UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

GÉRSON SILVA SANTOS NETO

Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas
relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como
modelo.

Ribeirão Preto

2016

GÉRSON SILVA SANTOS NETO

Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo.

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração:
Neurociências

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Sara Regina Escorsi Rosset

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Serviço de Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Santos-Neto, Gérson Silva.

Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo.
/ Gérson Silva Santos Neto; orientadora Sara Regina Escorsi Rosset –
Ribeirão Preto, 2016.

116f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, 2016.

1. Neuropsicologia. 2. Neurociência Cognitiva. 3. Síndromes Genéticas. 4. Genética da Cognição. 5. Síndrome de Kallmann.

SANTOS-NETO, Gérson Silva

Título: Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título Mestre em Ciências (Neurociências).

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À minha família e amigos. Com um sentimento de gratidão especial à Ângela (Sunsum), minha amada esposa, à minha mãe Edna e ao meu avô Gérson, cujo suporte e palavras de encorajamento sempre estiveram presentes.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr^a Sara Rosset, que nos últimos anos muito me ensinou, contribuindo para o meu crescimento científico e intelectual.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos, pelo apoio e atenção durante o processo de definição e orientação.

Ao David e à Aninha pela amizade e momentos de descontração no pensar ciência.

À Geisa, pela supervisão, paciência e momentos de aprendizagem.

À toda equipe do CIREP, em especial ao Prof. Dr. Sakamoto pela possibilidade de aprimorar minhas habilidades em neuropsicologia.

Ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela oportunidade da realização deste mestrado.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por colocar à disposição seu espaço e equipe.

Ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Չbra yε ko. Abusua yε dօm.
Se a vida é guerra; família é seu exército.
(Էkoօna).

RESUMO

SANTOS-NETO, G. S. Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo. 2016. 103f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

A síndrome de Kallmann (SK) é um distúrbio raro, caracterizado pela presença do Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático (HHI) associado à anosmia ou hiposmia (ausência ou déficit no sentido do olfato, respectivamente). O HHI tem como principal causa a deficiência do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), com heterogeneidade genética significativa. Clinicamente é caracterizada por níveis plasmáticos baixos dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) associados com baixas concentrações de esteroides sexuais. O estabelecimento de um fenótipo cognitivo claro da SK pode ajudar na compreensão sobre o desenvolvimento das funções cognitivas humanas e a informar para um melhor manejo do paciente, com um acompanhamento mais apropriado. Neste estudo foi realizada uma bateria de avaliação neuropsicológica, caracterizando aspectos referentes aos quocientes intelectuais, atenção, funções executivas, memória, linguagem e habilidades visuoespaciais. Como resultados, o grupo de participantes diagnosticado de SK apresentou desempenho inferior em todas as áreas avaliadas, quando comparado ao grupo controle. Todavia, seu desempenho de maneira geral esteve dentro das faixas média e média-inferior, caracterizando assim um déficit leve das funções neuropsicológicas avaliadas. A memória declarativa de longa duração, no entanto, no grupo clínico esteve bastante prejudicada, com classificação dentro do espectro deficitário. Este resultado, aliado ao desempenho inferior em atividades que exigiam um julgamento de origem temporal e ao comprometimento da aprendizagem de associações condicionais arbitrárias (entre estímulos e respostas), sugere que a maior característica cognitiva presente no grupo clínico está na dificuldade de reter e selecionar informações apropriadas dentre os diversos estímulos e não apenas na recuperação destas informações.

Palavras-chaves: Neurociência Cognitiva; Neuropsicologia; Genética da Cognição; Síndromes Genéticas; síndrome de Kallmann.

ABSTRACT

SANTOS-NETO, G. S. Neuropsychological alterations linked to genetic disorders related to the rhinencephalon: the Kallmann syndrome as a model. 2016. 103f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

The Kallmann syndrome (KS) is a rare disorder characterized by the presence of hypogonadotropic hypogonadism Idiopathic (IHH) associated with anosmia or hyposmia (absence or deficit in the sense of smell, respectively). The HHI's main causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), with significant genetic heterogeneity. Clinically, it is characterized by low plasma levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) associated with low concentrations of sex steroids. The establishment of a clear cognitive phenotype of SK can help in understanding the development of human cognitive functions and to report to a better management of the patient with a more appropriate accompaniment. In this study a battery of neuropsychological evaluation was performed, featuring aspects of intellectual quotients, attention, executive functions, memory, language and visuospatial skills. As a result, the diagnosed group of participants of KS showed lower performance in all areas evaluated, when compared to the control group. However, its performance in general was in the middle and lower-middle ranges, characterizing a slight deficit of assessed neuropsychological functions. The declarative memory of long term, however, in the clinical group was significantly impaired classified within the spectrum deficit. This result, coupled with lower performance in activities requiring a judgment of temporal origin and impairment of learning arbitrary conditional associations (between stimuli and responses), suggests that higher cognitive feature present in the clinical group is the difficulty of retaining and select information appropriate from the various stimuli, not just the recovery of this information.

Key-words: Cognitive Neuroscience; Neuropsychology; Genetic of Cognition; Genetics Syndromes; Kallmann syndrome.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4.1 – Frequência e distribuição das idades dos participantes.....	42
Gráfico 4.2 – Escolaridade dos participantes.....	43
Gráfico 4.3 – Estados civis dos participantes do grupo controle.....	44
Gráfico 4.4 – Estado ocupacional dos participantes do grupo controle.....	44
Gráfico 4.5 - Presenças de distúrbios neurológicos no histórico familiar dos participantes do grupo controle.....	45
Gráfico 4.6 - Estados civis dos participantes do grupo clínico.....	46
Gráfico 4.7 – Ocupação dos participantes do grupo clínico.....	46
Gráfico 4.8 – Presença de irmãos e frequência de diagnóstico de síndrome de Kallmann nos mesmos.....	46
Gráfico 4.9 – Presença de distúrbios neurológicos no histórico familiar dos participantes do grupo clínico.....	47
Gráfico 4.10 – Presença de distúrbios psiquiátricos no histórico familiar dos participantes do grupo clínico.....	47
Gráfico 4.11 – Diferenças dos aspectos intelectuais entre os grupos, clínico e controle.....	48
Gráfico 4.12 – Diferenças dos escores dos índices fatoriais do WAIS II, entre os grupos, clínico e controle.....	49
Gráfico 4.13 – Diferenças entre os escores dos subtestes do WAIS III em relação aos grupos controle e clínico.....	51
Gráfico 4.14 – Diferença entre os testes que avaliam as funções executivas e atencionais.....	52
Gráfico 4.15 – Diferença entre os subtestes do WAIS III que avaliam a velocidade de processamento.....	53

Gráfico 4.16 – Diferença entre os testes que avaliam a memória operacional.....	55
Gráfico 4.17 – Diferença entre os testes que avaliam a memória verbal imediata....	56
Gráfico 4.18 – Diferença entre os testes que avaliam a memória visual imediata.....	56
Gráfico 4.19 – Diferença entre os testes que avaliam a memória verbal tardia.....	56
Gráfico 4.20 – Diferença entre os testes que avaliam a memória visual tardia.....	56
Gráfico 4.21 – Diferença nos escores dos testes que avaliam as habilidades linguísticas.....	57
Gráfico 4.22 – Diferença entre os grupos no teste de fluência verbal.....	58
Gráfico 4.23 – Diferença nos escores dos subtestes do WAIS III que avaliam as habilidades visuoespaciais entre os grupos controle e clínico.....	59
Gráfico 4.24 – Diferença nos escores dos testes que avaliam as habilidades visuoespaciais entre os grupos controle e clínico.....	60
Gráfico 4.25 – Diferença nos escores do teste Figura Complexa de Rey entre os grupos controle e clínico.....	60
Gráfico 4.26 – Presença de alterações moleculares nos participantes com a síndrome de Kallmann.....	61
Gráfico 4.27 – Quocientes intelectuais totais dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	62
Gráfico 4.28 – Quocientes intelectuais verbais dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	62
Gráfico 4.29 – Quocientes intelectuais executivos dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	62

Gráfico 4.30 – Índices de Compreensão Verbal dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	64
Gráfico 4.31 – Índices de Organização Perceptual dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	64
Gráfico 4.32 – Índices de Memória Operacional dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	64
Gráfico 4.33 – Índices de Velocidade de Processamento dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.....	64

LISTA DE TABELAS.

Tabela 4.1 – Idade dos participantes no momento da avaliação.....	42
Tabela 4.2 – Desempenho intelectual dos participantes dos grupos clínico e controle no WAIS III.....	48
Tabela 4.3 – Escores dos índices fatoriais dos grupos clínicos e controles no teste WAIS III.....	49
Tabela 4.4 – Escores dos grupos, clínicos e controle, nos subtestes que compõe o teste WAIS III.....	50
Tabela 4.5 – Escores obtidos nos testes que avaliam as funções executivas.....	53
Tabela 4.6 – Escores obtidos nos testes que avaliam a velocidade de processamento.....	53
Tabela 4.7 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória de trabalho.....	54
Tabela 4.8 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória imediata verbal e a memória imediata visual.....	55
Tabela 4.9 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória declarativa verbal e visual de longo prazo.....	56
Tabela 4.10 – Escores dos testes que avaliam funções visuespaciais.....	58
Tabela 4.11 – Escores dos participantes nos testes que avaliam a organização perceptual.	59
Tabela 4.12 – Escores dos participantes nos testes que avaliaram as funções visuoespaciais.	60
Tabela 4.13 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e FGFR1.....	61

Tabela 4.14 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e KAL1.....	63
Tabela 4.15 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em KAL1 e FGFR-1.....	63
Tabela 4.16 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e FGFR1.....	65
Tabela 4.17 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e KAL1.....	65
Tabela 4.18 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em KAL1 e FGFR-1.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.

DC – Desenvolvimento Cerebral

SNC – Sistema Nervoso Central

HS – Hormônios Sexuais

GnRH – Hormônio Liberador De Gonadotrofina

LH – Hormônio Luteinizante

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

HH – Hipogonadismo Hipogonadotrófico

HHI – Hipogonadismo Hipogonadotrófico Isolado

SK – síndrome de Kallmann

IRM – Imagem por Ressonância Magnética

QI – Quociente Intelectual

ME – Movimento Espelhados

CEP-HCFMRP-USP-RP – Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

WAIS-III – Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos - Terceira Edição

ICV – Índice de Compreensão Verbal

IOP – Índice de Organização Perceptual

IMO – Índice de Memória Operacional

IVP – Índice de Velocidade De Processamento

CF – Completar Figuras

CD – Códigos

CB – Cubos

RM – Raciocínio Matricial

AF – Arranjo De Figuras

PS – Procurar Símbolos

AO – Armar Objetos

VC – Vocabulário

SM – Semelhanças

AT – Aritmética

DG – Dígitos

IF – Informação

CP – Compreensão

SNL – Sequência de Números e Letras

TMTA – Teste de Trilhas Forma A

TMTB – Teste de Trilhas Forma B

F.A.S. – Teste de Fluência Verbal

CIUO – Classificação Internacional Uniforme De Ocupações

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	21
1.2.	O rinencéfalo e o neurodesenvolvimento.	23
1.3.	Hipogonadismo Hipogonadotrófico.....	25
1.4.	A síndrome de Kallmann (sk)	26
1.4.1.	Diagnóstico e evidências clínicas	27
1.4.2.	Características genéticas identificadas.....	28
1.4.3.	Alterações em exames de neuroimagem.	31
1.4.4.	Aspectos cognitivos e comportamentais.....	32
2.	OBJETIVOS	34
2.1.	Objetivo Geral.....	28
2.2.	Objetivos Específicos	28
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
3.2.	Participantes.....	30
3.2.1.	Grupo clínico:	30
3.2.2.	Grupo controle:.....	31
3.3.	Avaliação neuropsicológica	32
3.3.1.	Entrevista de Anamnese.....	32
3.3.2.	Escala Weschsler de Inteligência para Adultos – 3ª edição (WAIS-III).....	33
3.3.2.1.	Informação.....	34
3.3.2.2.	Completar Figuras.	34
3.3.2.3.	Dígitos	34
3.3.2.4.	Arranjo de Figuras	35
3.3.2.5.	Vocabulário.....	35
3.3.2.6.	Cubos	35
3.3.2.7.	Aritmética.....	36
3.3.2.8.	Armar Objetos	36
3.3.2.9.	Compreensão	36
3.3.2.10.	Códigos	37
3.3.2.11.	Semelhanças.....	37
3.3.2.12.	Raciocínio Matricial.....	37
3.3.2.13.	Procurar Símbolos	38
3.3.2.14.	Sequência de Números e Letras	38
3.3.3.	Teste F.A.S. (Fluência Verbal)	38

3.3.4.	Figura Complexa de Rey	39
3.3.5.	Trail Making Test (Teste de Trilhas)	39
3.3.6.	Teste Stroop	39
3.3.7.	Teste de Reprodução Visual e Teste de Memória Lógica (Weschler Memory Scale – Revised)	40
3.4.	Análise estatística	40
4.	RESULTADOS	41
4.1.	Dados descritivos dos grupos do estudo	43
4.1.1.	Grupo controle	43
4.1.2.	Grupo clínico	45
4.2.	Aspectos neuropsicológicos dos grupos controle e clínico	47
4.2.1.	Resultados da avaliação do quociente intelectual	47
4.2.2.	Avaliação das funções executivas e atencionais	52
4.2.3.	Avaliação da velocidade de processamento	53
4.2.4.	Avaliação das funções mnésticas	54
4.2.4.1.	Memória Operacional	54
4.2.4.2.	Memória Declarativa Imediata	55
4.2.4.3.	Memória Declarativa de Longo Prazo	56
4.2.5.	Avaliação das habilidades de compreensão verbal	57
4.2.6.	Avaliação da organização perceptual	58
4.2.7.	Avaliação da construção visuoespacial	59
4.3.	Desempenho intelectual dos participantes com síndrome de kallmann de acordo com as alterações moleculares identificadas: uma estudo preliminar	61
5.	DISCUSSÃO	66
5.1.	Achados neuropsicológicos	69
5.1.3.	Aspectos intelectuais	69
5.1.4.	Visuoespacialidade e Organização Perceptual	71
5.1.5.	Funções Executivas e Atencionais	73
5.1.6.	Velocidade de Processamento	74
5.1.7.	Funções Mnésticas	74
5.1.8.	Linguagem	76
6.	CONCLUSÃO	77
7.	REFERÊNCIAS	79
8.	ANEXOS	100

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	101
9. APÊNDICES	106
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	107

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, avanços significativos têm sido feitos em direção à compreensão das etapas e mecanismos relacionados ao desenvolvimento cerebral (DC). Estes, abrangendo desde os níveis de organização anatômica até as características fisiológicas subjacentes aos processos cognitivos (STILES; JERNIGAN, 2010). A importância deste empenho está na premissa de que um melhor entendimento deste processo ocasionará uma maior elucidação sobre a estruturação e o funcionamento da cognição e do comportamento, normal ou alterado (PENNINGTON et al., 2012). Os principais ramos da neurociência dedicados a investigar estes fenômenos são a Neurociência Cognitiva e a Neurociência Comportamental – e seus braços psicológicos, a psicologia cognitiva e a neuropsicologia. Juntas, estas ciências têm buscado investigar os mecanismos neurais relacionados às características universais presentes no desenvolvimento dos seres humanos (CHRISTOPHER et al., 2015).

