal e cerebelar. As diferenças regionais específicas no desenvolvimento cerebelar podem justificar, parcialmente, as diferenças de comportamento. Os pesquisadores sugerem a vulnerabilidade específica das redes de comunicação fronto-estriais e cortical cerebelar.

Apesar das pesquisas neuropsicológicas e psiquiátricas preliminares, com crianças e adolescentes com SVCF, indicarem problemas nos domínios da cognição, atenção, interação social e maior risco de desenvolvimento psicopatológico, o fenótipo neuropsiquiátrico da síndrome precisa ser totalmente estabelecido.

Uma questão a se resolvida diz respeito ao alto risco de adultos desenvolverem distúrbios psicóticos, de humor ou esquizofrenia no início da fase adulta e a pesquisa paradigmática, desenvolvida por Robins e Guze (1970) para a validação destes distúrbios, pode ser útil. Estudos sistemáticos nas áreas de fenomenologia, neurobiologia, hereditariedade e no curso natural da SVCF podem elucidar essas manifestações psiquiátricas. A compreensão do fenótipo neuropsiquiátrico, associado à SVCF, poderá auxiliar o andamento de pesquisas genéticas que, por sua vez, poderão esclarecer a patogênese dos distúrbios psiquiátricos (Jolin, Weller e Weller, 2006).

2.1.4 SVCF e Aspectos Neurológicos

Achados referentes a anomalias estruturais cerebrais por imagem raramente foram relatados antes que Beemer, et al.,(1986) descrevessem uma jovem com SVCF com algumas evidências de atrofia cerebral por meio da tomografia de crânio (TC).

Haapanen e Somer (1993) identificaram anomalias menores na TC de crianças com SVCF, mas sua significância requer melhor esclarecimento. No entanto, a ocorrência de moderadas anomalias estruturais menores em sete dos 11 casos estudados, por si só, justifica mais pesquisas.

Ainda na década de 90, o estudo de Mitnick, et al. (1994) referiu anomalias cerebrais subcorticais em nove dos 11 casos, que incluíam: vermis cerebelar pequeno (cinco casos), fossa posterior pequena (quatro casos) e pequenos cistos aracnóides adjacentes ao corno dos ventrículos laterais (três casos); o estudo conclui que malformações estruturais cerebrais devem ser investigadas sempre que a SVCF for diagnosticada.

Reduções nas regiões dos lobos parietal e temporal são consistentes com o fenótipo neurocognitivo da SVCF como, por exemplo, déficits no desempenho visuoperceptivo, em parte subsidiado pelo lobo parietal esquerdo inferior (Alivisatos e Petrides, 1997), e processamento semântico e fonológico, em parte subsidiado pelo lobo temporal e córtex temporo-parietal (Shaywitz et al., 1998). Da mesma forma, reduções na substância branca tem relação com o fenótipo neuropsiquiátrico da SVCF como, por exemplo, alterações nos lobos parietais (Frederikse et al., 2000).

Os mecanismos genéticos específicos ainda requerem compreensão nessa síndrome; no entanto, distúrbios na mielinização ou na organização axonal devem ocorrer, afinal, de fato as anomalias (como por exemplo, cardíacas, facial, etc) na SVCF podem estar ligadas a um ou mais de 30 genes contidos na região da deleção 22q11 (Yamagishi et al. 1999, Kates et al., 2001) aumentam a possibilidade de que a mielinização ou o desenvolvimento axonal podem ser regulados, em parte, por um ou mais desses genes (Kates et al., 2001).

Worthington et al. (2000) relatam um caso de SVCF, com polimicrogiria, que permiti estabelecer a associação de desordens no desenvolvimento cortical com as síndromes com deleção 22q.11. Bolland et al. (2000) relatam que a Ressonância Magnética (RM) de uma paciente de 10 anos, com a deleção, revela um estreitamento na conexão cervicomedular.

Sugama et al. (2000) observam na RM de indivíduos com SVCF um padrão, oposto ao do grupo controle, no qual a cabeça do núcleo caudal é maior no lado direito que no esquerdo e compatível com a RM de sujeitos com TDHA, evidenciando o mecanismo fisiopatológico comum nos distúrbios cognitivos e comportamentais em pacientes com TDHA e aqueles com SVCF.

Eliez et al. (2000) analisaram a RM, de alta resolução, de 50 crianças e adolescentes com SVCF e de 15 sujeitos de um grupo-controle. Os mesmos relatam que o total de volume cerebral é 11% menor em infantes com a SVCF; o volume de massa cinzenta estava reduzido a uma extensão inferior (7.5%) ao volume de massa branca (16.3%); o tecido do lobo frontal apresenta relativa tendência de alargamento, comparado à redução global do volume cerebral; e observa-se notável redução de massa cinzenta no lobo parietal esquerdo. Estas variações, subjacentes aos déficits de linguagem e aprendizagem associadas à SVCF, poderiam significar a elucidação do direcionamento do neurodesenvolvimento associado aos problemas neuropsiquiátricos.

Antshel et al. (2005) investigam diferenças entre os sexos em relação à função cognitiva na SVCF. A população estudada consistiu de seis grupos: 50 meninos com SVCF (M:11,1; DP: 2,7), 40 meninas com SCVF (M= 10,8; DP= 2,5), 13 irmãos de participantes com SCVF (m=12,3; SD= 1,9); 17 irmãs de participantes com SVCF (M= 12,2; DP= 1,9), e um grupo controle de gênero misturado composto por 28 meninos da comunidade (M= 10,7; DP= 2,4) e 19 meninas da comunidade (m=9,2; DP= 2,3). Cada participante realizou teste psicológico para avaliação de habilidades intelectuais e acadêmicas, assim como exame neurológico por imagem (Ressonância Magnética). Os resultados indicam que garotos com SVCF podem ser mais afetados cognitivamente que as garotas. Adicionalmente, apesar do cruzamento seccional na natureza, os resultados documentam a associação negativa entre idade e funcionamento cognitivo no gênero feminino na SVCF, mas não no masculino. Diferenças, entre os sexos, no volume do lobo frontal são geralmente vistas na população

geral (meninos > meninas) e sobre todas as três amostras essa tendência aparece. Relativo ao gênero, meninas com SVCF podem ser cognitivamente menos afetadas, entretanto, a idade é negativamente associada com a funcionalidade cognitiva nelas, mas não neles, sugerindo que elas podem falhar na manutenção dessa vantagem cognitiva em superior a eles.

Barnea-Goraly et al. (2005) observam significativa correlação entre a anisotropia de substância branca nas regiões parietais inferiores e o desempenho aritmético em jovens com SVCF. Os achados sugerem que as regiões parietais desempenham um papel direto no processamento numérico, enquanto as regiões frontais participam nos aspectos complexos computacionais da memória de trabalho. A análise evidencia ligação entre as anomalias nas áreas de substância branca do lobo parietal inferior que gera os prejuízos no processamento numérico em indivíduos com SVCF.

Sobin et al. (2005) propõem que a passagem sensoriomotora é menor em infantes com síndrome da deleção 22q11 e que esses achados podem indicar circuitos cerebrais específicos, anômalos, no 22q11.

Novos métodos são utilizados para mapear a morfologia do corpo caloso de 18 menores com SVCF com o objetivo de investigar as mudanças nas estruturas e examinar os possíveis efeitos no funcionamento cognitivo. Os perfis do corpo caloso são mensurados por Ressonância Magnética por Imagem. Diferenças significativas são encontradas na parte anterior da estrutura, mais especificamente no rostrum, o qual se apresenta maior e mais longo nas crianças com síndrome do que nas do grupo controle. A natureza dessa alteração, apesar de ainda não ser totalmente clara, indica algum tipo de mudança na conectividade neural ocasionando implicações para o funcionamento cognitivo. Essa correlação, segundo os autores, é a primeira demonstração que mudanças na conectividade neural em crianças com SVCF relacionam-se diretamente com o desempenho em tarefas de domínio espacial e numéricas que são tipicamente implementadas e reconhecidas pelas regiões fronto-parietais (Machado et al., 2007).

DeBoer et al. (2007) examinam as estruturas do lóbulo temporal e acessam sua significância funcional, em termos cognitivos, de indivíduos com SVCF. A casuística é composta por um total de 72 (idades variando de 7 a 14 anos); destas, 36 (19 meninas e 17 meninos) são testadas com o FISH com

resultado positivo para SVCF; outras 36 normais (13 meninas e 23 meninos) são selecionadas e pareadas por idade para o grupo controle. Utilizou-se Ressonância Magnética e a escala de Inteligência para Crianças (WISC). Como resultados, encontrou-se volumes reduzidos de substância cinzenta, substância branca, de amígdala e hipocampo bilateralmente nas crianças com SVCF. Reduções no hipocampo esquerdo são desproporcionais, em relação ao baixo volume de substância cinzenta, após a realização estatística para o controle de diferença entre os grupos no volume total de substância cinza. Essa redução no volume do hipocampo está significativamente correlacionada ao desempenho cognitivo; no entanto, com outros achados neuroanatômicos não (medidas de substâncias branca, cinzenta e amígdala). Os achados sugerem uma relação entre o decréscimo do volume do hipocampo e o desempenho cognitivo das crianças com SVCF.

Bearden et al. (2009) objetivou mapear o tecido cortical que media as regiões hemisféricas. Seu grupo amostral constou de 21 portadores da SVCF com idades de 8 a 17 anos e 13 sujeitos do grupo controle pareados. Os mapas corticais revelaram para o grupo com SVCF um padrão de linhas diminuídas nos córtices occipital-temporal ventro-medial, crítico para representação visuo-espacial, e giro anterior cingulado, uma área chave para o controle da atenção. As crianças com SVCF apresentam, inclusive, significativo aumento do complexo do giro bilateral no córtex occipital. Segundo os pesquisadores, esses achados sugerem desenvolvimento parieto-occipital anômalo, podem ocorrer tanto o aumento da complexidade como também a diminuição das regiões corticais, podendo ser um substrato neural para os déficits visuo-espaciais e compreensão numérica característicos nessa síndrome.

Enquanto as evidências sugerem que a SVCF está associada a anomalias estruturais cerebrais, permanecer incerta a correlação neuroanatômica entre os fenótipos psiquiátricos, neuropsicológicos e lingüísticos observados na síndrome; são necessários novas investigações para responder essas questões.

2.1.5 SVCF e Aspectos Fonoaudiológicos com enfoque na linguagem

Algumas pesquisas (Siegel-Sadewitz e Shprintzen 1982; Reyes, Leblanc e Bassila, 1999) explicam que o comprometimento do ouvido médio pelo funcionamento deficiente da tuba, devido às alterações no músculo tensor do véu palatino, prejudica a abertura da mesma, ocasionando alterações auditivas do tipo condutivas, podendo afetar tanto a acuidade quanto à percepção auditiva. Esta perda auditiva condutiva é um dos fatores predisponentes às alterações de fala nos portadores de fissuras labiopalatinas (Bzoch, 1997).

Segundo Brandão (2002), a SVCF apresenta perfil audiológico de perda auditiva, do tipo condutiva, de grau leve unilateral. Também há casos em que crianças com SVCF podem apresentar perda auditiva condutiva bilateral, mesmo sem fissura de palato, demonstrando que esta malformação congênita pode não ser o único fator que predispõe à ocorrência deste tipo de perda auditiva (Digilio et al., 1999). O gene *TbX1* em experimentos realizados com ratos demonstrou estar relacionado com o desenvolvimento de estruturas do ouvido como a cóclea e o vestíbulo (Vitelli et al., 2003).

Golding-Kushner et al. (1985) avaliaram 26 crianças com SVCF. E elas apresentaram extensão da produção de fala reduzida, com estrutura sintática comprometida, até os cinco anos de idade. Entre 6 e 10 anos mostram maiores prejuízos no desenvolvimento da linguagem, mas a memória auditiva seqüencial e o processo auditivo e visual mostra-se relativamente satisfatórios. Aos 11 anos ou mais apresentam comunicação funcional, mas com prejuízo na sintaxe, morfossintaxe e na gramática. As precárias habilidades para a lógica abstrata com redução no nível de vocabulário, bem como a persistência da dificuldade de coordenação motora fina, refletiram-se no desempenho cognitivo de linguagem e, com o passar do tempo, no desempenho escolar, evidenciando a dificuldade em enfrentar as demandas cognitivas e lingüísticas, no ambiente social.

Shprintzen (1990) descreveu algumas manifestações clínicas a respeito da SVCF, destacando as que estão relacionados à fala e à audição. A maioria dos indivíduos com a SVCF apresenta fissura de palato (98%), ressonância de fala hipernasal (90%), hipotonia faríngea (87%), retrognatia (85%), base do

crânio obtusa (platibasia - 75%) e perda auditiva condutiva (75%). O autor constatou, também, ausência ou hipoplasia das tonsilas, faríngea e palatinas, em 50% dos casos, 80% com malformações cardíacas e 40% com retardo mental e microcefalia. Todas essas características interferirão na aquisição e no desenvolvimento de fala e de linguagem.

Kok e Solman (1995) descrevem que pacientes com SVCF apresentam dificuldades educacionais significativas que incluem o aprendizado, déficits de linguagem, de fala, de atenção, de concentração, precárias habilidades sociais e desordens comportamentais.