A neuropsicologia, em sua definição mais aceita, é referida como uma ciência preocupada com a investigação, de maneira geral, da manifestação comportamental de disfunções no sistema nervoso (SN) (LEZAK, 2004). Esta relação se fundamenta na hipótese de que todas as condutas são mediadas por um processo fisiológico, de características neuroquímicas e bioelétricas, que ocorrem no SN (ROMERO; VAZQUEZ, 2002). Desse modo, os determinantes das disfunções neuropsicológicas sofrem influência de fatores genéticos, estruturais (topografia das lesões), da especificidade das áreas cerebrais (ex. área de Broca e sua relação com a linguagem), da extensão das disfunções, dos fatores de neuroplasticidade e dos relacionados à especialização hemisférica. Neste contexto, a neuropsicologia também está interessada na expressão clínica de disfunções referentes às alterações ocorridas em diferentes fases do neurodesenvolvimento (MIRANDA; MUSKAT, 2012).

O desenvolvimento neurológico é caracterizado por uma série complexa de processos dinâmicos e adaptativos, e estes operam de modo a promover o

surgimento e diferenciação de novas estruturas e funções neurais. Para Pennington (2011), é imprescindível, ao estudar o desenvolvimento cerebral, estar sensível sobre o impacto dos fatores genéticos. Segundo este autor, aproximadamente 40% dos genes estruturais do genoma humano estão expressos unicamente no Sistema Nervoso Central (SNC), tais como o neurogenins, NeuroD, Achaete-scute, REST, HOX, Otx, enquanto o restante está expresso no SNC e em outras partes do corpo (PENNINGTON, 2011). Assim, é possível supor que o neurodesenvolvimento, que tem início ainda na terceira semana da gestação, com a diferenciação das células progenitoras neurais, e que se estende ao longo da vida, é influenciado tanto por eventos moleculares de expressão gênica, quanto por variáveis ambientais, sendo essencial a interação dos diferentes níveis e tipos de processos (MORANGE, 2001; STILES, 2008). Um exemplo já bem descrito é o gene *Foxp2*, componente chave no aprendizado da linguagem humana, identificado pela primeira vez em um grupo de membros de uma família com grandes dificuldades em falar e compreender a fala, e nos quais foi identificada uma versão mutante do mesmo. (CZAR; CHARGE, 1998; ENARD et al., 2002; VARGHA-KHADEM et al., 2005; TURNER et al., 2013; USUI et al., 2016).

Para alguns autores (GIEBB et al., 2000; SCHAADT, 2015), aspectos endócrinos, principalmente relacionados aos hormônios sexuais (HS), também precisam ser analisados. Historicamente, as investigações desta interlocução buscavam examinar os impactos dos hormônios no desenvolvimento cerebral, principalmente pesquisando os efeitos da testosterona e do estradiol sobre as funções comportamentais relacionadas a características sexuais (NISHIZUKA; ARAI, 1981; MOORE, 1985). Contudo, é agora claro que existem diferenças relacionadas aos sexos em áreas do cérebro que não estão associadas com o controle da função reprodutiva; como o hipocampo, núcleo caudado, putâmen, cerebelo e amígdala que estão associadas com habilidades visuoespaciais, capacidades de resolução de problemas, habilidades verbais, agressividade, comportamentos defensivos, atividade motora, e vários aspectos da aprendizagem e da memória (CAMERON, 2001; SÁ; MADEIRA, 2005; MCCARTHY, 2008; NEUFANG, 2009; SCHAADT, 2015). Isso ocorre porque os HS desempenham um papel importante no início da organização dos circuitos neuronais e, durante a vida, têm um papel crítico na ativação de comportamentos específicos (CAMERON, 2001).

Diversos processos neuronais são influenciados pelos HS, dentre os quais podem ser destacados para o intuito deste estudo, todavia não se restringindo aos mesmos, os seguintes: a neurogênese; a migração celular; o crescimento do corpo das células neuronais; o crescimento dendrítico; a diferenciação e a formação de sinapses; atrofia neuronal e apoptose; expressão de neuropeptídeos; a expressão de receptores de neurotransmissores; e a excitabilidade neuronal (CAMERON, 2001; VEST et al., 2013; SCERBO et al., 2014). Ainda segundo Cameron (2011), em muitos casos, estes hormônios devem estar presentes durante a fase embrionária e na idade adulta para provocar efeitos máximos sobre a cognição e o comportamento. Neste trabalho focaremos em indivíduos do sexo masculino com diagnóstico prévio de síndrome de Kallmann. Síndrome esta que é um subtipo de hipogonadismo hipogonadotrófico, caracterizado por alterações em estruturas que compreendem o rinencéfalo e responsável por disfunções que causam baixos níveis hormonais associados à déficits na capacidade olfativa.

1.2. O RINENCÉFALO E O NEURODESENVOLVIMENTO.

O rinencéfalo é a porção do cérebro que compreende estruturas como o bulbo olfativo, trato olfatório, córtex olfatório primário e secundário, substância perfurada anterior, estria olfativa medial, estria olfativa lateral, partes da amígdala e córtex piriforme (OHTAKI; SHIOBA, 2015). O seu desenvolvimento varia conforme as espécies; em vertebrados inferiores (como o peixe), é representado principalmente pelos lobos olfativos que compõem a maior parte do cérebro; em vertebrados superiores, e particularmente no ser humano, esta parte está menos desenvolvida em relação ao neocórtex (QUAY, 2013).

Nos seres humanos, os lóbulos olfativos são representados pelos bulbos olfativos. Estes estão localizados na porção orbital anterior dos hemisférios cerebrais, e são onde estão presentes os filamentos nervosos da mucosa olfativa, com a maioria das suas fibras atingindo o córtex do uncus, na extremidade frontal do giro para-hipocampal. Apesar de hoje bem definido, ainda é possível encontrar estudos recentes com equívocos referentes a quais estruturas compõe o rinencéfalo

(BARGER et al., 2014). Uma possível explicação para esse fato é a publicação, em 1890, do clássico trabalho de William Turner, intitulado “The circonvolutions of the brain. A study in comparative anatomy” (As circunvoluções do cérebro. Um estudo de anatomia comparada¹), no qual este autor denomina de rinencéfalo a maior parte das áreas límbicas que, em sua percepção, possuíam uma relação inexorável com o bulbo olfatório e às respostas olfativas. O provável motivo para o equívoco está nas inter-relações entre o sistema olfatório e o sistema límbico, com as aferências deste último se projetando diretamente à área cortical (córtex olfativo), sem via talâmica (BARGER et al., 2014).

Dentre as principais anomalias que afetam o rinencéfalo estão as holoprosencefalias, causadas pela falta de divisão do lóbulo frontal do cérebro do embrião, para formar os hemisférios cerebrais bilaterais, e que podem causar malformações da face, e na estrutura e funcionamento do cérebro (IWEN, et al., 2013). Alterações do segmento intermaxilar, cujo desenvolvimento está relacionado ao rinencéfalo, também são vistas (ACHARYA, 2015). Quanto às anomalias presentes no próprio rinencéfalo, muito provavelmente são devidas a uma desordem dos placódios olfativos que não conseguem produzir fibras ou induzir a migração adequada dos neurônios olfatórios, podendo impactar o funcionamento adequado eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (KONEGKAM-SANTOS, 2009).

A integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é responsável pela diferenciação sexual adequada durante o desenvolvimento fetal e puberdade, sendo também responsável pelo funcionamento adequado das capacidades reprodutivas (ACHERMANN et al., 2002; KALANTARIDOU; CHROUSOS, 2002; ROUX et al., 2003). Uma disfunção nesse eixo pode causar o hipogonadismo; distúrbio endócrino caracterizado pela secreção inadequada do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que exerce um papel fundamental no desenvolvimento e maturação sexual (BEATE, et al., 2012). O GnRH é um decapeptídeo gerado em neurônios hipotalâmicos à partir de um polipeptídeo precursor, por processamento enzimático. Este hormônio é liberado de maneira pulsátil na circulação com intuito de estimular a biossíntese e a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise (ABREU et al., 2006). Uma das funções do FSH é

¹ Tradução livre realizada pelo autor deste trabalho.

estimular a produção de espermatozoides e do LH agir nos testículos, favorecendo a produção de testosterona (CIARROCA et al., 2013).

Os neurônios hipotalâmicos também são responsáveis por várias outras funções, destacando-se na regulação do comportamento emocional, principalmente em respostas periféricas (i.e., o choro, a salivação, a alteração do ritmo cardíaco e respiratório e nos processos motivacionais) (SAPER; LOWELL, 2014), com conexões que passam através do fórnice do hipocampo e do feixe prosencefálico anterior medial e constituem a formação reticular do tronco cerebral e o rinencéfalo. Essas características são particularmente de interesse para este estudo, uma vez que pessoas com síndrome de Kallmann podem apresentar hipoplasia ou aplasia dos bulbos e nervos olfatórios, possível causa da hiposmia ou anosmia identificada em associação ao hipogonadismo hipogonadotrófico.

A caracterização do hipogonadismo, em indivíduos do sexo masculino, é determinada pelo prejuízo da função testicular, que pode estar especificamente relacionado a déficits na síntese de testosterona e/ou na espermatogênese. O hipogonadismo pode ser classificado de duas formas, a depender da origem da disfunção: primário, hipogonadismo hipergonadotrófico, quando é resultado de uma disfunção gonadal; e secundário, hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), devido a disfunção hipotalâmica-pituitária (FRAIETTA; ZYLBERSTEJN; ESTEVES, 2013).

1.3. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

O Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) pode ocorrer devido a disfunções adquiridas e/ou congênitas que afetam o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Como anteriormente citado, esta alteração pode causar ausência, ou insuficiência, da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), e consequentemente dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH). Como implicações, as principais manifestações são impuberismo, desenvolvimento puberal parcial e/ou infertilidade isolada (ROUX et al., 2003; DARBY; ANAWALT, 2005; HÁN; BOULOUX, 2010; ANAWALT et al., 2012).

A forma adquirida do HH pode ocorrer como resultado de tumores, cirurgias, lesões infiltrativas/infecciosas ou traumatismos físicos ao nível do hipotálamo ou da hipófise (geralmente associada a outras deficiências hormonais), utilização de esteroides e análogos do GnRH, radioterapia cerebral e consumo abusivo de álcool e/ou outras drogas (ROUX et al., 2003; DARBY; ANAWALT, 2005)

O tipo congênito, em geral, está agregado com múltiplas deficiências relacionadas ao hormônio do crescimento (GH), e associado a defeitos genéticos nos fatores de transcrição – como por exemplo: PROP1, HESX1, LHX3, e LHX4 – ou com anomalias do desenvolvimento da região, como a síndrome de interrupção da haste hipofisária (ROUX et al., 2003). O HH congênito é descrito como possuindo duas principais subdivisões, dependente da presença intacta, ou não, da sensibilidade olfatória. O Hipogonadismo Hipogonadotrófico Isolado, ou Idiopático (HHI), é referenciado como a forma sem alteração sensorial, ou seja, sem prejuízo do olfato (normosmia). Quando há alguma alteração no sentido do olfato, seja uma redução da capacidade de perceber aromas (hiposmia) ou ausência total do olfato (anosmia), o quadro recebe o nome de síndrome de Kallmann (SK) (KOENIGKAM-SANTOS, 2011). Esta situação ocorre geralmente, mas não apenas, associada às lesões estruturais no sistema olfatório.