O estudo longitudinal de Scherer et al. (1999) evidencia o aparecimento de limitações nas habilidades comunicativas, no período de aquisição de fala e linguagem em portadores da SVCF.

As alterações da fala e linguagem estão entre as manifestações clínicas mais comuns na SVCF e há evidências de alterações englobando tanto a linguagem receptiva quanto a expressiva (Scherer, D'Antonio e Kalbfleisch, 1999; Glaser et al., 2002; Basset et al., 2005).

Gerdes et al, (1999) descrevem o neurodesenvolvimento desses indivíduos, incluindo o desenvolvimento cognitivo, neuromuscular, da linguagem, da fala e das características comportamentais de 40 pré-escolares (com idades de 13 a 63 meses) que foram diagnosticadas com deleção 22q11.2. O impacto da doença cardíaca, cirurgia cardíaca e anomalias palatais, nessa população, também foram estudadas. Nos anos pré-escolares, crianças com a deleção eram mais comumente encontradas pelo seu atraso de desenvolvimento, hipotonia discreta e atrasos de linguagem e fala, com o risco de serem subseqüentemente diagnosticadas com retardo mental. Os atrasos globais e as variações na inteligência encontradas estão diretamente associados com a deleção 22q11.2 e não são justificados pelas anomalias físicas, assim como anomalias de palato ou cardíacas, intervenções terapêuticas, ou cirurgia cardíaca. Os achados demonstram a existência de um padrão de desordens de fala associados a esta população. Serviços de intervenção precoce são fortemente recomendados, no início da infância, para tratar os atrasos nas habilidades motoras, de fala e linguagem, assim como atrasos no desenvolvimento verbal.

Scherer, D'Antonio e Kalbfleisch (1999) descreveram o desenvolvimento da fala e linguagem de quatro infantes com SVCF, estudadas longitudinalmente, dos 6 aos 30 meses de idade e realizaram a comparação de suas performances com três grupos de crianças: (1) as com desenvolvimento normal, (2) as com fissura de lábio e palato, e (3) as com fissura de palato isolada. Evidenciaram que as com SVCF apresentaram graves limitações no inventário de linguagem e desenvolvimento precoce de vocabulário bastante excedido para aquelas que apresentavam fissura de lábio e palato e fissura de palato isolada. Esse estudo indicou que crianças pequenas com SVCF passam por um crítico período de desenvolvimento de fala e linguagem com graves limitações em suas habilidades comunicativas. Os autores inclusive ressaltam a importância de mais investigações para descrever o curso tardio dessas alterações precoces e para explorar a relação das alterações de aprendizagem, descritas para infantes mais velhas, com SVCF.

Capellini et al. (2000) revelam dificuldades na habilidade fonêmica e silábica nos 06 indivíduos com sinais clínicos da SVCF avaliados. Na avaliação da leitura e escrita, apresentaram erros na leitura oral e escrita sob ditado de palavras regulares, irregulares, inventadas e regras, sendo que em situação de escrita espontânea faltou coerência sintática na produção textual. Os dados de avaliação mostram que 05 indivíduos tem diagnóstico fonoaudiológico de distúrbio de aprendizagem e 01 indivíduo, diagnóstico de distúrbio específico de leitura.

Logo nas primeiras emissões orais, pode ser observado comprometimento da inteligibilidade de fala, devido aos distúrbios articulatorios compensatórios conseqüentes da insuficiência velofaríngea e hipernasalidade severa. A fala das crianças com SVCF pode estar comprometida também pela ocorrência de dispraxia, disartria e alterações dento-oclusais, pois são características que também podem estar presentes nesta população (Solot, 2000).

Scherer, D'Antonio e Rodgers (2001) descreveram o perfil comunicativo em crianças com SVCF comparadas com menores portadores da Síndrome de Down (SD). Foram avaliadas quatro com SVCF e quatro com SD, relacionando desenvolvimento cognitivo, da fala e da linguagem. O perfil comunicativo das com SVCF diferiu qualitativa e quantitativamente das com SD e defende a

hipótese de que alguns sujeitos com SVCF apresentam um perfil de comunicação atrasado que deve ser característico dessa síndrome.

D'Antonio et al. (2001) discursaram duas questões teóricas importantes a respeito do perfil e desenvolvimento das habilidades comunicativas associadas com a SVCF: (1) As características de fala das crianças portadoras da SVCF diferem de um grupo daquelas com algumas características fenotípicas da SVCF, mas não portadoras dessa síndrome e (2) As mais jovens com SVCF demonstram um modelo de fala que difere das mais velhas com SVCF. Os mesmos realizaram uma perspectiva e cruzamento local, estudando e comparando dois grupos com dois níveis de idade. Treze com SVCF e oito com alguns sinais fenotípicos característicos da SVCF, que não eram portadoras dessa síndrome cujas idades variavam de três a 10 anos. Os resultados obtidos evidenciam que as mais jovens com SVCF demonstram grande prejuízo de fala em relação às mais velhas com SVCF ou às sem SVCF, assim como menor inventário consonantal, grande número de erros desenvolvimentais, maior gravidade de distúrbios articulatorios e alta frequência de uso do golpe de glote. A relação estatística entre a função velofaríngea e as análises das variáveis de fala não foi direta. Como conclusão, algumas crianças pequenas com SVCF demonstram prejuízo de fala, que é qualitativa e quantitativamente diferente das mais velhas com ou sem SVCF. Este achado auxilia na hipótese que alguns infantes com SVCF apresentam um perfil e produção de fala que é diferente do normal, mas também pode ser específico para essa síndrome.

Glaser et al. (2002) descreveram e definiram o perfil de linguagem de na SVCF e exploraram a influência da origem paterna da deleção na linguagem. Crianças e adolescentes com SVCF (n=27) foram distribuídos em grupos por sexo, idade e QI, com 27 infantes e adolescentes com idiopático atraso desenvolvimental. Cinquenta e quatro sujeitos com desenvolvimento típico para o grupo controle foram também incluídos nas análises de investigação das habilidades de associação de palavras. Como resultados, reportam que as com SVCF apresentam um significativo baixo desempenho nas habilidades de recepção em relação à expressão da linguagem, o único achado quando comparadas com os resultados de QI dos sujeitos do grupo controle. Entretanto, não ocorrem diferenças significantes na associação de palavras. As

com deleção de origem paternal obtiveram escore significativamente maior na linguagem receptiva quando comparadas com as com deleção de origem materna. Os resultados do *Clinical Evaluation of Language Fundamentals-III (CELF-III)* sugeriram que as com SVCF mostraram mais acometimentos das habilidades de linguagem receptiva que linguagem expressiva. Os autores hipotetizam que as habilidades de linguagem das crianças com SVCF pode ser influenciada pela origem paterna da deleção e, isso pode estar relacionado às alterações neuroanatômicas da localização (posição) da deleção.

Milanez (2002) teve como objetivo caracterizar a linguagem oral, a linguagem escrita, a fala e a audição de 35 indivíduos, de ambos os sexos, com idades variando entre 6 e 24 anos, com sinais clínicos sugestivos de SVCF. O resultado foi: 42,9% dos avaliados apresentam alteração quanto ao aspecto sintático da linguagem oral, 45,7% dificuldades semânticas, 14,3%, alterações no aspecto pragmático e 77,1%, alterações no aspecto fonológico. Todos os sujeitos apresentam emprego adequado do vocabulário funcional. Entretanto, a estrutura frasal foi considerada insatisfatória em 68,5%, e a atividade dialógica mostrou-se bastante prejudicada. A linguagem escrita mostrou-se significativamente comprometida, visto que todos apresentam alterações, segundo os critérios de análise utilizados. Os resultados mostram, de forma global, presença de distúrbios de aprendizagem em 77,1% da amostra e distúrbios de leitura e escrita em 22,9%.

De Smedt et al. (2003) relatam que portadores da deleção 22q11.2, na idade escolar, tendem a apresentar aprendizagem típica e perfil neuropsicológico, caracterizado pela discrepância entre QI verbal e QI execução (em favor do QI verbal) e além disso, melhores escores para leitura (decodificação) e fala comparado com os escores para matemática. Por serem inexistentes pesquisas sistemáticas em pré-escolares e também habilidades escolares iniciais, que podem justificar essas dificuldades de aprendizagem, o propósito desse estudo foi investigar, mais sistematicamente, esses pré-escolares e estas habilidades iniciais com a inteligência normal (QI total igual ou maior que 70) nas pessoas com deleção 22q11.2, no último ano do jardim de infância e 1ª série do ensino fundamental. No grupo do jardim de infância, as qualidades meta lingüísticas e habilidades de cálculo foram examinadas. No grupo da 1ª série, as crianças foram testadas na leitura, fala e matemática.

Treze delas (idade média: 6a4m (DP=0,84); 9 meninos, 4 meninas) participaram dessa pesquisa. No presente trabalho, não houve diferenças quanto ao nível da inteligência e desempenho escolar entre meninos, meninas, e entre crianças com anomalias cardíacas ou grave insuficiência velofaríngea (IVF) e as sem essas alterações. A respeito do desempenho pré-escolar em geral, o perfil característico revelou resultados melhores e claros para conhecimento meta lingüístico em comparação às habilidades de cálculo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Considerando o conhecimento escolar inicial, as com deleção do 22q11.2, obtiveram desempenho médio esperado para a idade, apesar da inteligência mais rebaixada no geral. Entretanto, a análise individual das mesmas, considerando-se o domínio para habilidades de cálculo e matemática, demonstra grande variabilidade em algumas delas, nas idades inferiores, apresentando notáveis dificuldades de aprendizagem.

Goorhuis-Brouwer et al. (2003) descrevem alterações específicas de linguagem em crianças com SVCF atendidas na Clínica Universitária terciária de Groningen. Nos resultados, foram encontrados que, dos 250 pacientes com e fissura, 18 foram diagnosticados com SVCF. Quatro crianças são descritas e as seguintes intervenções realizadas: cirurgia cardíaca e plástica, em todas, no primeiro ano de vida. Posteriormente, as intervenções consistiam em melhora da audição, faringoplastia e terapia de fala. O principal achado é o desenvolvimento inadequado, não característico, da articulação e da linguagem expressiva em todas elas. O grupo é diferenciado da maioria em dois aspectos: QI normal não verbal e habilidades de linguagem abaixo da expectativa para os quatro em relação aos resultados de QI. Quatro dos 18 pacientes com SVCF (22%) responderam pouco à intervenção e desenvolvimento de linguagem de acordo com suas habilidades de aprendizagem (capacidade não-verbal de aprendizagem e compreensão verbal). Ressonância hipernasal persistente e problemas graves de articulação foram identificados nas quatro. Em duas delas, a expressão verbal também não estava de acordo com o perfil não-verbal: elas produzem apenas duas ou três palavras encadeadas, nas idades de 6.0 e 5.3 anos. As outras duas, com idade de 6.8 e 6.4 anos, produzem longas sentenças, mas ininteligíveis. Os autores concluem que as alterações de fala e linguagem das quatro crianças são caracterizadas por uma síndrome

deficitária de programação fonológica e verbal, e também pode ser descrita como alteração específica de linguagem em conjunto com a SVCF.

Estudos recentes têm descrito deficiência específica das habilidades aritméticas nesta população e o estudo de Barnea-Goraly et al. (2005), investiga a relação entre as anormalidades na substância branca com as habilidades aritméticas reduzidas. Dezenove indivíduos com SVCF, com idades de 7 a 19 anos, realizaram ressonância magnética por imagem. Um modelo linear de regressão foi usado para correlacionar valores fracionais anisotrópicos (FA) com escores das subescalas aritméticas, no WISC/WAIS, numa base de palavra-por-palavra ou expressão-por-expressão, após covariância para qualquer QI e efeitos de idade relativa. Ocorreram significância estatística positiva correlacionada entre os escores de aritmética, no WISC/WAIS, e valores (FA) na região de substância branca adjacente ao supramarginal esquerdo e giro angular, assim como ao longo do sulco intraparietal esquerdo. As aberrações estruturais, na substância branca no lobo parietal inferior, podem contribuir para a redução das habilidades aritméticas nesta síndrome.

Niklason et al. (2005) descevem as habilidades de atenção na SVCF por meio de testes neuropsicológicos e neuropsiquiátricos de compreensão. Nos achados encontra-se: dificuldades de aprendizado em 13 crianças, superioridade no QI de desempenho verbal e desordens de déficit de atenção e hiperatividade. A presença de tal déficit é claramente comprovado pelos escores no *Child Behavior Checklist* e no *Conner Questionnaire*. No teste de atenção *Becker*, o tempo da mesma é significativamente longo em dois subtestes (visual e auditivo), indicando que a habilidade de sustentar a atenção é criticamente afetada nesse grupo.

Majerus et al. (2006) tiveram como objetivo avaliar a memória verbal de curto prazo em oito crianças com SVCF, por meio de protocolo desenvolvido por eles, que consistiu de prova de pseudopalavras e seqüência de dígitos, dentre outras. Concluíram ser possível a capacidade de retenção de curto prazo, para itens de informação verbal, estar em nível apropriado. Entretanto, a informação de ordem serial, na memória de curto prazo, pode estar prejudicada mais especificamente.

Persson et al. (2006) realizaram estudo com 19 crianças de cinco a oito anos de idade com SVCF para avaliação das habilidades de linguagem. Seis apresentam espectro autístico, TDAH ou uma combinação de ambos. Três diferentes testes de linguagem foram utilizados, o *The Bus Story* (Teste para avaliar a narrativa e a linguagem), um teste articulatorio incluindo todos os fonemas suecos, da língua nativa da amostra, em diferentes posições, e o Teste de Vocabulário Receptivo *Peabody*. O perfil de linguagem delas é caracterizado por dificuldades no uso da linguagem e, especificamente, falta de habilidade para transmitir informações importantes em suas narrativas nos procedimentos de recontagem de história. O narrar apresenta baixa complexidade gramatical, analisada pelo número de orações subordinadas, porém com um pequeno número de erros gramaticais. A característica mais notável ao narrar é o uso predominante de frases curtas e simples por parte dos avaliados. O desenvolvimento fonético-fonológico foi normal na maioria dos casos, mas com atraso significativo.

Segundo Lajiness-O'Neil et al. (2006), crianças com SVCF apresentam tipicamente dificuldades matemáticas, freqüentemente atingindo o nível de distúrbio de aprendizagem. As investigações sugerem relativa eficácia na leitura e fala; entretanto, os estudos não se dirigem especificamente à compreensão de leitura, que frequentemente é uma área enfraquecida nos distúrbios de aprendizagem não-verbais. No presente estudo, o grupo com SVCF apresenta perfil de aprendizagem que revela debilidade na área de raciocínio matemático, consistente com pesquisas anteriores. E desempenho significativamente pior do que seus irmãos quanto à leitura oral e compreensão de leitura, como se espera no Distúrbio de Aprendizagem não-verbal.

Outro achado é o prejuízo motor perceptivo em comparação ao funcionamento motor fino e motor viso-espacial. A relativa preservação da fluência fonêmica e semântica, nomeação confrontacional e linguagem receptiva, nas crianças com SVCF, podem refletir a resolução dos seus déficits de linguagem em idades avançadas; entretanto, déficits de fala, assim como pobre articulação, são freqüentemente persistentes. A pesquisa corrente revela um padrão de desempenho de memória verbal melhor que não-verbal em infantes com SVCF, coerente com o perfil intelectual delas e com pesquisas anteriores. Entretanto, foi notável a tendência para maior dificuldade e

inflexibilidade na resolução de problemas não-verbais. Certamente, aspectos adicionais de funcionamento executivo, assim como memória de trabalho, velocidade de processamento e atenção seletiva precisam ser mais investigados. Mais especificamente, crianças com SVCF apresentam déficits motor-perceptivo e visoespacial, mas não no grau reportado na Síndrome de Williams, a qual uma disfunção profunda visoespacial é evidente.

Segundo Majerus et al. (2007) a memória de curto prazo verbal não tem sido ainda bem investigada na SVCF. Em seu estudo são avaliadas as habilidades de memória de curto prazo verbal em um grupo de 11 crianças e adultos com SVCF e 2 grupos controles. O grupo com SVCF apresentou baixo desempenho nos testes de ordem serial de memória de curto prazo comparados com os dois controles. Relativo ao teste verbal os itens de curto prazo estavam preservados.

Devido aos achados consistentes em relação às dificuldades nas habilidades matemáticas nesta população, é importante saber quais prejuízos cognitivos delimitam esse aprendizado. Para isso, são examinadas várias habilidades matemáticas, memória de trabalho, teste de nomeação rápida e processamento de fala em 25 crianças com SCVF e 25 controles. As com SVCF apresentam reduzida habilidade de resolução de problemas de adição e subtração, e pior desempenho nos problemas que envolvem raciocínio lógico e matemático. Não houve diferença entre os grupos nas medidas cognitivas, exceto que os infantes com SVCF apresentam desempenho melhor que os controles nas tarefas envolvendo a alça fonológica. Os autores concluem que as competências cognitivas não podem suprir as dificuldades nas habilidades matemáticas dos sujeitos com SVCF (De Smedt et al.2008).

A eficiência do aprendizado depende de fatores como linguagem, motivação, atenção, memória e experiência prévia. As dificuldades atencionais e seqüenciais, observadas em testes de atenção, nas modalidades visuais e auditivas, principalmente relacionadas à codificação que requerem manipulação mental de símbolos e alerta de atenção, são sinais característicos de transtornos de aprendizagem (TA), principalmente a de leitura. Souza et al. (2008) avaliaram a habilidade de atenção visual em crianças de ambos os gêneros, com idades de 8 a 11 anos, sendo 8 com TA e 6 com SVCF. A atenção visual foi avaliada por meio do teste de cancelamento de Letras e do

subteste Código, da escala WISC-III. Como resultados: para os dois grupos estudados, há o predomínio do sexo masculino, 4 (67%) para o grupo VCF; e 6 (75%) para o TA 6 (75%). A distribuição de idades dos pacientes apresentou uma média de 10 anos para o grupo VCF, idade mínima de 8 anos e 5 meses, e de 11 anos para o com TA, idade mínima de 10 anos. No teste de Cancelamento de letras ocorre predomínio de escores rebaixados para as duas amostras estudadas, no VCF 5 (83%) dos sujeitos apresentam escores indicativos de alterações de atenção, e no grupo TA, 5 (63%) da amostra apresenta alterações. No Teste de Códigos, observa-se prevalência para ambos os grupos para escores normais, sendo que 4 (67%) sujeitos do VCF apresentam escores dentro dos padrões de normalidade e no TA, 7 (87%). São observadas alterações significativas no teste de Cancelamento de Letras que envolve a seleção e sustentação visual na procura da letra-alvo enquanto o desempenho é satisfatório no teste de Códigos, que envolve atenção e velocidade do aprendizado da associação número-símbolo, fato indicador da atenção envolver diferentes mecanismos conforme seus componentes. Em virtude disso, os processos atencionais têm sido apontados como componentes essenciais para os cognitivos e/ou de aprendizagem, devendo ser avaliados em todas as modalidades e subcomponentes. (Souza et al., 2008).

2.2 PAPÉIS DA ATENÇÃO E MEMÓRIA NA LINGUAGEM E APRENDIZAGEM

2.2.1 Atenção

A atenção pode ser definida como um mecanismo central de controle do processamento de informação, que atua de acordo com os objetivos do organismo, ativando e inibindo processos (Colmenero, Catena e Fuentes, 2001 Helene e Xavier, 2003). Nessa estrutura, o sistema nervoso é capaz de manter um contato seletivo com as informações que chegam através dos órgãos sensoriais, garantindo uma interação eficaz com o meio (Brandão in Lima, 2005) e mostrando-se indispensável, dentre outras atividades, à linguagem, à

aprendizagem e à memória (Ladewig, 2000; Oliveira, 2003; Nahas e Xavier, 2004).

A função deste processo é a redução de interferência dos estímulos de forma a promover respostas mais rápidas a estímulos ambientais, potencialmente importantes (Pessoa et al., 2003).

A partir da década de 80, principalmente, testes comportamentais foram desenvolvidos para avaliar diferentes componentes da atenção e investigar os circuitos nervosos relacionados a esses processos (Nahas e Xavier, 2004); nesta fase das pesquisas, a atenção passa a ser dividida de acordo com a forma que é operacionalizada: 1) a seletiva corresponde à capacidade do indivíduo de privilegiar determinado estímulo dentre vários; 2) a sustentada refere-se à capacidade do indivíduo de manter-se focado em determinado estímulo; 3) a alternada é a habilidade do indivíduo de desengajar-se de um foco atencional e engajar-se em outro; e, 4) a dividida corresponde à utilização da atenção na realização de duas tarefas, simultaneamente (Lima, 2005).

Giard (2000), em um trabalho sobre os modelos neuropsicológicos dos mecanismos da Atenção Auditiva Seletiva (AAS) em humanos, citou que alguns estudos confirmam que a mesma possui fases ocorrendo no córtex auditivo, com específicas alterações de função no córtex central e fases periféricas. As mudanças de função nas fases periféricas podem ser demonstradas por avaliação de Emissões Otoacústicas de indivíduos durante o processo de AAS, mostrando, assim, que o sistema coclear eferente fornece arquitetura funcional para o controle do processamento sensorial periférico. Segundo este mesmo autor, outras pesquisas referem que o mecanismo de AAS seria controlado por mecanismo semelhante ao da atenção visual.

Na AAS, um ou mais estímulos produzem as informações relevantes, como em tarefas com mensagens competitivas, em que o indivíduo é solicitado a ouvir uma informação e ignorar as demais, ou seja, deverá recuperar somente uma das informações. A mesma pode ser utilizada também em tarefas de escuta dicótica e em etapa de integração binaural, quando ambos os estímulos deverão ser recuperados pelo sujeito. A AAS capacita a pessoa a monitorar um determinado estímulo auditivo significativo, mesmo quando a atenção primária deve-se a outra modalidade sensorial (Garcia, Pereira e Fukuda, 2007).

Quanto às áreas neuroanatômicas responsáveis pela atenção, como regra, as estruturas mais importantes, mediando à difusão da mesma, são o tálamo e os hemisférios cerebrais. A extensa ligação entre os dois promove o substrato essencial para o fenômeno da difusão da atenção. As tarefas, os deveres, a força de substância branca conectam o tálamo ao córtex cerebral. Os lóbulos frontais são responsáveis por funções superiores, mais particularmente aquelas que se referem às funções executivas, mas também possuem uma relação especial com a atenção sustentada (Filley, 2002). O autor aponta a existência de duas redes maiores de distribuição neural que fazem a mediação de aspectos complementares da atenção: uma consiste num sistema difuso que distribui globalmente e que é servido por uma ampla rede de estruturas talâmicas e bi-hemisféricas, entre as quais os lobos frontais ocupam um lugar preponderante. A outra, por sua vez, consiste num sistema mais focal, que canaliza a atenção para aspectos mais salientes da experiência espacial e é mais lateralizado nas regiões frontais e parietais do hemisfério direito. Ambas as redes compreendem estruturas corticais e subcorticais de matéria cinzenta e ligam-se, além do mais às áreas de substância branca que integram estas regiões em grupos funcionais.

Pesquisas vêm apontando a participação do cerebelo como um intensificador da resposta neural, coordenando a direção da AAS e, como consequência, auxiliando a execução de comandos gerados no córtex para a estimulação e inibição de diferentes fontes de informação (Akshoomoff, et al., 1994; Marien et al., 2001). Pacientes com lesão do cerebelo, submetidos a testes para a avaliação da Atenção Auditiva (AA), apresentam debilidade na mudança súbita de AA entre um estímulo auditivo e visual, sugerindo que o cerebelo pode, de alguma forma, afetar o controle voluntário de uma específica operação cognitiva, contribuindo na rápida e precisa mudança de AA, sem a participação da função de controle motor do cerebelo (Akshoomoff, et al., 1994; Müller, Courchesne, e Allen, 1998; Sens e Almeida, 2007)

É importante salientar que essa via auditiva, que passa pelo cerebelo não é única, pois existem outras vias paralelas que não passam por ele, tais como as que vão do núcleo coclear para o colículo inferior. O cerebelo age como modulador de diversos tipos de sensibilidade no processo da cognição e nele ocorre uma integração envolvendo os estímulos auditivos e visuais. Na

literatura, há evidências quanto ao mesmo participar das seguintes funções cognitivas relacionadas à audição: geração verbal, AA, memória auditiva, raciocínio abstrato, temporização, solução de problemas, processamento da linguagem, operações lingüísticas, discriminação e informação sensorial. A atividade auditiva do cerebelo contribui para a formação dos potenciais de média latência em animais e exerce influência sobre a atividade das vias eferentes auditivas periféricas, o que poderá ser objeto de pesquisa para aplicação prática no homem (Sens e Almeida, 2007).

2.2.2 Memória

Miller, Galanter e Pribam foram os primeiros a utilizar, em 1960, o termo “Memória de Trabalho (MT)” (working memory), considerando o lobo frontal como responsável pela “MT”; nela os planos podem ser retidos, temporariamente, quando estão sendo formados, transformados ou executados. O termo MT passou a ser utilizado por Baddeley e Hitch, a partir de 1974, para descrever o sistema de Memória de Curto Prazo (MCP), que, essencialmente, caracteriza-se por ser um sistema de capacidade limitada, encarregado de armazenar, brevemente, as informações de um código fonético. Para os autores, a MT tem importante papel enquanto subsídio para diversas atividades cognitivas diárias como, por exemplo, o raciocínio, a compreensão de linguagem, o aprendizado em longo prazo e a aritmética mental. No entanto, existem evidências de que o nível de contribuição da MT não é uniforme, e sim que varia de acordo com o aspecto do processamento de linguagem considerado, parecendo ser mais fundamental à compreensão do que à produção de linguagem (Richardson, 1996).

A Memória de Trabalho Fonológica (MTF) possui dois componentes: o Armazenamento Fonológico (AF), responsável por transformar o material verbal em código fonológico (deteriora-se com o tempo) e o Processo de Ensaio (PE), que refresca as representações deterioradas no AF, mantendo-as na memória (Baddeley, 1986)

Os estudos de Oberauer et al. (2000) indicam que: a) as funções de processamento e armazenamento de informações são inseparáveis das de coordenação; b) as de supervisão estão relacionadas com a velocidade de processamento; c) as tarefas visoespaciais são claramente distintas das verbais e das numéricas.