1.4. A SÍNDROME DE KALLMANN (SK)

A SK é um distúrbio geneticamente influenciado, que afeta majoritariamente indivíduos do sexo masculino, causado por uma associação de anormalidades olfativas e genitais (KOENIGKAM-SANTOS, 2009). O psiquiatra e geneticista Franz Josef Kallmann, em 1944, descreveu esta síndrome como eunucoidismo primário e hipogonadismo hipogonadotrófico secundário associado com anosmia congênita (MECZEKALSKI et al., 2013). Para Koenigkam-Santos (2009), a explicação para este fenômeno pode ser fornecida por meio de estudos da embriogênese humana; há migração defeituosa de neurônios GnRH, que tem origem fora do cérebro, e que se deslocam juntamente com neurônios olfativos da região nasal para o hipotálamo. Devido a esta falha no processo migratório dos neurônios hipotalâmicos, a

deficiência do sentido do olfato está geralmente relacionada à hipoplasia ou aplasia dos bulbos e/ou sulcos olfatórios (ZAGHOUBANI, et al., 2013; LAYMAN, 2013; MANARA et al., 2014; SHIN, et al., 2015; SUN-JEONG et al., 2015).

A SK possui incidência populacional estimada entre 1:10.000 a 1:80.000, à depender do país de origem do estudo, tendo prevalência maior no sexo masculino (RIBEIRO; ABUCHAM, 2008; KOENIGKAM-SANTOS, 2009; SUN-JEONG et al., 2015). Enquanto síndrome genética, as alterações moleculares que podem causá-la são bastante heterogêneas (com ao menos ao menos 19 genes descritos como contribuintes para as bases moleculares da SK), com a maioria dos casos ocorrendo de maneira esporádica (SUN-JEONG et al., 2015). Em casos familiares, formas autossômicas recessivas, dominante e recessiva ligadas ao cromossomo X têm sido melhores descritas (OLIVEIRA et al., 2001).

1.4.1. Diagnóstico e evidências clínicas

Quanto ao diagnóstico da SK, em geral ocorre na adolescência devido ao atraso no desenvolvimento puberal, sendo que a avaliação hormonal deve evidenciar a produção insuficiente de gonadotrofinas hipofisárias (SEMINARA et al., 1998; WHITE et al., 1983; TRARBACH, 2004), mas já existem estudos apresentando formas de diagnóstico precoce, principalmente devido as alterações físicas presentes (como a agenesia renal ou criptorquidia) (SAFARTI et al., 2015). Já a anosmia ou hiposmia, que necessariamente precisam estar presentes na SK, podem ser diagnosticadas com o auxílio de kits comerciais como o “Smell Identification Test” (SENSONICS, INC) (KOENIGKAM-SANTOS, 2009).

Em muitos casos, a aquisição de neuroimagens por meio de ressonância magnética (IRM) é útil para confirmação do diagnóstico ao avaliar os tratos e sulcos olfatórios. Segundo Duprez et al. (2010) o corte coronal é o plano mais adequado para a visão geral do trato olfatório, com os bulbos olfatórios normalmente vistos

como estruturas bem definidas ao longo da lâmina crivosa e os sulcos olfatórios entre o giro reto e no giro orbital medial (ZAGHOUANI, 2013). Koenigkam-Santos et al. (2011) relatou que a aplasia do bulbo e do sulco olfatório são os achados mais comuns em pacientes com SK; em seu estudo, ausência ou atrofia dos bulbos/sulcos olfatórios foi encontrada em 84,62% dos pacientes.

Outros sinais e sintomas são ocasionalmente descritos em pacientes com SK, além do hipogonadismo e da anosmia ou hiposmia. Estes distúrbios incluem: sincinesias (QUINTON et al., 1996; KONEGKAN-SANTOS, 2011); movimentos oculares desordenados (SCHWANKHAUS et al., 1989; SÖDERLUND et al., 2002); nistagmo, agenesia do lobo olfativo, ataxia (BOULOUX et al., 1994; QUINTON et al., 2001; TRARBACH, 2004; KOENIGKAM-SANTOS, 2009); agenesia do corpo caloso (DODÉ et al., 2003); agenesia renal unilateral (ocasionalmente bilateral), lábio leporino (MOLSTED et al., 1997); agenesia de um ou vários dentes (hipodontia) (DE ZEGHER et al., 1995), deficiência auditiva, obesidade (DODÉ et al., 2006) e outras anomalias menos documentadas (LIEBLICH et al., 1982; WHITE et al., 1983; KERTZMAN et al., 1990; DANEK et al., 1992; CORTEZ, 1993; ABUJBARA, 2004; LAYMAN, 2010; SEMPLE; TOPALOGU, 2010; QUAYNOR et al., 2011; BALASUBRAMAIN; CROWLEY, 2011; LAYMAN, 2013; SUN-JEONG et al., 2015). O quociente intelectual (QI) é relatado variando desde rebaixado até normal, contudo a maior parte dos trabalhos onde esta variável foi investigada os participantes possuíam associadas à SK outros distúrbios neurológicos (CORTEZ, 1993; ABUJBARA, 2004; LAYMAN, 2010). Outras alterações cognitivas envolvem déficits visuoespaciais e atencionais (MASSIN et al., 2003; DODÉ & HARDELIN, 2010). Também foram relatados distúrbios psiquiátricos (BEZERRA DE MELO, 2013).

1.4.2. Características genéticas identificadas

Como dito anteriormente, ao menos 19 genes para a SK já foram identificados, todavia, estes estão presentes em no máximo 50% de todos os casos

com SK (DI SCHIAVI; ANDRENACCI, 2013; SUN-JEONG et al., 2015). A seguir estão destacadas algumas alterações genéticas classificadas associadas às respectivas fisiopatologias mais descritas. Defeitos no neurodesenvolvimento com mutações em KAL-1, NELF e SOX10; em estruturas e funções neuroendócrinas com alterações em KISS1, KISS1R, TACR3, TAC3; e em ambas por distúrbios em PROKR2, PROK2, FGFR1, FGF8, CHD7, HS6ST1 (HAYES; SEMINARA; CROWLEY, 1998; BIANCO; KAISER, 2009; ZENTNER; LAYMAN, 2010; SEMPLÉ; TOPALOGLU, 2010; QUAYNOR et al., 2011; BALASUBRAMAIN; CROWLEY, 2011; LAYMAN, 2013; SUN-JEONG et al., 2015).

O KAL-1, que codifica uma glicoproteína de matriz extracelular, foi implicado na forma ligada ao cromossomo X (FRANCO, et al., 1991; LEGOUIS et al., 1991; HARDELIN et al., 1992). Dodé et al. (2003), mostraram que o gene receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGFR1) também está envolvido em uma forma autossômica dominante da SK. Em 2006, foram identificados, em vários pacientes com SK, mutações nos genes PROK2 ou PROKR2 que codificam, respectivamente, prokineticin-2 e prokineticin receptor-2, receptores acoplados à proteína G (DODÉ et al., 2006; HARDELIN; DODÉ, 2008; SAFARTI et al., 2010). Falardeau e col. (2008) mostraram que o gene que codifica o fator de crescimento de fibroblastos (FGF)-8, um ligante de FGFR1, também está envolvido em alguns casos da SK (FALARDEU et al., 2008). Mutações no gene CHD7, que codifica uma proteína ligante ao cromodomínio helicase do DNA, subjacente à síndrome CHARGE, também foram relatados em alguns pacientes inicialmente diagnosticados com SK (KIM et al., 2008; JONGMANS et al., 2009; KIM; LAYMAN, 2011). Desde então, diversas pesquisas têm sido realizadas com intuito de encontrar mais genes relacionados à SK (HS6ST1 (TORNBERG et al., 2011), WDR11 (KIM; LAYMAN, 2011), SEMA3A (HANCHATE et al., 2012; YOUNG et al., 2012), HESX1 (NEWBERN et al., 2013), e o SOX10 (PINGAULT et al., 2013)).

Alguns estudos *in vitro* já foram realizados para confirmar muitas das mutações relatadas e, ainda outros são esperados, principalmente os referentes as mutações que apresentam efeitos deletérios sobre a atividade de sinalização do receptor, e estão presentes em alguns indivíduos não afetados clinicamente (DODÉ, et al., 2006; PITTELOUD, et al., 2007; COLE et al., 2008; MONNIER, et al., 2009). Isto, juntamente com a observação de que homozigóticos nulos para PROK2 ou

PROKR2 são suficientes para reproduzir o fenótipo da SK (MATSUMOTO, et al., 2006; PITTELOUD, et al., 2007), sugere fortemente que os pacientes portadores de mutações heterozigóticas adicionais em outros genes podem apresentar SK. Portanto, os genes PROK2 e PROKR2 são propensos a se envolverem tanto em mutações monogênicas recessivas, quanto em formas oligogênicas da SK (DODÉ; HARDELIN, 2009).

A herança digênica foi realmente mostrada em alguns pacientes que carregam mutações em PROKR2 e PROK2, KAL1 ou FGFR1 (DODÉ, et al., 2006; COLE et al., 2008; SAFARTI et al., 2009). Notavelmente, em alguns pacientes adicionais foram encontradas mutações em PROKR2 e GnRH1, GnRHR, ou KISS1R, genes que têm sido implicados à HH congênita normosmíca (CHAN, et al., 2009; SAFARTI et al., 2009; TUSSET, 2012). Na maioria dos pacientes com mutações heterozigóticas para PROKR2 ou PROK2, no entanto, espera-se que carreguem mutações adicionais em genes ainda não descobertos para SK.

De fato, como dito, mutações em genes identificados para SK até agora estão presentes em não mais que 50% de todos os pacientes diagnosticados com SK, indicando que vários outros genes desta síndrome ainda continuam por serem descobertos (DODÉ; HARDELIN, 2009; DI SCHIAVI; ANDRENACCI, 2013; SUN-JEONG et al., 2015). Uma vez que estes genes, quando mutados, podem causar vários graus de disfunção reprodutiva e olfativa, assim como diversas anomalias não reprodutivas, como anteriormente demonstradas para KAL1, FGFR1 e FGF8 (DODÉ; HARDELIN, 2009), alguma heterogeneidade clínica pode ser prevista entre pacientes com SK portadores de mutações monoalélicas. Em contraste, mutações bialélicas em PROKR2 ou em PROK2, que podem ser suficientes para causar o fenótipo consistente de SK, como sugerido por pesquisas com ratos mutantes para PROKR2 e PROK2, onde apresentam fenótipos menos variáveis (DODÉ; RONDARD, 2013).

Para Hardelin e Petit (1995), as observações feitas nessas pesquisas podem indicar que o gene KAL está envolvido não só no desenvolvimento dos sistemas olfativo e reprodutivo, mas também no desenvolvimento de outras redes neuronais. Assim, a aferição de alterações no desenvolvimento das funções influenciadas pelo gene KAL1 é uma questão de pesquisa importante, pois as alterações presentes na

SK podem contribuir no conhecimento sobre o desenvolvimento cerebral, principalmente em consequências hormonais, estruturais e de movimento. Esses resultados direcionam o presente trabalho, mobilizando-o na descrição e verificação dos mecanismos de reorganização e adaptação do cérebro em pessoas com SK.

1.4.3. Alterações em exames de neuroimagem.

Achados em regiões fronto-basais têm sido consistentemente descritos, principalmente em áreas relacionadas ao rinencéfalo e em estruturas ósseas desde os primeiros relatos desta síndrome (MAESTRE DE SAN JUAN, 1856; DE MORSIER, 1954; QUINTON, 1996; de M. FREITAS, P., 2001; MAIONE et al., 2013). O aumento do volume dos tratos córtico-espinais e corpo caloso também foram descritos em exames de ressonância magnética sugerindo o envolvimento de estruturas cerebrais além do prosencéfalo (KRAMS et al., 1999).

No estudo realizado por Koenigkam-Santos e col. (2008) para investigar volume de substância cinzenta e branca em pacientes do sexo masculino com SK, foi possível identificar alterações em várias áreas fora do prosencéfalo. Dentre os achados, estão: maior volume de massa cinzenta no giro pré-central bilateralmente, giro occipital médio esquerdo e giro frontal médio; diminuição do volume de substância cinzenta no giro para-hipocampal à direita; aumento do volume de substância branca no cuneus esquerdo e no giro do cíngulo direito; e diminuição do volume de substância branca no giro frontal superior esquerdo, giro frontal medial direito, no lobo frontal e na ínsula esquerda.

Segundo Manara et al., (2014), a relação entre as alterações marcantes na substância branca e cinzenta parecem sugerir que estas mudanças constituem um desenvolvimento arquitetônico anormal. Vários estudos de neuroimagem têm apresentado diferenças quantitativas, estruturais e volumétricas e pacientes com SK, principalmente relacionadas às áreas motoras, mas não apenas (KOENIGKAM-SANTOS et al., 2010; MANARA et al., 2015). Além disso, todas as alterações parenquimatosas estão localizadas muito perto do sulco olfativo, provavelmente

relacionadas com a hipoplasia e/ou aplasia em áreas do rinencéfalo. Para estes autores, estudos sobre os domínios cognitivos são fundamentais para ajudar a definir o impacto destas alterações estruturais no cérebro.

1.4.4. Aspectos cognitivos e comportamentais.

Para Manara e col. (2015), como a sincinesia é geneticamente ligado à KAL1 e, menos frequentemente, a mutações em PROK2/PROKR2 (QUINTON et al., 2001; KOENIGKAM- SANTOS et al., 2010; COSTA-BARBOSA et al., 2013), pode-se inferir que o envolvimento de genes específicos pode determinar outras alterações cerebrais concomitantes. De fato, mutações KAL-1 também parecem estar associadas com um fenótipo mais grave de deficiência reprodutiva. Para estes autores a escassez de pesquisas contendo aspectos neuropsicológicos é um agravante na compreensão e investigação de alterações cognitivas sutis específicas entre os subgrupos de SK.