A MTF tem como atividade principal o armazenamento ou retenção de padrões sonoros (material verbal) não familiares até o momento em que um registro de memória, mais permanente, seja construído; além disso, secundariamente, retém seqüências de palavras familiares (Gonçalves, 2002).

O AF funciona como uma janela mnemônica na qual as seqüências de entradas de palavras são mantidas em ordem serial, enquanto os itens seqüenciais são processados e interpretados. O PE articulatório funciona, em essência, refrescando e mantendo o material lingüístico (ML) no armazenamento antes que ele se deteriore completamente ou, ainda, mediando a entrada do material visual no AF. O processamento depende do meio pelo qual o estímulo é detectado. Quando o ML é percebido pela audição, ele entrará diretamente no AF, necessitando do PE apenas para mantê-lo íntegro, evitando que o nível de deterioração apague seu registro na memória. A introdução e sustentação da representação do *input* (auditivo ou visual) em traços de MCP, no AF, envolvem a ativação temporária de uma estrutura ou rede que reflete a influência (embora não dominante) de um sistema de memória de longo prazo (MLP). Essa ativação tem vida curta, mas é capaz de influenciar as representações na memória de longo prazo. (Gonçalves, 2002).

A MTF desenvolve-se precocemente na infância, vinculando-se ao desenvolvimento da linguagem e é constatada, no cotidiano, pelas produções fonológicas atreladas ao léxico da criança que aumentam em extensão e em complexidade. Equivalente a isso, a criança pode relatar o que vê e repetir o que ouve e tal fato mostra como a MTF atua sobre o restante da linguagem, a compreensão, o desenvolvimento do léxico e o discurso, etc. (Scheuer, 2004).

Segundo Linassi et. al (2005), a MTF é responsável pelo material fonológico e produção da fala espontânea, representando mentalmente as características fonológicas da linguagem.

2.2.3 Avaliação da Atenção e Memória

Keith (1994) teve como objetivo desenvolver um teste para avaliar a Atenção Sustentada (AS) e a vigilância. O autor padronizou o ACPT (*Auditory Continuous Performance Test*) e comparou os resultados de crianças com TDAH com os das normais e as últimas tiveram menor declínio na atenção à tarefa de vigilância, quando comparadas às com TDAH. Como conclusão, o autor relata que a inclusão do teste ACPT, na bateria de testes auditivos centrais, é útil nessa diferenciação.

Ortiz (1995) analisou a AAS em tarefa de escuta dicótica (ED), etapas de atenção livre (AL) e atenção direcionada (AD), para estímulos verbais e não-verbais, em 80 adultos destros. Não houve diferenças entre os gêneros e houve predominância de vantagem para a orelha direita em ambos os testes.

Hugdahl et al. (2000) avaliaram o efeito da atenção na ativação cerebral em situação de ED, por meio do PET (tomografia por emissão de positron). O indivíduo deveria pressionar um botão, indicando o lado que ouviu o estímulo-alvo (etapa de atenção dividida) e, na etapa de AD, ele deveria pressionar o botão assim que ouvisse o estímulo-alvo a orelha pré-determinada. Foram observadas reduções nas ativações do córtex auditivo primário durante a etapa dirigida, quando comparada à etapa de AD. Como conclusão, os autores referiram que esses achados podem ser interpretados como efeito facilitador da atenção no processamento da audição.

O Teste de Atenção Auditiva FC2, atualmente denominado THASS (Teste de Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada), é um método de informação objetivo para descrever o comportamento de AA em crianças, podendo fornecer informações que determinam se o problema de atenção existente é um fator que contribui para o problema de aprendizagem ou não. É utilizado para avaliar a AA, verificando a habilidade da criança em escutar estímulos auditivos, durante um período de tempo prolongado, e responder somente para um estímulo específico. É uma tarefa de vigilância auditiva para medir a atenção infantil, indicada pelas respostas corretas para as pistas lingüísticas específicas, e para medir a atenção e concentração na tarefa por período de tempo prolongado. O teste foi desenvolvido e aplicado em 280

sujeitos, entre seis e 11 anos de idade, por Feniman (2004), observou que: 1) as menores demonstravam maior número de erros e desatenção e de impulsividade do que as de maior idade, evidenciando que os escores do teste são altamente correlacionados com a idade do indivíduo; e 2) a habilidade para sustentar a atenção deteriorou com o tempo da tarefa para todo o grupo amostrado. Concluiu que o THAAS é altamente sugestivo de problemas de AA.

É possível compreender as competências, capacidades e habilidades em lidar com sons, observando-se os comportamentos reativos de crianças e adultos de diferentes faixas etárias em diversas tarefas, tal como aquelas que se sobrepõem no tempo e são apresentadas para ambas as orelhas (tarefa de escuta dicótica). Entre os mecanismos fisiológicos auditivos de reconhecimento dos sons verbais em escuta dicótica— habilidade auditiva de figura-fundo para sons verbais em processo de AS— podem ser observados os comportamentos reativos ao Teste Dicótico de Dígitos (TDD), etapa de atenção direcionada à direita e à esquerda (Pereira, 2004).

As habilidades de MTF normalmente são avaliadas por meio de dois índices: o *memory span (word span/digit span)* e a repetição de pseudopalavras (Gonçalves, 2002).

O valor do *memory span* dependerá da taxa de ensaio usada pelo indivíduo sob teste, sendo aproximadamente equivalente ao número de itens possíveis de serem ditos em 1,5-2 segundos, após os quais ocorre o enfraquecimento dos traços de memória no armazenamento fonológico. Pensa-se, no entanto, que os testes de repetição de pseudopalavras solicitem mais confiavelmente a MT, devido ao fato do *input* ser desconhecido e, conseqüentemente, não sujeito às influências lexicais ou ao uso de estratégias mnemônicas, que possibilitam o mascaramento das reais condições do sistema (Baddeley, 1986).

A repetição de pseudopalavras mede a precisão com a qual o indivíduo repete formas faladas não familiares (ausência de suporte lexical). Nesse caso, a pessoa terá de valer-se, exatamente, da representação da pseudopalavra na MTF como suporte para sua repetição, ou seja, ela não terá auxílio de representações lexicais, só das que estão na MTF (Baddeley, Gathercole, e Papagno, 1998; Gonçalves, 2002). Esses testes, em conjunto com os de linguagem, podem ajudar a identificar sujeitos com dificuldades de

aprendizagem e, assim, a intervenção teria maior sucesso quando realizada a abordagem envolvendo esses dois componentes (linguagem e memória) (Montgomery, 2003).

Para a avaliação da MTF, Gathercole et al. (1994) desenvolveram um teste "*Children of Nonword Repetition Test*" (CNRep) que foi adaptado e validado no Brasil por Santos e Bueno (2003) com o nome de "*Brazilian Children's Test of Pseudowords Repetition*" (BCPR). O mesmo consiste de 40 pseudopalavras apresentadas oralmente pelo avaliador, em seguida, são repetidas pelo sujeito, uma de cada vez, e divididas de acordo com o número de sílabas.

3 Justificativa

3 JUSTIFICATIVA

Observa-se, portanto, que a tendência atual no âmbito científico é o estudo focado sobre os processos atencionais e os de MTF que sustentam o processo de aquisição do desenvolvimento da linguagem e aprendizagem.

Na bibliografia específica sobre atenção, poucas são as referências à literatura sobre memória. Entretanto, vem aumentando o número de evidências em favor da noção da Central Executiva (CE) poder ser fracionada em processos executivos distintos e diversos fenômenos atencionais parecerem ser manifestações diretas do funcionamento dos sistemas de memória (Helene e Xavier, 2003). Estudos englobando ambas as funções são, portanto, relevantes para a elucidação desta relação.

Como a literatura pesquisada evidencia, a maioria das pesquisas sobre a SVCF é descritiva e muitas delas enfatizam as alterações de linguagem e aprendizagem, que podem acometer esta população, em nível de complexidade que requer abordagem interdisciplinar.

Neste âmbito, o papel do fonoaudiólogo é de suma importância, à medida que lhe compete a análise detalhada do processamento de informações garantindo, por conseguinte, o delineamento de estratégias terapêuticas mais eficientes. Nesta linha de pesquisa, poucos investigaram a memória e a atenção de crianças com essa síndrome e, como relatadas anteriormente, as duas são de fundamental importância para a aprendizagem dos indivíduos, sobretudo a memória de trabalho. Portanto, esse estudo tem como objetivo a avaliação da atenção e da MTF em crianças com SVCF.

4 Proposição

4 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo é caracterizar as habilidades de AA e de MTF em crianças com a SVCF.

5 Material e Método

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 PARTICIPANTES

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo, campus Bauru-SP, sob o número: 055/2007-SVAPEPE-CEP.

Os pais ou responsáveis pelas crianças, selecionadas para participar do presente estudo, foram convidados para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A), que seguiu as recomendações da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde, elaborado segundo fins específicos desta pesquisa.

5.1.1 Seleção e Caracterização da Casuística

Neste estudo, foi selecionado um grupo de 25 sujeitos, cuja faixa etária variou entre 7 anos e 11 anos e 11 meses, de ambos os gêneros, regularmente matriculadas no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP) de Bauru com diagnóstico clínico de SVCF.

Os critérios de elegibilidade para a formação do grupo amostral foram os seguintes:

- Apresentar diagnóstico clínico de SVCF realizado pelo setor de Genética do HRAC.
- Ausência de deficiência intelectual avaliada por meio do Teste de Matrizes Progressivas de Raven - Escala Especial (Angelinni, 1987).
- Não apresentar perda auditiva assimétrica.
- Não apresentar perda auditiva neurossensorial.
- Não apresentar perda auditiva, maior do que 60dB, bilateralmente.

- Não apresentar infecções de orelha média.
- Estar sem medicação na presença de TDAH.
- Faixa etária: amostra restrita ao público alvo da normatização dos testes.

5.2 METODOLOGIA

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as crianças foram encaminhadas para as avaliações específicas, abaixo descritas:

- AVALIAÇÃO GENÉTICA E NEUROLÓGICA

Na amostra selecionada, com sinais clínicos de SVCF, foi realizada a coleta de 5 ml de sangue destinado ao exame citogenético molecular a fim de detectar a microdeleção do cromossomo 22q11.2. Os materiais coletados de dois indivíduos foram encaminhados para o Serviço de Aconselhamento Genético do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu, que realiza o exame citogenético molecular pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), utilizando a sonda da Cytocell para a região de DiGeorge/SVCF (22q11.2); o material do restante da amostra foi enviado para o centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, que realiza o exame pela técnica DNA de MPLA, utilizando o kit P064B (MRC- Holland) para a região de DiGeorge/SVCF (22q11.2).

A proposta inicial do projeto contemplava a avaliação de imagenologia por meio da Ressonância Magnética de Encéfalo. Entretanto, por razões operacionais, foi realizado apenas em um paciente da amostra cujo resultado indicou ausência de alterações (Sujeito 5).

- AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

1) *Inteligência:*

Foi utilizado o Teste de Matrizes Progressivas de Raven- Escala Especial (Angelinni, 1987), padronizado para crianças brasileiras de cinco a 11 anos de idade. Trata-se de um instrumento de medida do fator *g*, que avalia a chamada inteligência fluida referente às operações mentais de raciocínio em situações novas, minimamente dependentes, de conhecimento adquirido.

Tal avaliação constituiu-se como critério de elegibilidade das crianças do grupo amostral, que foi a ausência de deficiência intelectual, isto é, valor de percentil (P) igual ou maior que 6 (P 6).

2) *Memória:*

A memória auditiva foi avaliada por meio do subteste Dígitos, nas ordens direta e inversa, da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças-III (Wechsler, 2002); também considerado um dos índices para a avaliação da MTF.

- AVALIAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA

1) *Avaliação da Função Auditiva:*

Os testes empregados, descritos abaixo, visaram à identificação de alterações auditivas:

- a) Audiometria Tonal Liminar, para identificação da acuidade por meio da obtenção dos limiares tonais por especificidade de orelha e frequência;
- b) Logaudiometria, composta pelo teste Limiar de Reconhecimento da Fala - SRT
- c) Timpanometria, medidas de complascência

2) *Avaliação do Processamento Auditivo e Atenção Auditiva:*

Teste dicótico com sons não verbais competitivos. São utilizados, como estímulos, três sons ambientais: barulho de trovão, de sino de igreja, de uma porta batendo e três sons onomatopéicos: gato miando, cachorro latindo e

galo cacarejando, que devem ser identificados através da indicação das figuras que representam. Estes sons foram combinados entre si e sincronizados no tempo a fim de formar doze pares. Há três etapas de atenção: a livre, escuta direcionada para a direita e escuta direcionada para a esquerda.

Teste Dicótico de Dígitos proposto por SANTOS (1998). É constituído por 20 pares de dígitos, sendo que estes representam dissílabos na língua portuguesa. Avalia a habilidade para agrupar componentes do sinal acústico em figura fundo, identificá-los e a comunicação inter-hemisférica no corpo caloso. Há três etapas de atenção: livre, escuta direcionada para a direita e para a esquerda.

Teste de Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada (THAAS) (Feniman 2004). É constituído por 600 palavras monossilábicas, apresentadas a criança, a qual deverá levantar a mão apenas para uma palavra alvo. Avalia a habilidade de atenção sustentada e vigilância auditiva.

3) *Avaliação Fonético-Fonológica:*

Teste ABFW- Fonologia do AFBW (Andrade et al., 2000), o avaliador mostra ao paciente uma figura por vez e este tem que nomeá-la. Trata-se de um teste de avaliação fonologia dos indivíduos, bem como identificação dos possíveis processos de simplificação fonológica.

4) *Memória Operacional Fonológica:*

Teste de Repetição de Pseudopalavras para Crianças Brasileiras (BCPR); é composto por 40 pseudopalavras, divididas em quatro grupos de dez pseudopalavras cada, de acordo com o número de sílabas (2,3,4 ou 5). Solicita-se que a criança repita a pseudopalavra da maneira como é dita pela avaliadora, dizendo que ficará sem ver seu rosto para impedir a ocorrência de pistas orofaciais. Para cada acerto, é atribuído um ponto e os erros são classificados como substituição (quando um fonema for colocado no lugar e outro que consta da pseudopalavra), exclusão (a repetição é realizada sem algum fonema), inserção (um outro fonema é dito, além daqueles que foram ditos), transposição (ocorre uma troca entre os fonemas dentro da pseudopalavra), lexicalização (é dita uma palavra real) ou misto.

Nessa prova, a tentativa de repetição é considerada correta, se a criança consegue repetir o item exatamente como é apresentado ou quando substituir algum fonema ou sílaba nas palavras que, normalmente, substitui na fala espontânea, no caso de crianças com alterações fonético-fonológicas, conforme avaliado pela prova de Fonologia do Teste ABFW.

PROCEDIMENTOS:

Primeiramente, foi solicitado ao Setor de Genética do HRAC a lista de pacientes com diagnóstico clínico de SVCF, então, foram selecionados os que apresentavam faixa etária compatível com as exigidas pelas normatizações dos testes. Dos 160 da lista, 25 crianças estavam dentro da faixa etária estabelecida para os procedimentos selecionados.

Foi estabelecida a listagem contendo, os nomes e informações de registros dos 25 e entregue à responsável pelo setor de agendamento do Hospital. O estudo em questão deveria ser conciliado com a agenda do paciente e com outros atendimentos do hospital. Desta forma, houve um só período para realização da avaliação, manhã ou tarde, de acordo com a disponibilidade do mesmo. Em virtude disso, o planejamento foi realizado de maneira a contemplar todas essas exigências.

Os sujeitos foram, então, encaminhados para o setor de Fonogenética do HRAC e seus responsáveis convidados a participarem da pesquisa mediante leitura do termo de consentimento e explicações dadas pelos responsáveis pela pesquisa. Assinado o termo, realizou-se a entrevista de anamnese com os responsáveis e, na seqüência, a criança era encaminhada para avaliação cognitiva, realizada na Clínica de Fonoaudiologia, a fim de preencher os critérios de inclusão de amostra. Os indivíduos que não apresentavam rebaixamento intelectual eram encaminhados novamente ao setor de Fonogenética para a avaliação audiológica periférica, a fim de ser descartada a presença de perda auditiva unilateral ou perda auditiva simétrica maior que 60 dB. Após o exame de audição, foram realizados os testes de atenção e o BCPR por último; só então, o paciente era encaminhado para a coleta de sangue realizada por um biólogo do hospital.

Das 25 crianças convocadas, 7 foram excluídas da amostra, sendo 6 delas por não se enquadrarem nos critérios de seleção, ou seja, 4 apresentam perda

auditiva assimétrica e 2 apresentam rebaixamento intelectual e, posteriormente, um outro paciente, que não apresenta a deleção, no exame molecular, foi excluído da amostra a fim de garantir a homogeneidade da mesma. Nove pacientes faltaram na data agendada, 6 foram atendidos e passaram por todos os critérios de seleção, realizando todos os testes previstos.

5.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos serão apresentados em tabelas, na forma de escores comparados com a padronização das respectivas provas e testes, para caracterizar o nível de desempenho das crianças.

6 Resultados

6 RESULTADOS

As Tabelas 1, 2 e 3 mostram a distribuição da amostra quanto à idade, ao sexo, à porcentagem, à média e ao desvio padrão para o grupo estudado.

Tabela 1 – Distribuição da amostra quanto à idade e ao sexo

Número do Sujeito	Idade	Sexo
1	9a2m	M
2	9a4m	M
3	10a1m	M
4	10a3m	F
5	11a7m	M
6	10a2m	F

Legenda: M (sexo masculino), F (sexo feminino)

Tabela 2 – Distribuição do gênero

Grupo	Sexo		Total	(%)		
	feminino	(%)			masculino	(%)
SVCF	2	(33)	4	(67)	6	(100)

Tabela 3 – Distribuição da idade

Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
VCF	10,3	1,0	10,1	9,2	11,7

A faixa etária variou de 9 anos e 2 meses a 10 anos e 7 meses, sendo a média de 10 anos. Quanto ao gênero, houve o predomínio do sexo masculino, sendo 4 (67%) do sexo masculino e 2 (33%) do sexo feminino.

Na Tabela 4, observa-se a descrição da ocorrência de otite no grupo amostral, a idade de início das primeiras palavras e queixas em relação ao

aprendizado escolar, conforme relatado pelos pais e/ou responsáveis durante a anamnese.

Tabela 4 – Histórico de otite, Atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem e Queixas Escolares

Número do Sujeito	Histórico de Otite	Atraso de Igg	Queixas Escolares
1	Não	Sim	Sim
2	Sim	Sim	Não
3	Não	Sim	Sim
4	Não	Sim	Sim
5	Sim	Sim	Sim
6	Não	Não	Sim

A tabela 5 indica a distribuição da amostra concernente ao histórico de ocorrência de otite na infância; dos 6 pacientes estudados, 2 (33%) apresentaram, segundo os pais, pelo menos 1 episódio de otite, e 4 (67%) não apresentaram nenhum episódio de otite; pode-se, então, observar uma prevalência de não ocorrência de otites na amostra estudada, porém a mesma não foi significativa.

Tabela 5 – Histórico de otite

Grupo	Histórico de Otite				Total	(%)
	presente	(%)	ausente	(%)		
SVCF	2	(33)	4	(67)	6	(100)

Tabela 6 – Histórico de atraso na aquisição e desenvolvimento de Igg

Grupo	Histórico de Atraso de Igg				Total	(%)
	presente	(%)	ausente	(%)		
SVCF	5	(83)	1	(17)	6	(100)

Na tabela 6, temos a distribuição da amostra quanto ao histórico de aquisição e desenvolvimento de linguagem. Podemos observar que a maior parte da amostra, 5 (83%) dos pais entrevistados, relatou que os filhos apresentaram atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem, sendo a média de idade para o emissão das primeiras palavras de 2 anos. Apenas 1 (17%) sujeito da amostra não apresenta histórico de atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem, segundo os pais.

Tabela 7 – Queixas Escolares

Grupo	Histórico de Atraso de lgg				Total	(%)
	presente	(%)	ausente	(%)		
SVCF	5	(83)	1	(17)	6	(100)

Na tabela 7, temos a distribuição da amostra quanto a queixas escolares relatadas pelos pais e/ou responsáveis durante a anamnese; dos 6 sujeitos, 5 (83%) apresentam queixas de aprendizado escolar e apenas 1(17%), o sujeito 2, não apresenta queixas em relação ao aprendizado.

Tabela 8 – resultados FISH e DNA

Número do Sujeito	FISH	DNA
1	Microdeleção	
2		Microdel 3 Mb
3		Microdel 3 Mb
4		Microdel 3 Mb
5.	Microdeleção	
6.		Microdel 3 Mb

Na Tabela 8, temos os resultados dos testes genéticos FISH e DNA realizados na amostra. Dois pacientes submeteram-se a Técnica FISH onde foi constada a microdeleção e, os outros 4, o exame de DNA onde, também, foi confirmado o diagnóstico genético da síndrome.

O desempenho das crianças no teste de inteligência Raven encontra-se nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 – Teste de Inteligência Raven

Número do Sujeito	Percentil	Classificação
1	35	Médio
2	55	Médio
3	55	Médio
4	25	Médio
5.	25	Médio
6	15	Abaixo

Legenda : Raven/Percentil: P < 5: intelectualmente deficiente;
 P 6- 24: definitivamente abaixo da média intelectualmente;
 P 25-75: intelectualmente médio;
 P 76-90: acima da média;
 P 95 ou mais: intelectualmente superior

Tabela 10 – Resultados do Teste Raven

Grupo	Raven						Total	(%)
	AB	(%)	M	(%)	AM	(%)		
SVCF	1	(17)	5	(83)		()	6	(100)

Legenda: AB (abaixo da média intelectualmente); M (intelectualmente médio); AM (acima da média intelectualmente).

Observa-se a prevalência do grupo na categoria intelectualmente média; 5 (83%) indivíduos estão nessa categoria e 1 (17%) abaixo da média intelectualmente.

As Tabelas 11 e 12 mostram o desempenho dos indivíduos no Teste da Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada (THAAS).

Tabela 11 – Desempenho no Teste THAAS

Número do Sujeito	Total de Erros	Desat.	Impuls.	Dec. Vig.	1ª Apres	Última Apres
1	48 (35)	33	15	2	16	14
2	7 (55)	0	7	0	20	20
3	38 (55)	28	10	1	17	16
4	12 (25)	0	12	0	20	20
5	39 (25)	23	16	1	17	16
6	10 (15)	9	1	3	19	16

Legenda: Desat. (Desatenção), Impuls (Impulsividade), Dec.Vig. (Decréscimo de Vigilância); 1ª Apres (Respostas corretas na primeira apresentação); Última Apres. (Respostas corretas na última apresentação).

Normalidade:

Sexo masculino: 11a -11a11m: até 9 pontos de desatenção e 2 de impulsividade
 10a–10a11m: até 9,4 pontos de desatenção e 4 de impulsividade
 9a-9a11m: até 12,6 pontos de desatenção e 3,6 de impulsividade
 Sexo Feminino: 11a -11a11m: até 7,5 pontos de desatenção e 2 de impulsividade
 10a–10a11m: até 10,1 de desatenção e 4 de impulsividade
 9a-a911m: até 11,8 de desatenção e 5,1 de impulsividade

Tabela 12 – Desempenho do Teste de Habilidade de Atenção Auditiva Sustentada (THAAS)

Grupo	THAAS				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	3	(50)	3	(50)	7	(100)

A Tabela 12 aponta que 3 (50%) das crianças apresentam alteração no que se refere à habilidade de sustentar a atenção, enquanto as outras 3 (50%) apresentam desempenho compatível com a normalidade.

Na Tabela 13, o desempenho do grupo amostral, no Teste Dicótico não verbal, é fornecido pelos resultados obtidos nas orelhas direita e esquerda.

Tabela 13 – Desempenho do Teste Dicótico Não-Verbal

Número do Sujeito	Atenção Livre		Atenção D		Atenção E	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	12	9	18	2	23	0
2	18	6	24	0	1	23
3	14	5	7	16	4	18
4	13	10	15	7	12	7
5	12	12	7	13	8	16
6	11	6	16	4	3	17

Normalidade:

Sem atenção: 12 acertos em cada orelha, diferença igual a 2 entre as orelhas.

Atenção D e Atenção E: 23 acertos em cada orelha e 1 erro nas orelhas.

Na tabela 14, observamos o desempenho dos sujeitos em tarefa dicótica sem direcionamento da atenção; 4 (67%) dos sujeitos apresentam alteração nessa habilidade enquanto que 2 (33%) apresentam escores dentro dos padrões de normalidade.

Tabela 14 – Teste Dicótico não-verbal sem direcionamento da atenção

Grupo	DNVSA				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	2	(33)	4	(67)	6	(100)

Legenda: DNVSA (dicótico não-verbal sem atenção direcionada)

Na Tabela 15, é descrito o desempenho da amostra no teste Dicótico não-verbal com atenção direcionada à orelha direita; nessa tarefa, os sujeitos têm um desempenho pior. Das 6 crianças, 5 (83%) apresentam escores abaixo dos padrões de normalidade e apenas 1 (17%) dentro da normalidade do teste.

Tabela 15 – Teste Dicótico não-verbal com atenção direcionado à orelha direita

Grupo	DNVAD				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	1	(17)	5	(83)	6	(100)

Legenda: DNVA (dicótico não-verbal com atenção à direita)

A Tabela 16 mostra o desempenho do Teste Dicótico não-verbal com atenção direcionada à orelha esquerda e podemos observar o desempenho igual ao teste sem direcionamento da atenção; 4 (67%) dos indivíduos apresentam desempenho alterado e 2(33%) dentro dos padrões de normalidade; porém, não são os mesmos sujeitos que apresentam normalidades nas duas habilidades. Na atenção livre, os sujeitos 4 e 5 apresentam desempenho dentro dos padrões de normalidade e na atenção direcionada à orelha esquerda são os 1 e 2.