Além do presente trabalho, existem poucas publicações referentes aos aspectos cognitivos e comportamentais relacionados à SK. Verhoeven e col. (2013) apresentaram um estudo de caso onde o paciente, do sexo masculino e com 28 anos de idade, apresentou sintomas psicóticos negativos seguidos de um episódio paranoico esquizofrênico um ano antes. Para Bezerra de Melo (2013), é possível indicar uma maior prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com SK em relação a controles saudáveis, contudo em seu estudo nenhum transtorno específico apresentou diferença estatisticamente relevante.

O trabalho de Verhoeven (2013), ainda apresentou eficiência intelectual inferior ao grupo de referência, conjuntamente com déficits na velocidade de processamento de informação e prejuízo em tarefas de funções executivas e nas relações sociais. Infelizmente o trabalho não foi pareado e a investigação genética não identificou mutações genéticas. Para Wojniusz (2013) o déficit identificado na habilidade de orientação espacial é independente dos esteroides sexuais. Castañeyra-Perdomo (2014) argumentou que a falta de efeitos do tratamento de

GnRH em avaliações repetidas de orientação espacial também sugere que os hormônios da puberdade não modulam significativamente o desenvolvimento desta função cognitiva, contudo todos os seus pacientes com SK apresentaram esta disfunção. Esta descoberta suporta a hipótese de que a orientação espacial como uma função cognitiva é principalmente pré-programada e que está relacionada com alguma alteração estrutural durante o desenvolvimento cerebral.

Também é possível encontrar na literatura estudos de caso que descrevem déficits intelectuais. Obaydi (1992) descreveu um paciente de 62 anos, caucasiano, com comportamento agressivo e déficit intelectual. Neste relato ele apresenta que a origem genética da síndrome pode ser capaz de explicar o déficit intelectual. No entanto, esse autor faz uma associação da síndrome de Kallmann com a síndrome do X-frágil. É possível que este, ao analisar a relação das alterações moleculares com herança familiar, tenha formulado uma hipótese de associação entre as síndromes, mas é a probabilidade maior é de que este acontecimento seja incidental (visto que são poucos os relatos destas comorbidades descritos na literatura). Referente aos aspectos comportamentais, a agressividade é relatada em diversos trabalhos, sendo um dos achados mais significativos destacados por alguns outros (VAGENAKIS, 2004; VERHOEVEN, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar os aspectos neuropsicológicos em pessoas diagnosticadas com a síndrome de Kallmann.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estabelecer critérios para avaliação das principais funções relacionadas com a síndrome de Kallmann;
2. Caracterizar parâmetros para os diferentes distúrbios apresentados por pessoas com síndrome de Kallmann.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO.

Para a realização do estudo foi adotado o delineamento transversal com a comparação entre grupos. Esta teve como finalidade estabelecer qual a especificidade funcional para cada grupo, e deste modo saber quais as funções estão desenvolvidas ou aperfeiçoadas ao longo dos anos em indivíduos com SK, em comparação com o grupo controle.

Cada participante, controle ou clínico, convidado a participar dessa pesquisa teve suas dúvidas esclarecidas após apresentação do projeto. A pesquisa teve início seguido após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP/RP), parecer de número 773.327 (05/08/2014). A identificação do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 30940914.7.0000.5440. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Este estudo foi composto de avaliação neuropsicológica realizada em uma sala de pesquisa cedida pelo Centro de Ciências das Imagens do HCFMRP -USP. O processamento estatístico foi realizado em workstations PCs Windows por meio do software R estatística.

3.2. PARTICIPANTES

3.2.1. Grupo clínico:

Foram selecionados a participar deste estudo 24 adultos, do sexo masculino, com idade entre 18 e 62 anos, diagnosticados com a síndrome de Kallmann (SK), em seguimento ambulatorial pelo serviço de endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

- USP. A seleção destes participantes foi realizada a partir dos prontuários do serviço supra onde estavam contidos o diagnóstico da síndrome, bem como potenciais fatores de exclusão (i.e. presença alterações neurológico ou psiquiátricas não relacionadas com a SK). O contato ocorreu por meio de telefonemas e/ou cartas-convites onde era explicitada intenção dos mesmos. Entre os pacientes selecionados 6 não foram encontrados, ou não responderam às tentativas de contato, 2 se recusaram a participar da pesquisa e 16 aceitaram. Antes da realização da bateria neuropsicológica, à cada sujeito era novamente apresentado o projeto, realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sanadas as dúvidas, e por fim assinado o TCLE. É importante destacar que nenhum destes possui ou possuiu vínculo de trabalho ou subordinação com os investigadores. Todos os participantes que assentiram participar finalizaram as etapas propostas.

3.2.2. Grupo controle:

Para compor o grupo controle, cada participante deste grupo foi buscado individualmente com intuito de possuir características educacionais, etárias e socioeconômicas o mais similares possível a um membro do grupo clínico, com finalidade de pareamento. Para isto, o pesquisador se locomoveu à escolas noturnas do programa de Educação de Jovens e Adultos, feiras livres, mercados, praça e parques municipais, e outros espaços. Após se identificar, enquanto pesquisador, aos sujeitos, foi perguntada a idade, escolaridade e ocupação de diversas pessoas. Nos casos em que houve semelhanças dos aspectos anteriormente descritos com um paciente com síndrome de Kallmann (ex. mesma idade e escolaridade), este sujeito, então, era convidado a participar de projeto, seguido de explicação do mesmo.

Antes da realização do exame neuropsicológico, era novamente apresentado o projeto, realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sanadas as dúvidas, e por fim assinado o TCLE. Este grupo, por fim, foi composto por 16 sujeitos autodeclarados saudáveis, sem histórico relatado de distúrbios

neurológicos, psiquiátricos e/ou psicológicos. É importante destacar que nenhum destes possui ou possuiu vínculo de trabalho ou subordinação com os investigadores.

3.3. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Todos os participantes deste estudo passaram por avaliações de quociente intelectual e das funções cognitivas, realizadas por meio da avaliação neuropsicológica. Esta avaliação é o exame das funções cognitivas do indivíduo como a orientação visuoespacial, memória, funções dependentes da linguagem, atenção e funções executivas, por meio de procedimentos e testes padronizados. Para realização deste exame, os participantes foram encaminhados a uma sala confortável, com boa ventilação e iluminação, cedida pelo Centro de Ciências das Imagens do HCFMRP. Este procedimento demorou aproximadamente 150 minutos, sendo garantida ao participante a interrupção, caso necessitasse, sem prejuízos. Em seguida serão descritos os instrumentos utilizados nesta etapa e o que estes se propõem a avaliar.

3.3.1. Entrevista de Anamnese

O objetivo da entrevista de anamnese foi identificar os dados referentes ao quadro clínico dos participantes. Foi perguntando aos participantes sobre possíveis dificuldades durante a escolarização, queixas cognitivas, se já fez ou fazia uso de medicações psiquiátricas, sobre o histórico de saúde, dele e da família, escolaridade, nível educacional, como eram as relações interpessoais e afetivas, se possuía filhos, irmãos, além de outras para melhor caracterizar o sujeito.

3.3.2. Escala Weschsler de Inteligência para Adultos – 3ª edição (WAIS-III)

A WAIS-III constitui um elemento fundamental no cotidiano neuropsicológico, sendo composta por 14 subtestes, que serão descritos a seguir, divididos em dois subgrupos, verbais e execução (WECHSLER, 1997), com padronização brasileira realizada por Nascimento em 2004. Para Romero e Vazquz (2002), este teste capaz de fornecer informaes acerca dos aspectos mais importantes do funcionamento intelectual, e tambm do comportamento do sujeito avaliado.

O teste proporciona 3 tipos de quociente intelectuais (Q.I.): o quociente intelectual verbal (Q.I.V.), que corresponde ao desempenho nos subtestes Vocabulrio, Semelhanas, Informao, Aritmtica, Dgitos, Sequncia de Nmeros e Letras e Compreenso; o quociente intelectual executivo, ou de execuo, (Q.I.E.), relativo aos subtestes Completar Figuras, Cubos, Raciocnio Matricial, Procurar Smbolos, Arranjo de Figuras, Armar Objetos e Cdigos; e o quociente intelectual total, que inclui os resultados de ambos os anteriores em um nico quociente (RORIZ, 2011).

Para alm dos quocientes, o WAIS-III tambm apresenta resultados por meio de um modelo de quatro fatores: Compreenso Verbal; Organizao Perceptual; Memria Operacional; e Velocidade de Processamento. devido tanto ao seu potencial enquanto instrumento que avalia inteligncia, apresentando informaes sobre os quocientes intelectuais, quanto pelos subtestes que avaliam habilidades/funes especficas, que esta uma das ferramentas neuropsicolgicas mais utilizadas no mundo (CAMARA et al., 2000; RABIN et al., 2005) e frequentemente considerada o padro ouro na avaliao intelectual, capaz de fornecer informaes sobre a presena de diversos dficits, provendo pistas sobre quais funes esto alteradas e o perfil desta disfuno (LEZAK et al., 2004).

3.3.2.1. Informação

Este subtestes é composto por 28 elementos e tem como objetivo principal determinar se o paciente possui ou não conhecimentos esperados para o seu nível educativo, profissional e social e se é capaz de acessar e recuperar as informações requeridas (BENEDET, 2002). Se trata, desse modo, de um subteste que faz uso da memória semântica (MADER; MERO; FERREIRA, 2004). Para responde-lo, o avaliado precisa possuir uma compreensão auditiva e uma atenção normal, além da capacidade preservada de elaborar estratégias e reproduzi-las oralmente.

3.3.2.2. Completar Figuras.

Composto por 20 figuras, com uma parte ausente, este subtestes tem como objetivo principal determinar se o avaliado é capaz de diferenciar a informação relevante da irrelevante. Também necessita que o sujeito recorde de características estruturais ou funcionais do estímulo. Desse modo, avalia a memória semântica não verbal. Para executar esta tarefa é necessária preservação das habilidades atencionais, visuoperceptivas e gnósticas, que permite a exploração do estímulo e o subsequente julgamento (BENEDET, 2002; GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004).

3.3.2.3. Dígitos

Teste subtestes é composto por duas tarefas distintas: a repetição de dígitos na ordem direta (OD), que avalia o *buffer* fonológico da memória de trabalho; e a repetição de dígitos na ordem inversa (OI) a apresentada, que busca avaliar a capacidade de controle mental. Dessa forma, segundo Lezak (2004), estas fazem

uso de funções cerebrais distintas, sendo, contudo, sensíveis às dificuldades atencionais.

3.3.2.4. Arranjo de Figuras

Composto por dez elementos, cada um com uma sequência temporal de eventos que deve ser organizado pelo avaliado da maneira correta. O objetivo principal desta tarefa é identificar a capacidade do sujeito de organizar logicamente as cenas apresentadas (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004).

3.3.2.5. Vocabulário

Busca avaliar a extensão do vocabulário do avaliado em dois níveis; do conhecimento ou não das palavras e da qualidade do conceito que tem associado com cada uma delas (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004).

3.3.2.6. Cubos

Consta de nove cubos bicolores (vermelho e branco) e uma série de estímulos bidimensionais com complexidade crescente. Segundo Benedet (2002):

“A tarefa implica em um número de habilidades cognitivas não verbais, que dependem de regiões corticais anteriores e posteriores e que implicam a um e outro hemisfério cerebral. Incluem: a) percepção de um estímulo visual e análise das partes que o compõe; b) planejamento da reprodução da tarefa e da reprodução do modelo e execução controlada deste plano; c) identificação da face dos cubos que corresponde a cada um dos

componentes; d) integração dos diferentes componentes dentro do modelo; e) comprovação de se o resultado coincide com o modelo; f) correção do resultado se não coincide; e g) nova comprovação.” (BENEDET, 2002, p. 331).

3.3.2.7. Aritmética

Composto por 14 problemas matemáticos de dificuldade crescente. Além de avaliar a capacidade do avaliado resolver os problemas mentalmente, requer que as habilidades atencionais e suas habilidades de compreensão auditiva, memória de trabalho e planejamento mental (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

3.3.2.8. Armar Objetos

Tarefa composta por quatro quebra-cabeças de figuras familiares. O seu objetivo avaliar habilidades visuoperceptivas, gnósticas e praxias construtivas.

3.3.2.9. Compreensão

Constam 16 elementos que avaliam a compreensão de princípios dirigentes de algumas sociedades e ao raciocínio aplicado às situações de vida cotidiana. É uma tarefa com um componente social e ético muito marcante, sendo importante a atenção do pesquisador durante a sua avaliação.

3.3.2.10. Códigos

É uma tarefa realizada pela adequada execução da aprendizagem incidental. A importância deste subteste está na habilidade desta forma de aprendizagem intervir em um grande número de funções diferentes, como a atenção sustentada, habilidades visuoperceptivas e visuoconstrutivas, vigilância, sequência espacial e resistência a fadiga (WECHSLER, 1997; NASCIMENTO, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

3.3.2.11. Semelhanças

Esta é uma tarefa de categorização verbal, composta por 14 elementos apresentados auditivamente, onde o avaliado deve julgar a semelhança entre dois objetos ou conceitos. Assim, ela requer que o sujeito seja capaz de recrutar os conceitos correspondentes a partir da forma fonológica das palavras, a manutenção dos estímulos pela memória de trabalho enquanto os compara, e a habilidade de compará-los a partir de suas características mais relevantes e representativas. As limitações em qualquer um destes aspectos podem interferir no desempenho deste subtestes (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006; RORIZ, 2011).

3.3.2.12. Raciocínio Matricial

Este teste é composto por 26 elementos constituído por um padrão a ser completado por cinco respostas alternativas, e apenas uma correta. Estes elementos podem se distribuir em dois tipos: a) completar o padrão visual incompleto, utilizando habilidades visuoperceptivas e visuoconstrutivas; b) completar um padrão visual utilizando raciocínio lógico. Alterações de funções visuoperceptivas interferem de

modo importante com esta tarefa última, ainda que não constituam o objetivo da mesma (BENEDET, 2002).