Tabela 16 – Teste Dicótico não-verbal com atenção direcionada à orelha esquerda

Grupo	DNVAE				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	2	(33)	4	(67)	6	(100)

Legenda: DNVE (dicótico não-verbal com atenção à esquerda)

Nas tabelas 17 e 18, descreve-se os resultados do teste Dicótico de Dígitos, na etapa de Integração Biaural, onde verifica-se que 5 (83%) crianças apresentam desempenho abaixo dos padrões de normalidade e apenas 1(17%) conseguiu pontuação dentro dos padrões de normalidade.

Tabela 17 – Desempenho dos sujeitos no teste Dicótico de Dígitos Integração Biaural

Número do sujeito	Integração Biaural	
	OD	OE (% acertos)
1	73,75	58,75
2	98,75	96,25
3	81,25	70
4	91,25	97,5
5	91,25	77,5
6.	93,75	98,75

Normalidade:

A partir de 9 anos, 95% de acerto na Integração Biaural.

Tabela 18 – Teste Desempenho da amostra no teste Dicótico de Dígitos (Integração Biaural)

Grupo	Integração Biaural				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	1	(17)	5	(83)	6	(100)

Os resultados, no teste de memória para *span* de Dígitos encontram-se nas tabelas 19 e 20 com a performance dos indivíduos nos teste de MCP para dígitos em ordem direta e inversa. Observa-se melhor desempenho na repetição da ordem direta, na qual os sujeitos da amostra estudada 6 (100%) apresentam resultados dentro dos padrões de normalidade. Diferentemente da ordem inversa, em que 3 indivíduos (50%) apresentam escore inferior à normalidade, e a outra metade, dentro dos padrões de normalidade.

Tabela 19 – Desempenho no Teste de Dígitos Ordem Direta do grupo VCF

Grupo	Dígitos OD				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	6	(100)	0	()	6	(100)

Legenda: OD (ordem direta)

Tabela 20 – Desempenho no Teste de Dígitos Ordem Inversa do grupo VCF

Grupo	Dígitos OI				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	3	(50)	3	(50)	6	(100)

Legenda: OI (ordem inversa)

Nas tabelas 21 e 22 descrevem-se os resultados da amostra no BCPR.

Tabela 21 – Desempenho no Teste de Repetição de Pseudopalavras para Crianças Brasileiras (BCPR)

Número do Sujeito	Escore
1	33
2	34
3	38
4	39
5	34
6	34

Normalidade:
9 anos= 35.2 (3.2), 10 anos= 36.6 (3.0)

Tabela 22 – Desempenho da amostra no BCPR

Grupo	BCPR				Total	(%)
	normal	(%)	alterado	(%)		
VCF	6	(100)	0	()	6	(100)

Conforme a normatização do BCPR, realizada no Brasil, conclui-se que os resultados encontram-se dentro dos padrões de normalidade para todos os indivíduos.

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

Quando se compara a prevalência de idades, em todos os testes realizados, não se encontra diferença significativa entre o desempenho dos indivíduos. No entanto, na literatura, esta discrepância seria esperada, em virtude dos sujeitos com idades variadas encontrarem-se em fases diferentes de desenvolvimento global, inclusive no que remete ao processo neuromaturacional (Bellis, 1996). Cabe ressaltar que, dos testes aplicados, o RAVEN, o subteste Código da Escala WISC-III, BCPR e o THAAS, prevêem a desigualdade de desempenho por idades. Porém, o Dicótico Não-Verbal não demonstra diversidade de escores por idade.

Quanto ao gênero, há predomínio do masculino na casuística, o fato corrobora com os achados na literatura, nos quais os distúrbios da comunicação têm prevalência nesse sexo (Gonçalves et al., 1999; Gutierrez e Gama, 1999).

O histórico de otite na infância foi mencionado pelos pais ou responsáveis em apenas 3 crianças. Entretanto, o atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem foi relatado em 5 dos 6 pacientes avaliados, o que corrobora com os estudos de Golding-Kushner et. al. (1985), Kok e Solman (1995); Gerdes et al., (1999) e Scherer et al. (1999). Tal atraso pode ocorrer devido à interação de vários fatores intrínsecos e extrínsecos desses indivíduos; dentre eles, a presença de privação sensorial devido à presença de otites, à alterações genéticas, atraso no desenvolvimento e, conforme sugeriu Shprintzen (1990) sobre algumas manifestações clínicas a respeito da SVCF, destacando-se as que estão relacionados à fala e à audição. A maioria dos indivíduos com a SVCF apresenta fissura de palato, ressonância de fala hipernasal, hipotonia faríngea, retrognatia, base do crânio obtusa (platibasia), perda auditiva condutiva, ausência ou hipoplasia das tonsilas faríngea e palatinas, malformações cardíacas e microcefalia. Todas essas características interferem tanto na aquisição quanto no desenvolvimento de fala e de linguagem.

Quanto ao aprendizado, as queixas em relação à escola estiveram presentes na anamnese de 5 dos 6 avaliados, o que corrobora com a literatura

pesquisada onde queixas no aprendizado são referidas por diversos autores, principalmente envolvendo matemática (Barnea-Goraly et al., 2005; Lajiness-O'Neil et al., 2006; De Smedt et al., 2008).

A ausência de deficiência intelectual, como critério de elegibilidade, foi estabelecida a fim de permitir o controle desta variável na análise dos processos atencionais e mnemônicos. A associação negativa entre idade e funcionamento intelectual em meninas com SVCF, mas não nos meninos, evidenciada em outras investigações (Antshel, et al., 2005) não pode ser conclusiva neste trabalho devido ao tamanho do grupo amostral. Entretanto, as duas crianças do sexo feminino e mesma faixa etária (casos nº 4 e 6), de fato, obtiveram nível intelectual menor que o de três meninos.

Outro aspecto da relação entre intelecto e atenção foi que a menina, com nível intelectual mais baixo (caso nº 6), obteve o menor número de erros no teste de AS, um dos menores níveis de desatenção e o menor nível de impulsividade. Ao passo que os melhores níveis intelectuais alcançados pelos meninos (percentil P 55 para os casos 2 e 3) não garantiram menor número de erros ou redução da desatenção e impulsividade (caso 3).

A queixa de atenção é freqüentemente descrita na literatura; porém, na maioria das vezes, associada ao TDHA. Poucos se dedicaram a examinar mais profundamente esse aspecto. Quanto à habilidade de sustentar a atenção, avaliada por meio do teste THAAS, pode-se observar alteração nesse aspecto em metade da amostra o que corrobora com o estudo de Niklasson et al., (2005), onde o tempo atencional foi significativamente longo em dois testes (visual e auditivo), no teste de atenção de Becker, indicando que a habilidade de AS é criticamente afetada nesse grupo. Para a AS, a presente casuística obteve escores melhores que a AAS uma vez que no Teste Dicótico Não-Verbal podemos observar desempenho pior de nossa amostra, podendo ser justificado pela complexidade maior do teste ou pelo fato do processo de atenção envolver redes neurais separadas que executam funções diferentes ou, ainda, pelo fato da AS possuir função distinta da seletiva, sendo que a primeira tem por finalidade manter o foco sobre um objeto de atenção enquanto a segunda está relacionada à seleção de um tipo de estímulo entre outros. Estes dois tipos de atenção estão relacionadas, igualmente, a redes

separadas, como também descrito por Posner e Peterson (1990), Posner e Rothbart (1991, 1998, 2000), Rueda et al. (2005) e Raz e Buhle (2006).

No teste Dicótico de Dígitos, quase toda a amostra, 5 sujeitos, apresentam alteração na etapa de integração biaural, correspondendo à alteração de atenção em tarefa dicótica e alteração na transmissão de informação inter-hemisférica como no teste Dicótico Não-Verbal. Do ponto de vista neurológico, os estudos de neuroimagem, relatados na literatura, demonstram alterações de corpo caloso nessa população (Antshel et al., 2005; Sobin, Kiley-Brabeck e Karayiorgou, 2005; Machado et al., 2007), o que justifica os achados da presente pesquisa.

Portanto, as crianças da presente casuística apresentaram alterações de atenção no que se refere às habilidades de sustentar e selecionar, porém a capacidade de seleção atencional está mais acometida para esse grupo. Isto se deve ao fato dos processos atencionais envolverem redes anatomo-funcionais distintas.

Quanto à análise da fonologia, pelo ABFW, pode-se observar que as crianças não apresentam alterações fonológicas, mas sim fonéticas, identificadas pela presença de Distúrbios Articulatorios Compensatórios (DAC's), o que é descrito em vários trabalhos como o de Solot (2000), o qual relata que logo nas primeiras emissões orais, pode-se observar comprometimento da inteligibilidade de fala, devido aos DAC's conseqüentes da insuficiência velofaríngea e hipernasalidade severa. Persson et al. (2006) relatam também que o desenvolvimento fonético-fonológico foi normal na maioria dos casos, mas com atraso significativo.

Quanto à MTF, os resultados obtidos foram discrepantes na nossa estudada. Visto que nos testes de dígitos do WISC-III, na ordem direta, todos os sujeitos tiveram escores dentro dos padrões da normalidade, diferente do estudo de Majerus et al. (2007), no qual o grupo com SVCF apresentou baixo desempenho nos testes de ordem serial de memória de curto prazo comparados. E na ordem indireta, 50% dos sujeitos tiveram escores abaixo dos padrões da normalidade o que nos indica prejuízos de memória de trabalho. Os achados, no BCPR, de normalidade para MTF, apesar de não serem condizentes com o desempenho da amostra obtido nas tarefas de atenção, estão de acordo com os achados de Majerus et al. (2006) onde os autores

aplicaram prova de pseudopalavras nessa população e, segundo os mesmos, encontram resultados em nível apropriado.

Sob o ponto de vista genético, o exame molecular realizado pela técnica de FISH ou DNA confirmou o diagnóstico clínico de SVCF, em todos os participantes do estudo, pela detecção de microdeleção no cromossomo 22q11.2.

Continua incerto o número de genes na região deletada, e acredita-se que sejam mais de 40; porém, com o avanço dos estudos e mapeamento de alguns genes, o envolvimento deles no desenvolvimento do cérebro e das funções cognitivas é cada vez mais claro e pode auxiliar na compreensão das manifestações desses indivíduos. Dentre os genes mapeados nessa região o COMT é responsável por mais de 60% da degradação da dopamina na região do córtex frontal, gerando a hipótese de estar associado com os déficits envolvidos no funcionamento da região pré-frontal, onde a dopamina apresenta papel ativo. O polimorfismo do COMT afeta os volumes dos tecidos pré-frontais (Kates et al., 2006) e tal mecanismo pode elucidar o desempenho encontrado nos testes de atenção na amostra estudada.

Outro gene, o UFD1L, além de várias estruturas, teve sua expressividade relacionada com o desenvolvimento do hipocampo, que é uma área importante para a aprendizagem (Yamagishi et al., 1999; DeDecker e Lawrenson, 2001).

Portanto, a base neurobiológica sustenta os processos neuropsicolingüísticos e, em última instância, as aquisições sociais e a aprendizagem. E neste estudo, a presença de disfunções neurológicas podem ser inferidas na medida em que os genes mapeados na região evidenciam forte relação com o desenvolvimento cortical e catabolismo de neurotransmissores como a dopamina; além disso, trabalhos realizados e citados, anteriormente, demonstram alterações em níveis corticais. A importância da realização de exames moleculares, para os profissionais das Ciências da Saúde, que assistem esta população, visa o aconselhamento genético do indivíduo e da família. Pesquisas mais recentes propõem a realização do diagnóstico das síndromes que envolvem a região 22q11.2, no período pré-natal, principalmente quando envolve malformações cardíacas e/ou quando a deleção é de origem parental.

O mapeamento genético mostra-se de suma importância para a compreensão do perfil das diferentes deleções dentro das manifestações clínicas. Desta forma, mesmo para aqueles pacientes que não foram selecionados para a casuística, devido aos critérios de elegibilidade, houve coleta de material e realização dos exames moleculares no intuito de ampliar a casuística de SVCF, possibilitando futuros projetos no setor de Fonogenética do HRAC, visando estabelecer correlações genótipo-fenótipo de maior precisão para esta população bem como o delineamento de intervenções mais eficazes.

8 Conclusões

8 CONCLUSÕES

Com base no objetivo proposto e na análise dos resultados, esta pesquisa permite concluir que:

- As crianças com SCVF apresentam alterações das habilidades de atenção, predominantemente na tarefa dicótica, envolvendo alteração na etapa de integração binaural e na tarefa dicótica não-verbal correspondente à alteração na transmissão de informação inter-hemisférica.
- A habilidade de sustentar a atenção, avaliada por meio do teste THAAS, mostra-se alterada em metade da amostra estudada.
- As habilidades de sustentar e selecionar a atenção mostram-se alteradas, porém a capacidade de atenção seletiva revela-se mais afetada na maior parte do grupo. O que pode ocorrer pelo fato da atenção ser dividida em redes distintas.
- Em relação à MTF, avaliada por meio do *span* de dígitos em ordem inversa, 57% da amostra obteve desempenho inferior à media esperada para a idade. Entretanto, nas provas de pseudopalavras, a amostra na sua totalidade obteve resultados dentro dos padrões de normalidade. Desta forma, os resultados não são conclusivos. Uma vez que não seriam esperados resultados normais a partir dos resultados obtidos nos testes de atenção e pelo histórico de alterações de aprendizagem envolvendo a SVCF. Em virtude disso, sugere-se mais estudos, nessa população, envolvendo as habilidades de memória, em diferentes tarefas.