3.3.2.13. Procurar Símbolos

Esta tarefa possui 60 elementos, cada um com um grupo alvo e outro de busca. O avaliado deve julgar se, em cada elemento, um dos símbolos do grupo alvo está presente no grupo de busca, marcando "sim" ou "não". Este subteste também avalia as funções visuoperceptivas e visuoespaciais (FLANAGAN; MCGREW; ORTIZ, 2000).

3.3.2.14. Sequência de Números e Letras

Tarefa composta por sete elementos cada um contendo três séries de letras e números mesclados e sequenciados aleatoriamente. Esta tarefa possui uma forte influência das funções mnemônicas de trabalho e de processamento de informação.

3.3.3. Teste F.A.S. (Fluência Verbal)

É um teste de fácil aplicação, consistindo da produção de palavras por via fonológica sob condições delimitadas, com tempo limitado (iniciando com uma determinada letra). Desse modo, identifica a capacidade do avaliado de organizar e planejar uma produção de palavras e bastante sensível a déficits de planejamento (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

3.3.4. Figura Complexa de Rey

Também é um dos testes neuropsicológicos mais comum (CAMARA et al., 2000). Sua popularidade deriva do fator deste permitir uma ampla variedade de processos cognitivos, incluindo habilidade de planejamento, estratégias de resolução de problemas, bem como funções perceptuais, motora e de memória episódica (MEYERS; MEYERS, 1995; GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006; KENNEDY; MORRE, 2010).

3.3.5. Trail Making Test (Teste de Trilhas)

Consiste de 2 partes, A e B. A primeira parte consiste apenas de números que devem ser ligados na sequência crescente. A parte B apresenta uma mistura de números e letras, sendo necessário que o avaliado alterne entre números e letras na sequência crescente e alfabética, respectivamente. Ele avalia a velocidade de varredura visual, manutenção da atenção, flexibilidade mental e função motora (ROMERO; VÁZQUEZ, 2004).

3.3.6. Teste Stroop

É uma técnica usada mais indicada para examinar a capacidade de concentração; para completá-lo é necessário que o controle inibitório funcione adequadamente diante de estímulos distratores. Desse modo, avalia a capacidade de controle inibitório, ou seja, a facilidade com que o participante pode mudar seu set perceptivo de acordo com a variação de demanda e suprimir uma resposta habitual em favor de uma não habitual (GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006; KENNEDY; MORRE, 2010).

3.3.7. Teste de Reprodução Visual e Teste de Memória Lógica (Weschler Memory Scale – Revised)

O teste de Memória Lógica inclui história breves e o Reprodução Visual a apresentação de estímulos. Em ambos são pedidos para que o avaliado recorde as informações imediatamente após a apresentação e após 30 minutos. Assim, avalia as capacidades de memória imediata e tardia para desenhos geométricos simples e para trechos verbais complexos (GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004).

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a realização da análise estatística as variáveis foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se a distribuição dos dados era paramétrica ou não-paramétrica. Variáveis categóricas passaram por análises utilizando os testes exato de Fischer ou teste do Qui-quadrado, e variáveis numéricas por meio da ANOVA, teste “t”, Kuskall-Wallis ou Mann-Witney, dependendo do número de grupos e forma de distribuição. O nível de significância estabelecido foi igual ou inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Participaram da análise deste estudo 32 indivíduos do sexo masculino, destros, com idade entre 23 e 62 anos (média = 42,06, desvio padrão = 13,65). Estes participantes foram divididos em dois grupos, um clínico e outro controle, pareados em função da idade e da escolaridade dos participantes diagnosticados com a síndrome de Kallmann. Todas as pessoas que aceitaram participar foram submetidas à avaliação neuropsicológica completa. Nos gráficos 4.1 e 4.2 estão dispostos os dados referentes às idades e ao nível de instrução formal (educação), respectivamente.

Tabela 4.1 - Idade dos participantes no momento da avaliação.

		Grupo Controle	Grupo Clínico
N	Válido	16	16
	Ausente	0	0
Média		42,06	42,06
Desvio Padrão		13,647	13,647
Variância		186,254	186,254
Mínimo		23	23
Máximo		62	62

Gráfico 4.1 – Frequência e distribuição das idades dos participantes.

Gráfico 4.2 – Escolaridade dos participantes

As próximas seções descreverão mais especificamente cada grupo de participantes; posteriormente os resultados dos testes estatísticos realizados com intuito de avaliar possíveis diferenças entre os grupos controle e clínico.

4.1. DADOS DESCRITIVOS DOS GRUPOS DO ESTUDO

4.1.1. Grupo controle

Todos os participantes deste grupo alegaram nascimento a termo, desenvolvimento neuropsicomotor sem alterações, desempenho escolar sem queixas e ausência de distúrbios neurológicos, psiquiátricos e/ou psicológicos. Em relação ao histórico familiar, um dos participantes relatou que o avô materno referiu

ter tido epilepsia durante a infância, tendo realizado acompanhamento até a adolescência, quando não mais apresentou crises.

Também foi possível identificar que 90% dos participantes do grupo controle têm irmãos (média = 4,2, desvio padrão = 2,1), e quando os participantes deste grupo foram questionados sobre a existência de filhos, apenas dois participantes referiram ainda não ter prole.

Conforme pode ser observado nos gráficos 4.3 e 4.4, 80% informaram estar em um relacionamento estável - amasiados - ou casados, 57,5% desempenha alguma atividade remunerada e 12,5% relataram estar aposentados.

Gráfico 4.3 – Estados civis dos participantes do grupo controle.

Gráfico 4.4 – Estado ocupacional dos participantes do grupo controle.

Conforme o gráfico 4.5, referente à presença familiar de distúrbios neurológicos, 18,7% dos participantes não souberam informar. Ao serem indagados sobre a presença de algum distúrbio psiquiátrico em seus familiares, todos os participantes negaram a presença destes.

Gráfico 4.5 - Presenças de distúrbios neurológicos no histórico familiar dos participantes do grupo controle.

4.1.2. Grupo clínico

Dois participantes referiram ter nascido prematuramente, contudo negaram complicações decorrentes deste fato. No que se refere ao desenvolvimento neuropsicomotor, foram referidas dificuldades para iniciar a comunicação verbal em três sujeitos – ocorrendo apenas após o segundo ano de vida. Estes negaram ter tido acompanhamento especializado para esta tarefa.

Os participantes deste grupo negaram possuir quaisquer distúrbios neurológicos, psiquiátricos e/ou psicológicos, bem como em históricos familiares, dois irmãos participantes deste estudo informaram que possuíam outro irmão com diagnóstico clínico de esquizofrenia, que teria cometido suicídio.

Nos gráficos 4.8 e 4.9 estão apresentados os dados referentes ao estado civil e à ocupação dos participantes do grupo clínico. Conforme exposto, 75% dos participantes estão envolvidos em relações estáveis, e 81,2% são assalariados (empregados ou aposentados) e 75% possuem irmãos (média = 2,1 e desvio padrão = 1,3), sendo que destes 24% também foram diagnosticados com a síndrome de Kallmann. Os participantes do grupo clínico não possuem filhos. Os gráficos 4.9 e 4.10 apresentam as respostas sobre quando os participantes foram questionados referentes à presença de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas no histórico

familiar. Foram relatados dois casos de acidente vascular cerebral, um caso de esquizofrenia e um caso de demência. Grande parte dos pacientes que relataram possuir familiares com alguma desordem relacionada ao sistema nervoso central não souberam informar de qual se tratava.

Gráfico 4.6 - Estados civis dos participantes do grupo clínico.

Gráfico 4.7 – Ocupação dos participantes do grupo clínico.

Gráfico 4.8 – Presença de irmãos e frequência de diagnóstico de síndrome de Kallmann nos mesmos.

Gráfico 4.9 – Presença de distúrbios neurológicos no histórico familiar dos participantes do grupo clínico.

Gráfico 4.10 – Presença de distúrbios psiquiátricos no histórico familiar dos participantes do grupo clínico.

4.2. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DOS GRUPOS CONTROLE E CLÍNICO

4.2.1. Resultados da avaliação do quociente intelectual

Como pode ser observado, no gráfico 4.11, o grupo clínico apresentou desempenho inferior ao grupo controle. Esta diferença foi estatisticamente perceptível para os quocientes intelectuais total,⁽²⁾ (QI total) com $p = 0,003$; executivo, (QI executivo) com $p = 0,014$ e; verbal (QI verbal) com $p < 0,001$.

² Foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Gráfico 4.11 – Diferenças dos aspectos intelectuais entre os grupos clínico e controle.

Nas informações fornecidas pela tabela 4.2 podem ser observadas as médias dos escores relacionados aos quocientes intelectuais para os grupos analisados, assim como os respectivos índices de significância.

Tabela 4.2 - Desempenho intelectual dos participantes dos grupos clínico e controle no WAIS III.

	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
QI Total	110,38	9,91	96,38	11,50	0,003*
QI Verbal	107,81	10,21	92,81	10,82	<0,001**
QI Executivo	112,50	11,03	101,00	13,67	0,014*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

No gráfico 4.12 estão disponíveis os dados referentes aos índices fatoriais do WAIS-III. Conforme visto, os participantes do grupo clínico obtiveram escores inferiores, sendo estas diferenças estatisticamente relevantes para todos os índices fornecidos pelo instrumento: Índice de Compreensão Verbal (ICV, com $p = 0,002$); o Índice de Organização Perceptual (IOP, com $p = 0,031$); o Índice de Memória

Operacional (IMO, com $p = 0,003$); e o Índice de Velocidade de Processamento³ (IVP, com $p = 0,032$).

Gráfico 4.14 – Diferenças dos escores dos índices fatoriais do, WAIS-III, entre os grupos clínico e controle.

Na tabela 4.5 é possível observar as médias dos escores referentes aos índices fatoriais de cada grupo pesquisado, bem como os seus respectivos índices de significâncias.

Tabela 4.3 – Escores dos índices fatoriais dos grupos clínicos e controles no teste WAIS III.

	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
ICV	107,31	8,138	93,13	14,35	0,002*
IOP	111,94	13,12	101,00	14,24	0,031*
IMO	108,88	13,59	95,88	8,43	0,003*
IVP	110,25	10,87	102,00	14,12	0,032*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

³ Foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

A tabela 4.4 exibe os escores referentes aos 14 subtestes que compõe o WAIS III, no gráfico 4.13 estão destacados entre quais pontuações foram identificadas diferenças importantes nos grupos. Dito isto, poderá ser observado que o desempenho dos participantes com síndrome de Kallmann foi globalmente inferior ao dos participantes do grupo controle, havendo diferenças significativas nos subtestes de Cubos (CB), Raciocínio Matricial (RM), Arranjo de Figuras (AF), Vocabulário (VC), Semelhanças (SM), Dígitos (DG), Informação (IF), Compreensão (CP) e Sequência de Números e Letras (SNL).

Tabela 4.4 – Escores dos grupos, clínicos e controle, nos subtestes que compõe o teste WAIS III.

Subtestes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
CD ⁴	12,38	1,54	10,75	3,60	0,244
CF	11,50	2,50	9,63	2,82	0,056
CB	12,63	2,80	9,94	3,10	0,015*
RM	11,94	2,79	9,94	2,43	0,039*
AF ³	12,63	1,92	11,00	2,25	0,047*
PS	12,44	2,47	10,88	2,82	0,107
AO	10,81	1,68	10,13	2,72	0,399
VC	10,25	2,11	7,44	3,05	0,005*
SM	12,19	2,73	9,44	2,75	0,008*
AT	12,00	3,79	9,88	2,06	0,058
DG	11,13	3,13	9,00	1,86	0,027*
IF	12,44	2,03	10,00	2,80	0,009*
CP	10,00	3,20	7,06	2,95	0,011*
SNL ³	11,69	3,57	8,81	2,37	0,021*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

⁴ Foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Gráfico 4.13 – Diferenças entre os escores dos subtestes do WAIS-III em relação aos grupos controle e clínico.

4.2.2. Avaliação das funções executivas e atencionais.

Diferenças entre os grupos controle e clínico foram identificadas em todos os instrumentos utilizados para avaliar estas funções, a saber: Trail Making Test A⁵ (TMTA, Teste de Trilhas Forma A), $p = 0,027$; Trail Making Test B (TMTB, Teste de Trilhas Forma B), $p < 0,001$; e teste de Stroop nos cartões Retângulos ($p < 0,001$), Palavras ($p < 0,001$) e Cores ($p = 0,003$). É importante destacar que nestes instrumentos, com exceção do Teste de Fluência Verbal (F.A.S.), o resultado é fornecido com base no tempo de execução da tarefa, ou seja, quanto maior o tempo, pior o desempenho. No gráfico 4.14, as barras são referentes ao tempo, em segundos, em que cada grupo levou para concluir estas atividades.

Gráfico 4.16 – Diferença entre os testes que avaliam as funções executivas.

⁵ Foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Tabela 4.5 – Escores obtidos nos testes que avaliam as funções executivas.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
TMTA ⁴	41,37	19,09	67,69	43,33	0,027*
TMTB ⁴	64,565	29,77	146,65	72,51	<0,001**
Stroop 1 (Retângulos) ⁴	13,50	3,09	23,14	5,60	<0,001**
Stroop 2 (Palavras) ⁴	16,43	3,18	29,92	10,22	<0,001**
Stroop 3 (Cores) ⁴	26,68	7,08	40,78	13,60	0,003*

p*<0,05; *p*<0,001

4.2.3. Avaliação da velocidade de processamento.

Gráfico 4.15 – Diferença entre os subtestes do WAIS III que avaliam a velocidade de processamento.