Referências

REFERÊNCIAS

AKSHOOMOFF, N. A. et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. **Behav Neurosci**, v. 108, n. 5, p. 848-865, 1994.

ALIVISATOS, B.; PETRIDES, M. Functional activation human brain during mental rotation. **Neuropsychol**, v. 35, p. 111-118, 1997.

ANTSHEL, K. M. et al. Sex Differences in Cognitive Functioning in Velocardiofacial Syndrome (VCFS). **Developmental Neuropsychology**, v. 28, n. 3, p. 849-869, 2005.

ANTSHEL, K. M. et al. Behavior and corpus callosum morphology relationships in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). **Psychiatry Res.**, v. 138, n. 3, p. 235-245, Abr 30. 2005.

ANTSHEL, K. M. et al. Major Depressive Disorder, and Simple Phobias Are Prevalent Psychiatric Conditions in Youth With Velocardiofacial Syndrome. **J Am Acad of Child & Adoles Psych**, s.l. v. 45, n.5, p. 596-603, maio 2006.

BADDELEY, A. D.; HITCH, G. Working memory. Em G.H. Bower (Org.), The psychology of learning and motivation: Advances in research an theory, Nova York : **Acemic Press** , v. 8, p. 47-89, 1974.

BADDELEY, A. D. Working memory. Oxford: **Oxford University Press**, 1986.

BADDELEY, A. D.; GATHERCOLE, S. E.; PAPAGNO, C. The phonological loop as a language learning device. **Psychol Review** , 105(1):158-173, 1998.

BARNEA-GORALY, N. et al. Arithmetic ability and parietal alterations: a diffusion tensor imaging study in velocardiofacial syndrome. **Brain Res Cogn Brain**, v. 25, n. 3, p. 735-740, dez. 2005, Epud nov 2, 2005.

BASSET, A. S.; CHOW, E. W. C. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 46, p. 882-891, 1999.

BASSETT, A. S. et. al. Clinical Features of 78 Adults with 22q11 Deletion Syndrome. **Am J Med Gen**.et, s.l. v. 138A, p. 307-313, 2005.

BEARDEN, C. E. et al. Alterations in midline cortical thickness and gyrification patterns mapped in children with 22q11.2 deletions. **Cereb Cortex**. Jan;19(1):115-26, 2009.

BEEMER, F. A. et al. Letter to the editor: Additional eye findings in a girl with the velo-cardio-facial syndrome. **Am J Med Genet**, v. 24, p. 541-542, 1986.

BELLIS T J. Assesment and management of central auditory processing disorders: from science to practice. San Diego: **Singular Publishing**;1996

BEREND, A. S. et al. Dual-probe fluorescent in situ hybridization assay for detecting deletions associated with VCFS/DiGeorge syndrome I and DiGeorge syndrome II loci. **Am J Med Genet**, v. 91, p. 313-317, 2000.

BOTTO, L. D. et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. **Pediatrics**, v. 112, p. 101-117, 2003.

BRANDÃO, G. R. Características audiológicas de indivíduos com sinais clínicos de Síndrome Velocardiofacial. 103p. **Dissertação** (Mestrado em Ciências – Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana). – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2002.

BRANDÃO, M. L. (Org) **Psicofisiologia**, São Paulo: Atheneu, 1995

BZOCH, K. R. (Ed.). **Communicative disorders related to cleft lip and palate**. 4. ed. Boston: Austin, 580 p, 1997

CAMPBELL, L. E. et al. Brain anda behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. **Brain**, maio, 129 (Pt 5). Epud 2006 Mar 28.

CAPELLINI, A. S. et al. Avaliação de leitura e escrita em indivíduos com sinais da síndrome velocardiofacial (SVCF). In: **Anais** da 5ª Jornada Carioca-ABENEPI; 2001, 1-2 set, Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Neuropsiquiatria Infantil; 2000.p.

COLMENERO, J. M.; CATENA, A. Y.; FUENTES, L. J. Atención visual: Una revisión sobre las redes atencionales del cerebro. **Anais de psicologia**, v. 17, n. 1, p. 45-67, jun.

DALGALARRONDO, P. A atenção e suas alterações. Em: DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais** (pp.71-73).Porto Alegre: Artes Medicas, 2000.

D'ANTONIO, L. L. et al. Analysis of Speech Characteristics in Children With Velocardiofacial Syndrome (VCFS) and Children With Phenotypic Overlap Without VCFS. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 39, n. 5, p. 455-467, set. 2001.

DEBOER et al. Hippocampal volume reduction in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome is associated with cognitive impairment. **Behavioral and Brain Functions**, 3:54, 2007.

DEDECKER, H. P.; LAWRESON, J. B. The 22q11.2 deletion: From diversity to a single gene theory. **Genet in Med**, v. 3, n. 1, p. 2-5, 2001.

DE LUCA, A. et al. Association Study of a Promoter Polymorphism of UFD1L gene with Schizophrenia. **Am J Med Genet**, v. 105, p. 529-533, 2001.

DE SMEDT, B. et al. Pre-academic and early academic achievement in children with velocardiofacial syndrome (del22q11.2) of borderline or normal intelligence. **Genetic Counseling**, v. 14, n. 1, p. 15-29, 2003.

DE SMEDT, B. et al. Cognitive correlates of mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. **Genet Couns.**;19(1):71-94, 2008.

DIGILIO, M. C. et al. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). **Br. J. Audiol.**, v. 33, n. 5, p. 329-33, out. 1999.

ELIEZ, S. et al. Children and adolescents with Velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. **Am J Psychiatry**, v. 157, p. 409-415, 2000.

FENIMAN, M. R. Aplicação do teste de atenção auditiva FC em crianças ouvintes normais. Tese apresentada à direção da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. **Livre Docência**. 2004

FILLEY, C. M. The Neuroanatomy of Attention. **Seminars in speech and language** ; v. 23, n. 2, p. 89-98, 2002.

FREDERIKSE, M. et al. Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 157,p. 422-427, 2000.

FOLSTEIN SE, ROSEN-SHEIDLEY B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. **Nat Rev Genet** 2:943–955, 2001.

GARCIA, V. L.; PEREIRA, L. D.; FUKUDA, Y. Atenção seletiva: PSI em crianças com distúrbio de aprendizagem. **Ver Bras Otorrinolaringol**, v. 73, n. 3, p. 404-411, 2007.

GERDES, M. et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. **Am.J.Med.Genet.**, v. 85, n. 2, p. 127-133, jul 16, 1999.

GLASER, B. et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). **J Pediatr**; v. 140, p. 753-758, 2002.

GIARD M H, FORT A, MOUCHETANT-ROUSTANT, PERNIER J. Neurophysiological mechanisms of auditory selective attention in humans. **Frontiers in Bioscience**, 5, d84-94, January 1, 2000

GONÇALVES, C.G.O., LACERDA, C.B.F., PEROTINO, S., MUGNAINE, A.M.M. Demanda pelos serviços de Fonoaudiologia no Município de Piracicaba: Estudo comparativo entre a clínica escola e o atendimento na Prefeitura Municipal. **Pró-fono**, vol.12, n.2, p.61-66, out, 1999.

GONÇALVES, C. S. A interferência da memória de trabalho fonológica no desenvolvimento da linguagem. **Fonoaudiologia Brasil**, p.10-18, 2002.

GOORHUIS-BROUWER, S. M. et al. Specific language impairment in children with velocardiofacial syndrome: four cases studies. **Cleft Palate Craniofac. J.**, v. 40, n. 2, p. 190-195, mar. 2003.

GOLDBERG, R. et al. Velocardiofacial : a review of 120 patients. **Am J Med Genet**, v. 45, p. 313-319, 1993.

GOLDING-KUSHNER, K. J.; WELLER, G.; SPRINTZEN, R. J. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. **J Craniofac Genet Dev Biol**, v. 5, p. 259-266, 1985.

GOTHELF, D. ET AL., COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. **Nat Neurosci**. 2005 Nov;8(11):1500-2. Epub 2005 Oct 23.

GUTIERRES, C. e GAMA, M. R., Detecção tardia de deficiência auditiva em crianças com alterações de linguagem. **Acta Awho**, vol. 18, n. 2, p. 92-97, 1999.

HAAPANEN, M. L.; SOMER, M. Velocardiofacial syndrome: analysis of phoniatic and other clinical findings. **Folia Phoniatr**; v. 45, p. 239-46, 1993.

HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. A construção da atenção a partir da memória **Rev Brás Psiquiatr**, São Paulo, v. 25 suppl 2, dez. 2003.

HUGDAHL, K. et al. Effects of attention on dichotic listening: an O-PET study. **Hum Brain Mapp**, v. 10, p. 87-97, 2000.

IASCONE, M.R. et al. Molecular characterization of 22q11 deletion in a three-generation family with maternal transmission. **Am J Med Genet**, v. 108, n. 4, p. 319-321, abr. 1, 2002.

IVANOV, D. et al. Chromosome 22q11 deletions, velo-cardio-facial syndrome and early-onset psychosis. **British Journal of Psychiatry** 183, 409-413.

JOLIN, E. M.; WELLER, E. B.; WELLER, R. A. Velocardiofacial syndrome: is there a neuropsychiatric phenotype? **Curr Psychiatry Rep**, v. 8, n. 2, p.96-101, abr. 2006.

KATES, W. R. et al. Regional cortical white matter reductions in Velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. **Biol Psychiatry**, v. 49, p. 677-684, 2001.

KATES, W. R. et al. A gender-moderated effect of a functional COMT polymorphism on prefrontal brain morphology and function in velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome). **Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)** v. 141B, p. 274-280, 2006.

KEITH, R. W. ACPT: Auditory continuous performance test. San Antonio: **Psychological Corporation**, 1994.

KOK, L. L.; SOLMAN, R. T. Velocardiofacial syndrome: learning difficulties intervention. **J Med Genet** , v. 32, p. 612-618, 1995.

LADEWIG, I. A Importância da Atenção na Aprendizagem das Habilidades Motoras. **Rev. Paul. Educ. Fís.**, São Paulo, supl.3, p. 62-71, 2000.

LAJINESS-O'NEIL, R. et al. The neuropsychological phenotype of velocardiofacial syndrome (VCFS): Relationship to psychopathology. **Archives of Clinical Neuropsychology** v. 21, p. 175-184, 2006.

LENT, R. Pessoas com História: As bases Neurais da Memória e da aprendizagem. Em **Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociências**. Ed. rev. e atual. São Paulo, Atheneu, 2004, cap 18, 587-617.

LIMA, R. F. Compreendendo os mecanismos atencionais. **Ciência e Cognição**; v. 06, p. 113-122, 2005.

LINASSI, L. Z.; KESKE-SOARES, M.; MOTA, H. B. Habilidades de memória de trabalho e o grau de severidade do desvio fonológico. **Pró-fono** Revista de Atualização Científica, Barueri (SP), v. 17, n. 3, p. 383-392, set-dez, 2005.

LYON, M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). **Nature**. Apr 22;190:372-3, 1961.

MACHADO, A. M. C. et al. Corpus callosum morphology and ventricular size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. **Brain Res.**, February 2; 1131(1): 197-210, 2007.

MAJERUS, S. et al. A multiple case study of verbal short-term memory in valocardio-facial syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 50, n. 6, p. 457-469, jun, 2006.

MAJERUS, S. et al. Verbal short-term memory in individuals with chromosome 22q11.2 deletion: specific deficit in serial order retention capacities? **Am J Ment Retard**. Mar;112(2):79-93, 2007.

MALHOTRA, A. et al. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of Prefrontal Cognition. **Am J Psychiatry**, v. 159, p. 652-654, 2002,

MARIEN, P. et al. The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. **Brain Lang**, v. 79, p. 580-600, 2001.

MAYNARD, T. M. et al. A comprehensive analysis of 22q11.2 gene expression in the developing and adult brain. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 100, n. 24, p. 14433-14438. , nov 25, 2003.

MAYNARD, T. M. et al. Mitochondrial localization and function of a subset of 22q11 deletion syndrome candidate genes. **Mol Cell Neurosci**. Nov;39(3):439-51, 2008.

MEINECKE, P. et al. The velo-cardio-facial (Shprintzen) syndrome. **Eur J Pediatr**; v. 145, p. 539-544, 1986.

MILANEZ, S. G. C. Síndrome Velocardiofacial: desempenho na avaliação fonoaudiológica. Botucatu, 2002. 60 f. **Tese** (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

MILLER, G. A.; GALANTER, E.; PRIBRAM, K. H. (1960): **Plans and Structure of Behavior**. New York: Holt.

MITNICK, R. J.; BELLO, J. A.; SHPRINTZEN, R. J. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. **Am J Med Genet**, v. 54, p. 100-106, 1994.

MONTGOMERY, J. W. Working memory and comprehension in children with specific language impairment: what we know so far. **Journal of Communication Disorders**, v. 36, p. :221-231, 2003.

MÜLLER RA, COURCHESNE E, ALLEN G. The cerebellum: so much more. **Science**. Oct 30;282(5390):879-80, 1998.

MURPHY, K. C. Annotation: Velo-cardio-facial syndrome. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 46, n. 6, p. 563-71, 2005.

NAHAS, T. R.; XAVIER, G. F. Atenção. **Neuropsicologia Hoje**. Editora Artes Médicas Ltda. v.1, p.77-98, 2004.

NICOTRA, D. M. A meta-analysis of the prevalence of common clinical characteristics in Velocardiofacial syndrome. **Dissertação de mestrado**. Universidade de Pittsbrugh (Escola de Saúde Pública) abr 12, 2005.

NIKLISSON, L. et al. Attention déficits in children with 22q.11 deletion syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v. 47, n. 12, p. 803-807, dez. 2005.

OBERAUER, K. et al. Working memory capacity—facets of a cognitive ability construst. **Personality and Individual Differences**, v. 29, p.1017-1046.

OLIVEIRA, C. M. Redes Neuroanatômicas do Controle da Atenção, internet, disponível em:
<http://www.edumed.org.br/cursos/neurociencia/01/Monografias/controleatencao-celso.doc>. 2003

ORTIZ, K. Z. Teste de escuta dicótica: atenção seletiva para sons verbais e não-verbais em universitários destros. **[Dissertação]**. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1995.

PAYLOR, R. et al. Mice deleted for the DiGeorge/velocardiofacial syndrome region show abnormal sensorimotor gating and learning and memory impairments. **Hum Mol Genet**, v. 10, n. 23, p. 2645-2650, nov 1. 2001.

PAYLOR, R. et al. TbX1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: Implications for 22q11 deletion syndrome. **PNAS**, v. 103, n. 20, p. 7729-7734, maio 16, 2006.

PERSSON, C. et al. Language skills 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. **Int J Lang Comm Dis**, v. 41, n. 3, p. 313-333, maio-jun, 2006.

PEREIRA, L. D. Sistema auditivo e desenvolvimento de habilidades auditivas. In: Ferreira, L. P.; Befi-Lopes, D. M.; Limongi, S. C. O. (Ed). **Tratado de Fonoaudiologia**, São Paulo, Rocca, p. 547-552, 2004.

PESSOA, L.; KASTNER, S.; UNGERLEIDER, L. G. Meuroimaging studies of attention: from modulations sensory processing to top-down control. **J. Neurosci**, v. 15, n. 10, p. 3990-3998, 2003.

PINQUIER, C. et al. Microdeletion 22q11: apropos of case of schizophrenia in na adolescent. **Encephale**, v. 27, n. 1, p. 45-50, 2001.

POSNER, M. I.; PETERSON, S. E. The attention system of the human brain. **Annu Rev Neurosci**, v. 13, p. 25-42. 1990

POSNER M I, ROTHBART M K. . Attentional mechanisms and conscious experience. Em A. D. Milner e M. D. Rugg (Eds.), **The Neuropsychology of Consciousness** (pp. 91-112). London: Academic Press. 1991

_____. Attention, self-regulation and consciousness. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, 353(1377), 1915-1927. 1998

_____. Developing mechanisms of self-regulation. **Development and Psychopathology**, 12(3), 427-441. 2000

PULVER, A. E. et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. **J Nerv Mental Dis**, v. 182, p. 476-478, 1994.

RAZ A, BUHLE J. Typologies of attentional networks. **Nature Reviews**. V. 7, p.367-379. 2006

REYES, M. R.; LeBLANC, E. M.; BASSILA, M. K. Hearing loss and otitis media in velo-cardio-facial syndrome. Int. **J. Pediatr. Otorhinolaryngol**, v. 47, p. 227-233, 1999.

RICHARDSON, J. T.E. Handbook of Qualitative Research Methods for Psychology and the Social Sciences. **Leicester: PBS Books**. 203 s, 1996.

ROBINS, E.; GUZE, S. B. Suicide and primary affective disorders. **Br J Psychiatry**; v. 117, p. 437-438, 1970.

RUEDA M R, ROTHBART M K, McCANDLISS B D, SACCOMMANNANO L, POSNER M L. Training, maturation and genetic influences on the development of executive attention. **PNAS**. V.102, n. 41. 2005

SAITTA, S. C. et al. aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. **Human Molecular Genetics**, v. 13, n. 4, p. 417-428, 2004.

SCHERER, N. J.; D'ANTONIO, L. L.; KALBFLEISH, J. H. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. **Am J Med Genet**, v. 88, p. 714-723, 1999.

SCHERER, N. J.; D'ANTONIO, L. L.; RODGERS, J. R. Profiles of communication disorder in children with Velocardiofacial syndrome: comparison to children with Down syndrome. **Genet Med**, v. 3, n. 1, p.72-78, jan-fev. 2001.

SCHEUER, C. Memória e Linguagem. Em: FERREIRA, L. P. (org) **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, p. 911-919, 2004.

SEDLACKOVA, E. The syndrome of the congenital shortened velum and the dual innervation of soft palate. **Folia Phoniatr**, v. 19, p. 441-443, 1967.

SENS, P. M.; ALMEIDA, C. I. R. Participação do cerebelo no processamento auditivo. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 73, n. 2 ,p. 266-270, 2007.

SHAYWITZ, S. E. et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 95, p. 2636-2641, 1998.

SHPRINTZEN, R. J. et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. **Cleft Palate J**, v. 15, p. 56-62, 1978.

SHPRINTZEN, R. J. et al. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. **Am J Med Genet**, v. 20, p. 585-596, 1985.

SHPRINTZEN, R. J. Velocardiofacial syndrome. In: BUYSE, M. L. (Ed.). **Birth Defects Encyclopedia**. Dover: Center for Birth Defects Information Services, p. 1744-1745, 1990.

SHPRINTZEN, R. J. Velo-cardio-facial syndrome: specialist fact sheet. 1998; Disponível em: [vcfsef/facts.html](http://VX4.CS.HSCSYR.EDU/~vcfsef/facts.html)><http://VX4.CS.HSCSYR.EDU/~vcfsef/facts.html>.

SIEGEL-SADEWITZ, V.; SHPRINTZEN, R. J. The relationship of communication disorders to syndrome identification. **J. Speech Hearing Disorders**, v. 47, p. 338-354, nov. 1982.

SIEREBER R, M. et al. [Spectrum of neuropsychiatric features associated with velocardiofacial syndrome (Deletion 22q11.2)] **Fortschr Neurol Psychiatr**, v. 74, n. 5, p. 263-274, maio 2006.

SOBIN, C.; KILEY-BRABECK, K.; KARAYIORGOU, M. Lower Prepulse Inhibition in Children With 22q11 Deletion Syndrome, **Am J Psychiatry**, v. 162, p. 1090-1099, 2005.

SOLOT, C. Speech and language in patients with a 22q11.2 deletion. In: McDONALD-McGINN, D. M.; FINUCANE, B.; ZACKAI, E. H. **Faces of sunshine the 22q11.2 deletion: A Handbook for parents & professionals**. West Berlin: Children's Hospital of Philadelphia, Cap. 11, p. 89-93, 2000.

SOUZA et al. Atenção visual em crianças com síndrome velocardiofacial e transtornos de aprendizagem **Anais**, Jornada de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto 2008.

SUGAMA, S. et al. Psychiatric inpatients and chromosome deletions within 22q11.2, **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 67, p. 803-806, dez. 1999.

TSAI, C. H.; VANDYKE, D. L.; FELDMAN, G. L. Child with velocardiofacial syndrome and del(4) (q34.2): another critical region associated with a velocardiofacial syndrome-like phenotype. **Am J Med Genet**, v. 82, p. 336-339, 1999.

VITELLI, F. et al. *Tbx1* is required for inner morphogenesis. **Hum Molec Genet**, v. 12, p. 2041-2048, 2003.

WECHSLER, D. WISCIII: **Escala de Inteligência Weschsler para Crianças: Manual/ David Wechsler**, 3ª Ed., 1991; Adaptação e Padronização Brasileira, 1ª Edição.; Vera Lúcia Marques Figueiredo- São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

WORTHINGTON, S. et al. 22q11 deletion and polymicrogyria-cause or coincidence? **Clin Dysmorphol**, v. 9, p. 193-197, 2000.

YAMAGISHI, H. et al. A molecular pathway revealing a genetic foir human and craniofacial defects. **Science**, v. 283, p. 1158-1161.

ZAGURSKY, K. et al. Prevalence of ADHD in children with Velocardiofacial syndrome: a preliminary report. **Curr Osychiatry Rep**, v. 8, n. 2, p. 102-107, abr. 2006.

Anexos

ANEXOS

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

_____,
portador da cédula de identidade _____, responsável pelo
paciente* _____, após leitura
minuciosa deste documento, devidamente explicada pelos profissionais em seus
mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não
restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa:
**Avaliação da atenção e memória operacional fonológica de indivíduos com
Síndrome Velocardiofacial**, realizado pela Fg^a Sandra Regina Barbosa de Souza, nº
do Conselho: CRF^a 15257; sob orientação da Dr^a Dagma Venturini Marques
Abramides, que tem como objetivo avaliar as habilidades de atenção e memória
operacional fonológica. Os procedimentos que serão utilizados estão apresentados a
seguir:

- Avaliação fonoaudiológica (fona=fala; audio=audição; logia=estudo) da memória operacional fonológica e auditiva, e a aplicação de testes e provas complementares. Esses terão como objetivo avaliar se a criança apresenta alterações de memória dos sons da fala, alterações auditivas e de atenção. Os procedimentos são indolores e não invasivos.
- Avaliação psicológica para avaliação da capacidade de inteligência, atenção visual e concentração.
- Estas avaliações serão importantes porque tanto a atenção quanto a memória auxiliam a aprendizagem das pessoas.
- Avaliação genética clínica para verificação das características físicas e realização do exame por imagem (exame de Tomográfica Computadorizada ou Ressonância Magnética) quando necessário. Os procedimentos também não são invasivos, e são indolores.
- Outro exame genético será feito por meio de coleta de 3 ml de sangue (uma colher de sopa) da criança que será enviado para análise em outra instituição. Esse exame auxiliará no diagnóstico da síndrome, que só pode ser confirmado após a realização do mesmo. Esse procedimento poderá causar algum desconforto físico com a possibilidade de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta. Assim que o resultado estiver pronto, os pacientes serão avisados e orientados pelo setor de genética sob responsabilidade do Dr. Antônio Richieri-Costa.

Para a realização dos procedimentos o sujeito será atendido no setor de Fonogenética do HRAC, e serão necessárias por volta de 3 a 4 horas para que todos os procedimentos sejam realizados. Não sendo possível a realização de todos os procedimentos será solicitado novo agendamento no próximo retorno do paciente.

Informamos ainda que:

- Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para o paciente ou para a família, mas assim que estiverem prontos, estes serão disponibilizados para os mesmos;

- Vocês estarão contribuindo com o estudo das principais manifestações fonoaudiológicas nas síndromes genéticas ou em quadros de distúrbios de linguagem, podendo auxiliar outras pessoas, familiares educadores e profissionais;
- Os resultados da avaliação fonoaudiológica serão apresentados verbalmente individualmente aos participantes e os relatórios com os resultados serão disponibilizados para família;
- Os pacientes e familiares poderão ser encaminhados para terapia fonoaudiológica ou demais especialidades caso for constatado necessidade;
- Os resultados desta pesquisa poderão ser divulgados para fins científicos em revistas e congressos especializados na área, incluindo o uso de imagens e filmagens desde que a identidade do seu filho (a) seja preservada;
- Qualquer indivíduo participante da pesquisa poderá desistir em qualquer momento da pesquisa, sem que haja prejuízo de qualquer natureza.

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 na Unidade de Ensino e Pesquisa ou pelo telefone (14) 3235-8421."

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional.

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador Resp.

(*) A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador responsável: Sandra Regina Barbosa de Souza

e-mail: sandrarbs930@hotmail.com

Endereço Institucional: R: Silvio Marchione, 3-20

Cidade: Bauru Estado: São Paulo CEP: 17012-900

Telefone do setor: (14)3235 8183

Anexo B

Ofício nº 055/2007-SVAPEPE-CEP

Bauru, 30 de março de 2007.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “*Avaliação da atenção e memória operacional fonológica em indivíduos com Síndrome Velocardiofacial.*”, de autoria de **SANDRA REGINA BARBOSA DE SOUZA** desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **28/03/2007** o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sª a gentileza de comunicar o parecer à pesquisadora e anexar o presente ofício ao projeto, pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

A pesquisadora fica responsável pela entrega no Setor de Apoio ao Projeto de Pesquisa do SVAPEPE dos relatórios semestrais, bem como comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente

PROFA. DRA. IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO

Vice-Coordenadora, em exercício, do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dra. Dagma Venturini Marques Abramides

Curso de Fonoaudiologia (Secretaria) – FOB/USP

Rua Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
Caixa Postal 1501 CEP 17.012-900
Tel. 55 14 3235 8421 Fax: 55 14 3235 8162
E-mail: anag@usp.br