Tabela 4.6 – Escores obtidos nos testes que avaliam a velocidade de processamento.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
Código	11,50	2,50	9,63	2,82	0,049*
Procurar símbolos	12,44	2,47	10,88	2,82	0,107

p*<0,05; *p*<0,001

4.2.4. Avaliação das funções mnésicas

Como observado nas seções a seguir, o grupo clínico apresentou desempenho inferior em todas as áreas das funções mnemônicas avaliadas, sendo estas diferenças estatisticamente importantes para os testes de Memória Lógica I (ML I, $p=0,001$), Memória Lógica II (ML II, $p<0,001$), Reprodução Visual I (RV I, $p=0,018$), Reprodução Visual II (RV II, $p=0,001$), Sequência de Números e Letras (SNL, $p=0,021$) e Dígitos (DG, $p=0,027$).

4.2.4.1. Memória Operacional

Tabela 4.7 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória operacional.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	p -value
Aritmética	12,00	3,79	9,58	2,06	0,048*
Dígitos	11,13	3,13	9,00	1,86	0,027*
Sequência de Números e Letras	11,69	3,57	8,81	2,37	0,021*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$

Gráfico 4.16 – Diferença entre os testes que avaliam a memória operacional.

4.2.4.2. Memória Declarativa Imediata

Tabela 4.8 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória imediata verbal e a memória imediata visual.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
Memória Lógica I	25,13	7,11	15,94	7,16	0,001*
Reprodução Visual I	31,50	5,95	24,69	9,12	0,018*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Gráfico 4.17 – Diferença entre o teste que avaliam a memória verbal imediata.

Gráfico 4.18 – Diferença entre o teste que avaliam a memória visual imediata.

4.2.4.3. Memória Declarativa de Longo Prazo.

Gráfico 4.19 – Diferença entre o teste que avaliam a memória declarativa verbal de longo prazo.

Gráfico 4.20 – Diferença entre o teste que avaliam a memória declarativa visual de longo prazo.

Tabela 4.9 – Escores obtidos nos testes que avaliam a memória declarativa verbal e visual de longo prazo.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
Memória Lógica II	19,44	6,34	9,56	6,74	<0,001**
Reprodução Visual I	31,50	5,95	24,69	9,12	0,018*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

4.2.5. Avaliação das habilidades de compreensão verbal.

Conforme exposto no gráfico 4.21, a compreensão verbal esteve globalmente inferior nos participantes com a síndrome de Kallmann em todos os testes, quando comparados aos indivíduos do grupo controle.

Gráfico 4.21 – Diferença nos escores dos testes que avaliam as habilidades linguísticas.

Gráfico 4.22 – Diferença entre os grupos no teste de fluência verbal.

Tabela 4.10 – Escores dos testes que avaliam funções visuoespaciais.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
Semelhanças	12,19	2,73	9,44	2,75	0,008*
Vocabulário	10,25	2,11	7,44	3,05	0,005*
Informação	12,44	2,03	10,00	2,80	0,009*
Teste de Fluência Verbal (FAS)	33,69	6,34	26,19	8,10	0,007*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

4.2.6. Avaliação da organização perceptual.

Em relação às funções visuoespaciais, ficaram evidentes as diferenças significativas nos testes de Cubos ($p=0,015$) e Raciocínio Matricial ($p=0,039$).

Gráfico 4.23 – Diferença nos escores dos subtestes do WAIS-III que avaliam as habilidades visuoespaciais entre os grupos controle e clínico.

Tabela 4.11 – Escores dos participantes nos testes que avaliam a organização perceptual.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância <i>p-value</i>
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Cubos	12,63	2,80	9,94	3,10	0,015*
Completar Figuras	12,38	1,54	10,75	3,60	0,244
Rac. Matricial	11,94	2,79	9,94	2,43	0,039*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

4.2.7. Avaliação da construção visuoespacial.

Gráfico 4.24 – Diferença nos escores dos testes que avaliam as habilidades visuoespaciais entre os grupos controle e clínico.

Gráfico 4.25 – Diferença nos escores do teste Figura Complexa de Rey entre os grupos controle e clínico.

Tabela 4.12 – Escores dos participantes nos testes que avaliaram as funções visuoespaciais.

Testes	Grupo Controle		Grupo Clínico		Índice de significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
Figura de Rey (imediata)	24,81	8,81	26,50	6,31	0,850
Figura de Rey (tardia)	15,37	7,41	11,31	3,05	0,048*
Armar Objetos	10,81	1,68	10,13	2,72	0,399
Arranjo de Figuras	12,63	1,92	11,00	2,25	0,047*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

4.3. DESEMPENHO INTELECTIVO DOS PARTICIPANTES COM SÍNDROME DE KALLMANN DE ACORDO COM AS ALTERAÇÕES MOLECULARES IDENTIFICADAS: UMA ESTUDO PRELIMINAR.

Alterações moleculares foram identificadas em 56,25% dos participantes, conforme exposto no gráfico 4.26, à saber em: KAL1, PROKR2 e FGFR1. Estas alterações estão entre as mais frequentemente referidas na literatura e provavelmente as mais bem caracterizadas (HERNANDO-QUINTANA et al., 2016).

Gráfico 4.26 – Presença de alterações moleculares nos participantes deste estudo.

Conforme estão apresentados nos gráficos 4.27, 4.28 e 4.29, foi possível identificar que os pacientes com alterações em PROKR2 apresentam resultados mais satisfatórios que os demais. Nas tabelas 4.13, 4.15 e 4.16 são fornecidos dados das análises estatísticas. Foi identificada diferença estatisticamente relevante para o quociente intelectual executivo (QI Executivo), tanto em relação aos pacientes com mutações em KAL1 ($p=0,023$), quanto em FGFR-1 ($p=0,038$).

Gráfico 4.27 – Quocientes intelectuais totais dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Gráfico 4.28 – Quocientes intelectuais verbais dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Gráfico 4.29 – Quocientes intelectuais executivos dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Tabela 4.13 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e FGFR1.

	PROKR2		FGFR-1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
QI Total	99,25	2,217	91,00	7,071	0,077
QI Verbal	93,25	7,932	90,00	7,071	0,653
QI Executivo	106,25	4,787	93,00	5,657	0,038*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Tabela 4.14 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e KAL1.

	PROKR2		KAL1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
QI Total	99,25	2,217	80,00	16,523	0,063
QI Verbal	93,25	7,932	79,67	16,166	0,196
QI Executivo	106,25	4,787	81,67	14,640	0,023*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Tabela 4.15 – Diferença entre os quocientes intelectuais Total (QI Total), Verbal (QI Verbal) e Executivo (QI Executivo) dos pacientes com alterações moleculares em KAL1 e FGFR-1.

	KAL1		FGFR-1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
QI Total	80,00	16,523	91,00	7,071	0,455
QI Verbal	79,67	16,166	90,00	7,071	0,473
QI Executivo	81,67	14,640	93,00	5,657	0,390

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Quando analisados os índices fatoriais do WAIS-III, os pacientes com mutações em PROKR2 também estiveram mais eficientes. Os gráficos 4.30, 4.31, 4.32 e 4.33 exibem os resultados entre estes índices nos participantes conforme as respectivas alterações.

Gráfico 4.30 – Índice de Compreensão Verbal dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Gráfico 4.31 – Índice de Organização Perceptual dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Gráfico 4.32 – Índice de Memória Operacional dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Gráfico 4.33 – Índice de Velocidade de Processamento dos participantes com síndrome de Kallmann agrupados conforme a alteração molecular identificada.

Foi possível, como apresentado na tabela 4.16, averiguar que entre os grupos PROKR2 e FGFR-1, houve diferença estatisticamente importante para o Índice de Organização Perceptual (I.O.P., com $p=0,018$). Como exposto na tabela 4.17, além

da diferença no I.O.P. entre os grupos de pacientes com PROKR2 e KAL1 ($p=0,021$), também foi identificada diferença no Índice de Velocidade de Processamento (I.V.P.), com $p=0,003$.

Tabela 4.16 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e FGFR-1.

	PROKR2		FGFR-1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
I.C.V.	92,25	10,905	94,00	9,899	0,859
I.O.P.	107,25	4,573	91,00	5,657	0,018*
I.M.O.	96,00	6,272	87,50	3,536	0,161
I.V.P.	109,00	4,619	95,00	26,870	0,313

* $p<0,05$; ** $p<0,001$

Tabela 4.17 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em PROKR2 e KAL1.

	PROKR2		KAL1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
I.C.V.	92,25	10,905	74,67	19,502	0,184
I.O.P.	107,25	4,573	81,67	15,011	0,021*
I.M.O.	96,00	6,272	90,00	13,115	0,451
I.V.P.	109,00	4,619	81,33	8,963	0,003*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$

Tabela 4.18 – Diferença entre os índices fatoriais do WAIS-III nos pacientes com alterações moleculares em KAL1 e FGFR-1.

	KAL1		FGFR-1		Índice de Significância
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	<i>p-value</i>
I.C.V.	74,67	19,502	94,00	9,899	0,299
I.O.P.	81,67	15,011	91,00	5,657	0,479
I.M.O.	90,00	13,115	87,50	3,536	0,818
I.V.P.	81,33	8,963	95,00	26,870	0,447

* $p<0,05$; ** $p<0,001$

5. DISCUSSÃO

Como pôde ser visualizado na seção anterior, participaram deste estudo 34 indivíduos, sendo todos do sexo masculino e de raça/cor branca. A idade média dos participantes foi de 43 anos, com nível de escolaridade variando do Ensino Fundamental I ao Ensino Superior Incompleto. É importante destacar que os grupos foram pareados; cada participante do grupo clínico possuía um par com idade e escolaridade muito próximas ou iguais no grupo controle. A razão para o pareamento está relacionada com o que Goldstein e McNeil (2010) chamam de quatro variáveis de compreensão fundamental para a avaliação neuropsicológica: 1) a qualidade e quantidade de informações sobre o quadro do sujeito que será avaliado; 2) a compreensão de que os desempenhos dos testes são diferentes em populações distintas; 3) validade ecológica da tarefa, ou seja o quão consistente ela é independente do país onde ela foi aplicada; e 4) todos os testes neuropsicológicos são influenciados em menor ou maior grau pela variedade do *background*, isto é a idade, nível educacional, a cultura e fatores socioeconômicos. Isso ocorre, segundo Benedet (2002), porque as tarefas referem tanto conhecimentos incidentalmente adquiridos, quanto os obtidos apenas mais normalmente por meio de educação formal. Em geral, para estes autores uma escolarização pobre resulta em impactos significativos em testes neuropsicológicos.

Segundo Hulley e col. (2015), o pareamento é uma estratégia bastante eficiente na prevenção de efeitos de confusão por fatores constitucionais descritos anteriormente, como a idade, sexo e raça, que são fortes determinantes do desfecho, não são suscetíveis à intervenção e provavelmente não são intermediários em uma rota causal. Dessa forma, ainda de acordo com Hulley e col. (2015), o pareamento aumenta a precisão das comparações entre os grupos, pois busca o equilíbrio entre o número de casos e o número de controles em cada nível das variáveis. A opção por esse tipo de desenho ocorreu devido a sua importância em situações de pesquisa nas quais o número disponível de casos é limitado ou quando o custo de estudar os sujeitos é elevado.

Outra informação interessante, referente à distribuição da nossa amostra, são os estados civis dos participantes. Como expostos na seção de resultados, ambos os grupos são compostos majoritariamente por indivíduos em uma relação estável (casados, amasiados ou noivos). Contudo, a literatura referente à SK apresenta

diversos relatos sobre prejuízos de ordem psicossocial, em geral, relacionados à dificuldade em iniciar relações sexuais por parte de pessoas com perturbações puberais. Para esses autores as pessoas com hipogonadismo apresentam problemas principalmente em questões relacionadas com a autoestima e imagem corporal. (BRIDGES, 2012; DWER, et al. 2015; JONES, 2015; DWER, et al. 2015)

Ainda referente aos aspectos de homogeneidade entre os grupos, os participantes, tanto do grupo clínico quanto controle estão dentro do Grande Grupo 5 da Classificação Brasileira de Ocupações do Ministério do Trabalho e Emprego do Brasil. A maioria das ocupações deste grande grupo requer competências de nível 2 da Classificação Internacional Uniforme de Ocupações – CIUO 88 e não abarcam trabalhadores de prestação de serviços e do comércio cujas atividades são complexas e requeiram aplicação de conhecimentos profissionalizantes obtidos em formação de escolas técnicas ou de nível superior. Esse resultado pode indicar que os participantes com síndrome de Kallmann possuem maiores dificuldades no processo de escolarização e consequentemente estão sujeitos a atividades laborais que exigem menos qualificações.

Sobre a presença de distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos no histórico familiar, a maioria dos participantes, de ambos os grupos, negaram estas desordens na parentela. Contudo, o grupo clínico apresenta uma maior frequência. Esse é um dado reforçado pela literatura que destaca uma maior incidência familiar de distúrbios neurológicos e psiquiátricos nas famílias de pacientes com SK (VERHOEVEN, et al., 2013; JIANG et al., 2013; RENUKANTHAN et al., 2015; SARFATI, et al., 2015).

Durante a anamnese também foi perguntado sobre a presença de irmãos e filhos. O grupo controle conta com uma maior frequência de irmãos. Um dos possíveis motivos para isso pode estar relacionado ao fato da SK possuir, em suas etiologias, um componente familiar. Em alguns casos, os pais de pessoas com SK apresentam baixo libido e até mesmo níveis de hormônios gonadotróficos levemente inferiores a população controle, sem, contudo, apresentarem deficiência destes (BRIDGES, 2012; DWER, et al. 2015).

Quando à prole, nenhum dos participantes com SK possuía filhos, contrastando com o grupo controle onde todos os participantes casados os têm. Como visto na

introdução deste trabalho, a anosmia e a esterilidade estão positivamente correlacionadas na SK, possivelmente devido ao defeito decorrente da migração inadequada ou mal funcionamento dos neurônios que secretam o GnRH, que afetam todo o desenvolvimento puberal das pessoas com SK (CADMAN et al., 2007; CARIBONI et al., 2007; HARDELIN; DODE, 2008; BARRAUD et al., 2013; SARFATI et al., 2015).

5.1. ACHADOS NEUROPSICOLÓGICOS.

5.1.3. Aspectos intelectuais

O perfil intelectual de pessoas com SK na literatura científica ainda é bastante incerto, com estudos que apontam para a presença de distúrbios neuropsicológicos, incluindo déficits intelectuais (OBAYDI et al., 1992; COWEN et al., 1993; VAGENAKIS et al., 2004; KOENINGKAM-SANTOS et al., 2008), e outros nos quais os são referidas capacidades intelectuais preservadas (BOBROW et al., 1971; VERMEULEN et al., 2002; CASTAÑEYRA-PERDOMO et al., 2014). Todavia é importante destacar que nenhum dos estudos anteriores possuía como interesse primário a descrição de um perfil cognitivo desta síndrome. Outro ponto merece destaque; em alguns estudos onde foram reportados déficits intelectuais, outros distúrbios estavam associados à síndrome, como esquizofrenia (COWEN et al., 1993; VAGENAKIS et al., 2004) e à Ictose Ligada ao X (OBAYDI et al., 1992; LI et al., 2016). Condições clínicas capazes por si só de serem responsáveis pelo comprometimento cognitivo encontrado (VAN ESCH et al., 2005; KENT et al., 2008; PALKA-BAYARD-DE-VOLO et al., 2012; HEMMINGS, 2014) GUERMOUCHE et al., 2015).

No presente trabalho, apesar do grupo com SK apresentar desempenho significativamente menos eficiente durante a avaliação das capacidades intelectuais, seus resultados foram classificados dentro da normalidade. Infelizmente, a maioria dos artigos encontrados, nos quais estão descritos os aspectos de inteligência, não apresentam os valores dos escores e/ou quais instrumentos foram utilizados para

aferir esse construto. Optamos por utilizar a Escala Weschler de Inteligência para Adultos (WAIS, 3ª edição), uma vez que esta uma das ferramentas neuropsicológicas mais utilizadas, sendo o padrão ouro na avaliação da inteligência (BUTLER et al., 1991; CAMARA et al., 2000; TULSKY et al., 2003; ROBERTS et al., 2015).

Durante a revisão da literatura, a WAIS foi descrita apenas no trabalho de Bobrow et al., em 1971. Neste artigo, que contou com 4 participantes com SK, foi utilizada a primeira edição dessa escala, e todos os sujeitos apresentaram perfil intelectual normal no QI executivo, superior no QI Total e muito superior no QI Verbal, contudo os pesquisadores responsáveis apontaram que o número pequeno da amostra seria uma limitação para descrever esse dado. Este também foi o único estudo no qual o perfil intelectual do grupo com SK esteve superior ao do grupo controle, todavia uma possível razão foi o não pareamento dos grupos, percalço também apontado pelos autores.

Durante a presente pesquisa identificamos um desempenho intelectual dentro da classificação normal para todos os quocientes avaliados, com os Q.I.s Executivos neste estudo e no trabalho de Bobrow et al. (1971) bastante similares. Entretanto, os resultados dos QI Total e QI Verbal, foram bastantes contrastantes.

Gráfico 5.4 – Comparação entre os achados de Bobrow e col. (1971) e os do presente estudo.

Uma possível explicação para a variação encontrada nos perfis intelectuais entre os estudos está relacionada às diferentes edições do instrumento que foram utilizadas, uma vez que a 3ª edição difere de seus antecessores em diversos aspectos importantes (TULSKY et al., 2003). Segundo Strauss, Shermann e Spreen (2008), cerca de 50% dos elementos das edições anteriores foram mantidas. Nesta versão a estrutura do teste foi alterada com intuito de torná-lo mais compatível às pesquisas recentes sobre a inteligência. Além disso, a edição escolhida para esse estudo mede novos construtos (i.e. memória de trabalho e velocidade de processamento) e mensura os outros de formas distintas. Outras mudanças ocorreram ao nível dos itens, com remoção e modificação de itens problemáticos e adição de outros. A diferença entre o número de participantes também pode ter influenciado nas distinções entre os estudos.

Com intuito descritivo, pôde ser observado que mesmo agrupados conforme as alterações moleculares encontradas, os participantes com SK apresentam um perfil intelectual similar. Sendo interessa destacar que os participantes com mutações em KAL1 apresentaram perfil intelectual dentro da faixa limítrofe, sendo o pior resultado dentro dos subgrupos formados a partir do grupo clínico.

5.1.4. Visuoespacialidade e Organização Perceptual

De acordo com Benedet (2002), dentre o conjunto de componentes que garantem o funcionamento do processamento das informações, a visual não verbal costuma ser diferenciada pelas funções envolvidas no processamento de objetos e análise do espaço. Para Araújo et al. (2013), as habilidades visuoespaciais referem-se à capacidade de perceber a localização de objetos em movimento no espaço, bem como a percepção da relação local entre esses objetos e do próprio indivíduo. Estas habilidades podem ser observadas em tarefas que envolvem a manutenção da orientação relativa em objetos, a percepção e a transformação de formas e

imagens visuais (GOMES; BORGES, 2009). Uma função derivada das habilidades visuoespaciais é a organização perceptual, responsável pelo estabelecimento de relações diretas entre as características bidimensionais de uma imagem (LOWE, 2012; COSTA et al., 2015) que ocorre a partir das relações formadas com base na linearidade e paralelismo, presentes na imagem sobre uma vasta gama de pontos de vista. Este processo organizacional perceptual corresponde estreitamente aos fenômenos de agrupamento da visão humana (WAGEMANS et al., 2012).

Como pôde ser observado, o grupo de participantes com SK apresentou desempenho inferior aos controles em todas as tarefas que avaliaram estas habilidades, sendo as diferenças significativas nos subtestes de Cubos ($p=0,015$), Raciocínio Matricial ($p=0,039$) e Arranjo de Figuras ($p=0,047$). Apesar dos resultados inferiores, seus desempenhos estiveram dentro da classificação normal.

Uma possível explicação para o pior desempenho do grupo clínico nas tarefas relacionadas com as habilidades visuoespaciais está relacionada a via ventral descrita por Ungerleider (1982), que é anatomicamente relacionada com uma série de alterações cerebrais descritas em pacientes com SK (KOENIGKAM-SANTOS et al., 2008; MANARA et al., 2015; ZADA, 2016). Este autor descreveu duas vias que seriam responsáveis pelo processamento destas funções e em um trabalho publicado em 2013, junto a outros pesquisadores, o seu modelo original foi revisado. Para estes, a via dorsal se origina no córtex occipitoparietal, percorre a parte posterior do lóbulo parietal inferior e possui uma provável extensão para o córtex pré-frontal dorsolateral. Essa rede occipitoparietal, fica entre o córtex visual e início de estruturas corticais especializadas, envolvidas na ação visualmente-guiada, somatossensação, audição espacial, navegação e memória de trabalho espacial (UNGERLEIDER, 1982; MISHKIN et al., 1983; GOODALE et al., 1994; KRAVITZ et al., 2011; KRAVITZ et al., 2013). Já a via ventral, originária no córtex occipitotemporal, se projeta para a parte anterior do lóbulo temporal inferior, com provável extensão para o córtex pré-frontal ventrolateral. Ela conecta o córtex visual primário a estruturas corticais e subcorticais especializadas, envolvidas em várias formas de memória e aprendizagem, especificamente a formação de hábitos, emoção e memória de longo e de curto prazo e recompensa (UNGERLEIDER, 1982; KRAVITZ et al., 2013).

Referente ao desempenho do grupo de participantes com SK, aliada as características identificadas em exames de imagem, há a hipótese de que a orientação e construção visuoespacial são influenciadas pelos hormônios puberais (WOJNIUSZ et al., 2013), ampliando a possibilidade de que o resultado encontrado esteja relacionado a uma falha de conectividade durante o desenvolvimento cerebral e não à déficits hormonais (WOJNIUSZ et al., 2013; CASTAÑEYRA-PERDOMO ET AL., 2014).

5.1.5. Funções Executivas e Atencionais.

As funções atencionais são responsáveis pela seleção de informações para o processamento e ação conscientes (POSNER; BOUKER, 1999). Benedet (2012) sugere que as ações desempenhadas pela atenção envolvem a hipótese de que este sistema é, ao menos em certa medida, anatomicamente diferente das envolvidas com o processamento de informação; sendo sustentada por redes anatômicas distintas, recrutadas a depender da tarefa a ser executada. Para alguns autores, o córtex pré-frontal regula – de modo “top-down” – a atenção, o controle inibitório, a motivação e a emoção através de conexões com estruturas corticais posteriores e subcorticais (SCHNEIDER; PRIMM-SMITH; WORDEN, 1994; FARAONE; BIEDERMAN, 1998; ARNSTEN; RUBIA, 2012). Para estes, a área dorsolateral inferior do córtex pré-frontal é responsável especificamente pela atenção e controle inibitório, enquanto estruturas orbitais e ventromediais regulariam a motivação e afeto. Estas estruturas são descritas como alteradas em diversos estudos sobre a SK (KOENIGKAM-SANTOS et al., 2008; MANARA al, 2015; ZADA, 2016).

Outro ponto que serve de suporte para esses resultados é referente a presença de manifestações de comportamentos motores atípicos em pessoas com síndrome de Kallmann (sincinesia) (KOENIGKAM-SANTOS et al., 2008; KOENIGKAM-SANTOS et al., 2010), que são fortemente correlacionados à alterações atencionais (PAULETTI et al., 2015).

5.1.6. Velocidade de Processamento

A velocidade de processamento avalia o tempo de reação a estímulos sensoriais em função da quantidade de informação transmitida, diferenciada de acordo ao volume e natureza, e se faz uso ou não da memória de curto prazo (RIBEIRO; ALMEIDA, 2005). O resultado do desempenho dos participantes, mesmo sendo inferior ao do grupo controle, esteve dentro da faixa normal.

O subteste Código avalia habilidades visuoperceptivas e visuomotoras, vigilância, manutenção de sequência espacial e a capacidade de aprendizagem incidental e o Procurar Símbolos a velocidade no rastreamento visual e a capacidade de atenção sustentada. É relevante destacar que dentro de uma perspectiva anatômica, estudos apontam que essa habilidade está relacionada com estruturas cerebrais posteriores e o cerebelo (HATTORI et al., 2014; RAUH et al., 2015), não relatadas como afetadas nos estudos de neuroimagem em pacientes com SK. Uma possível explicação para os escores inferiores nestas tarefas pode ser por estas possuírem um fator atencional significativo (STAESKI; SLIWINSKI; HOFER, 2013). Segundo Figueiredo (2000) baixo desempenho no teste Códigos isoladamente pode ser explicado por uma alteração na memória de curto prazo, caso que ocorre nos participantes com SK, como pode ser visto a seguir.

5.1.7. Funções Mnésticas

De modo geral, a definição mais bem aceita de memória trata esta função como um processo complexo capaz de codificar, armazenar e recuperar informações (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). Para Schacter e Tulving (2014) o que

chamamos de memória é composto por diversos sistemas integrados nessa tarefa, contudo controlados por diferentes mecanismos neurais (CABEZA; MOSCOVITCH, 2013). Neste estudo optamos por avaliar os seguintes tipos de memória: memória de curto prazo (visual e verbal); o *span* auditivo-verbal e o *span* visual da memória de trabalho; e memória episódica, verbal e visual.

A memória de trabalho verbal, descrita como a capacidade de retenção de informações durante o tempo necessário para a realização de operações cotidianas, é uma reserva dinâmica de informações disponíveis no momento (LENT, 2012). O desempenho do grupo clínico esteve estatisticamente inferior em todos os testes utilizados, contudo a capacidade de resolução de problemas matemáticos oralmente ditados, a manutenção da atenção e a compreensão auditiva estiveram preservadas, com os resultados dentro da classificação normal. No teste Sequência de Números e Letras, que avalia habilidade que combinada de controle mental, memória verbal de curto prazo e abundantes recursos de processamento, o desempenho do grupo clínico esteve na média inferior. Para alguns autores este último é o mais eficiente para avaliar a memória de trabalho (BUENO; OLIVEIRA, 2004; BENEDET, 2008).

No que se refere especificamente a memória de curto prazo (habilidade de manutenção de informações na consciência por um período muito curto de tempo) o grupo clínico esteve menos eficiente, com o seu desempenho dentro da classificação média-inferior em todas as tarefas. Quanto à tarefa verbal, foi possível identificar um déficit na recordação livre do conteúdo apresentado. O desempenho também esteve prejudicado na evocação imediata dos estímulos.

A evocação tardia de informações verbais e visuais foi a habilidade mais prejudicada, tendo o desempenho do grupo clínico classificado como limítrofe. Os testes utilizados avaliaram a aprendizagem e a memória, além de identificar se os participantes conseguiam controlar as habilidades perceptivas e visuoestrutivas. Estes resultados podem estar relacionados às alterações do volume de substância cinzenta e branca na região rostral do lobo frontal (Córtex pré-frontal), no córtex parahipocampal, no lobo temporal, no cíngulo, no córtex entorrinal e no giro supramarginal encontrados em grupos com SK (KOENIGKAM-SANTOS et al., 2008; MANARA et al., 2015; ZADA, 2016), áreas atribuídas à funções mnésicas.

5.1.8. Linguagem

A linguagem requer o recrutamento de várias áreas cerebrais, não apenas corticais, atestando a sua complexidade funcional. Possivelmente por esse motivo, aliado a variabilidade interindividual identificada em exames de ressonância magnética, a caracterização das regiões especializadas em seu processamento seja uma tão difícil (ROSSET, 2008). Para Rosset (2008), a compreensão sobre como esta função é processada perpassa pelo conjunto de capacidades linguísticas (fonológica, ortográfica, semântica, sintática e articulatória) que a compõe, e que possuem diferentes estruturas envolvidas para a sua execução. Esta autora observou que em participantes destros houve ativação de áreas frontais e pré-frontais. O giro frontal inferior do córtex pré-frontal esquerdo esteve bastante ativo durante o processamento semântico e a região dorso-lateral inferior do lobo frontal a partir da tarefa de fluência verbal.

Apesar do desempenho globalmente inferior do grupo com a síndrome de Kallmann, quando comparados aos indivíduos do grupo controle, os resultados estiveram dentro da faixa média nos testes que avaliam o conhecimento geral, raciocínio verbal e formação de conceitos. Uma possível razão para esse desempenho inferior poderia estar relacionada com uma falha na conectividade da circuitaria cerebral.

6. CONCLUSÃO

- Os quocientes intelectuais verbal, executivo e total, do grupo composto por participantes com síndrome de Kallmann, estiveram estatisticamente inferiores ao grupo controle.
- As funções visuoespaciais e a Organização Perceptual também estiveram menos eficientes no grupo clínico. Referente à velocidade de processamento, apenas foi identificada diferença relevante no subteste Procurar Símbolos, fato que corrobora com o pior desempenho em atividades que exigem funções visuoperceptivas e visuoespaciais.
- O desempenho do grupo clínico também esteve menos adequado quando observadas as funções executivas e atencionais.
- As funções mnésticas, por sua vez, estiveram globalmente prejudicadas, tanto em relação a memória imediata, quanto à memória operacional e à memória de longo prazo.
- Em todos os subtestes que investigaram a habilidade de compreensão verbal, o grupo clínico obteve pontuações significativamente inferiores.
- O perfil intelectual dos participantes se mantém similar, mesmo com o agrupamento dos mesmos em subgrupos referentes as respectivas alterações moleculares identificadas. Sendo os participantes com mutação em PROKR2 com os melhores desempenhos.
- Dito isto, pôde ser observado que o desempenho dos participantes com síndrome de Kallmann foi globalmente inferior ao dos participantes do grupo controle. Todavia, apesar de menos eficiente, a classificação de suas habilidades estão dentro da faixa média e média-inferior. Esse fato caracteriza que pessoas com esta síndrome podem apresentar maior dificuldade em tarefas nas quais sejam necessárias as funções descritas nesse estudo.

7. REFERÊNCIAS

ABREU, L. G.; VIREQUE A. A.; SANTOS, J. C. NETO, O. B. P.; SILVA A. C. J. S. R.; SÁ, M. F. S. Análogos do GnRH: bases moleculares e aplicações em reprodução assistida. **Femina**, v. 34, n. 6, p. 401-408, 2006.

ABUJBARA, M. A.; HAMAMY, H. A.; JARRAH, N.S.; SHEGEM, N.S.; AJLOUNI, K.M. Clinical and inheritance profiles of Kallmann syndrome in Jordan. **Reproductive Health**, v. 1, n. 5, 2004.

ACHARYA, B. S.; CHEN, E. A.; LEWIS, R. L.; TEICHGRAEBER, J. F.; LYPKA, M. A. A Postsurgical Obturator After Cleft Lip Repair in Patients With Holoprosencephaly. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 52, n. 4, p. 480-483, 2015.

ACHERMANN, J. C.; OZISIK, G.; MEEKS, J. J.; JAMESON, J. L. Genetic causes of human reproductive disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 6, p. 2447-2454, 2002.

ANAWALT, B. D.; HOTALING, J. M.; WALSH, T. J.; MATSUMOTO, A. M. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. **The Journal of Urology**, v. 187, n. 4, p. 1369-1373, 2012.

ARAÚJO, D. D. F.; SOARES, C. S.; ALMONDES, K. M. D. Relation between sleep and visuospatial skills in students from a public school. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 18, n. 1, p.109-116, 2013.

ARNSTEN, A. F.; RUBIA, K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 51, n. 4, p.356-367, 2012.

BALASUBRAMANIAN, R.; CROWLEY, W. F. Isolated GnRH deficiency: a disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 346, n. 1, p.4-12, 2011.

BARGER, N.; HANSON, K. L.; TEFFER, K.; SCHENKER-AHMED, N. M.; SEMENDEFERI, K. Evidence for evolutionary specialization in human limbic structures. **Frontiers in human neuroscience**, v. 8, 2014.

BARRAUD, P.; ST JOHN, J. A.; STOLT, C. C.; WEGNER, M.; BAKER, C. V. Olfactory ensheathing glia are required for embryonic olfactory axon targeting and the

migration of gonadotropin-releasing hormone neurons. **Biology open**, v. 2, n. 7, p.750-759, 2013.

BEATE, K.; JOSEPH, N.; NICOLAS, D.R.; WOLFRAM, K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. **International journal of endocrinology**, 2012.

BENEDET, M. J. **Neuropsicología Cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación: Fundamento teórico y metodológicos de la Neuropsicología Cognitiva**. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (1ª Ed.), 2002.

BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G. R.; HAYES, F. J.; MATSUMOTO, A. M.; SNYDER, P. J.; SWERDLOFF, R. S.; MONTORI, V. M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 6, p.1995-2010, 2006.

BIANCO, S. D.; KAISER, U.B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 10, p.569-576, 2009.

BOBROW, N. A.; MONEY, J.; LEWIS, V.G. Delayed puberty, eroticism, and sense of smell: A psychological study of hypogonadotropinism, osmatic and anosmatic (Kallmann's syndrome). **Archives of Sexual Behavior**, v. 1, n. 4, p. 329-344, 1971.

BOULOUX, P. M. Investigation of hypothalamo-pituitary disorders. Diagnostic tests in endocrinology and diabetes. **London: Chapman & Hall Medical**, p.20-30, 1994.

BRIDGES, N. A. Disorders of puberty. In: ELZOUKI, A. Y.; HARFI, H.; NAZER, H. M.; STAPLETON, B. F.; OH, W; WHITLEY, R. J. **Textbook of Clinical Pediatrics**. NOVA IORQUE: SPRINGER, 2012. p. 3631-3647.

BUTLER, J. K. Toward understanding and measuring conditions of trust: Evolution of a conditions of trust inventory. **Journal of management**, v. 17, n. 3, p. 643-663, 1991.

BYSTRON, I.; BLAKEMORE, C.; RAKIC, P. Development of the human cerebral cortex: boulder committee revisited. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 110–122, 2008.

CABEZA, R.; MOSCOVITCH, M. Memory systems, processing modes, and components functional neuroimaging evidence. **Perspectives on Psychological Science**, v. 8, n. 1, p. 49-55, 2013.

CADMAN, S. M.; KIM, S. H.; HU, Y.; GONZALEZ-MARTINEZ, D.; BOULOUX, P. M. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. **Hormone Research Journal**, v. 67, p. 231-242, 2007.

CAMARA, W. J.; NATHAN, J. S.; PUENTE, A. E. Psychological test usage: Implications in professional psychology. **Professional Psychology: Research and Practice**, v. 31, n. 2, p. 141, 2000.

CAMERON, J. L. **Effects of sex hormones on brain development**. **Handbook of developmental cognitive neuroscience**, ed. 1, p. 59-78, 2001.

CARIBONI, A.; MAGGI, R.; PARNAVELAS, J. G. From nose to fertility: the long migratory journey of gonadotropin-releasing hormone neurons. **Trends in Neurosciences**, v. 30, p. 638-644, 2007.

CARLOZZI, N. E.; KIRSCH, N. L.; KISALA, P. A. TULSKY, D. S. An examination of the Wechsler Adult Intelligence Scales, (WAIS-IV) in individuals with complicated mild, moderate and severe traumatic brain injury (TBI). **The Clinical Neuropsychologist**, v. 29, n. 1, p. 21-37, 2015.

CASTAÑEYRA-PERDOMO, A.; CASTAÑEYRA-RUIZ, L.; GONZÁLEZ-MARRERO, I.; CASTAÑEYRA-RUIZ, A.; GONZALEZ-TOLEDO, J. M.; CASTAÑEYRA-RUIZ, M.; CARMONA-CALERO, E. M. Early treatment of Kallmann syndrome may prevent eunuchoid appearance and behavior. **Medical hypotheses**, v. 82. n. 1, p. 74-76, 2014.

CATTELL, J. M. The time it takes to see and name objects. **Mind**, v. 11, n. 41, p.63-65, 1886.

CHAN, Y. M.; DE GUILLEBON, A.; LANG-MURITANO, M.; PLUMMER, L.; CERRATO, F.; TSIRAS, S.; GASPRT, A.; LAVOIE, H. B.; WU, C. H.; CROWLEY, W. F.; AMORY, J. K. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 28, p.11703-11708, 2009.

CHRISTOPHER, M. E.; HULSLANDER, J.; BYRNE, B.; SAMUELSSON, S.; KEENAN, J. M.; PENNINGTON, B.; DEFRIES, J. C.; WADSWORTH, S. J.; WILLCUTT, E.; OLSON, R. K. Genetic and environmental etiologies of the longitudinal relations between prereading skills and reading. **Child development**, v. 86, n. 2, p. 342-361, 2015.

CIARROCCA, M.; CAPOZZELLA, A.; TOMEI, F.; TOMEI, G.; CACIARI, T. Exposure to cadmium in male urban and rural workers and effects on FSH, LH and testosterone. **Chemosphere**, v. 90, n. 7, p. 2077-2084, 2013.

COLE, L. W.; SIDIS, Y.; ZHANG, C.; QUINTON, R.; PLUMMER, L.; PIGNATELLI, D.; HUGHES, V. A.; DWYER, A. A.; RAIVIO, T.; HAYES, F. J.; SEMINARA, S. B. Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotrophin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3551-3559, 2008.

CORTEZ, J. C.; KAPLAN, G. W. Gonadal stromal tumors, gonadoblastomas, epidermoid cysts, and secondary tumors of the testis in children. **The Urologic clinics of North America**, v. 20, n. 1, p.15-26, 1993.

COSTA, T. L.; ZANINOTTO, A. L. C.; BENUTE, G. G.; DE LÚCIA, M. C.; PAIVA, W. S.; WAGEMANS, J.; BOGGIO, P. S. Perceptual organization deficits in traumatic brain injury patients. **Neuropsychologia**, v. 78, p.142-152, 2015.

COSTA-BARBOSA, F. A.; BALASUBRAMANIAN, R.; KEEFE, K. W.; SHAW, N. D.; AL-TASSAN, N.; PLUMMER, L.; DWYER, A.A.; BUCK, C. L.; CHOI, J. H.; SEMINARA, S. B.; QUINTO, R.; MONIES, D.; MEYER, B.; HALL, J. E.; PITTELOUD, N.; CROWLEY JR, W. F. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98. n. 5, p. E943-E953, 2013.

COURCHESNE, E.; CHISUM, H. J.; TOWNSEND, J.; COWLES, A.; COVINGTON, J.; EGAAS, B.; HARWOOD, M.; HINDS, S.; PRESS, G. A. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers 1. **Radiology**, v. 216, n. 3, p. 672-682, 2000.

COWEN, M. A.; GREEN, M. The Kallmann's syndrome variant (KSV) model of the schizophrenias. **Schizophrenia research**, v. 9, n. 1, p.1-10, 1993.

CZAR, N. R.; CHARGE, T. **First gene linked to speech identified**. PNAS, v. 95, n. 21, p.12695, 1998.

DANEK, A.; HEYE, B.; SCHROEDTER, R. Cortically evoked motor responses in patients with Xp22. 3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers. **Annals of neurology**, v. 31, n. 3, p.299-304, 1992.

DARBY, E.; ANAWALT, B. D. Male Hypogonadism. **Treatments in endocrinology**, v. 4, n. 5, p. 293-309, 2005.

DE M FREITAS, P.; CARVALHO, S.; RIBEIRO, F.; MARNOTO, D.; MARTINS, F. Neuroradiology of Kallmann's syndrome. **Acta Médica Portuguesa**, v. 14, n. 1, p. 123-126, 2001.

DE MORSIER G. Studies in crano-encephalic dysraphia. I. Agenesis of the olfactory lobe (lateral telencephaloschisis) and of the callos and anterior commissures (median telencephaloschisis); olfacto-genital dysplasia. **Archives suisses de neurologie, neurochirurgie et de psychiatrie Schweizerische**, v. 954, n. 74, p. 309–361, 1954

DE ROUX, N.; GENIN, E.; CAREL, J. C.; MATSUDA, F.; CHAUSSAIN, J. L.; MILGROM, E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100. n. 19, p. 10972-10976, 2003.

DE ZEGHER, F.; LAGAE, L.; DECLERCK, D.; VINCKIER, F. Kallmann syndrome and delayed puberty associated with agenesis of lateral maxillary incisors. **Journal of craniofacial genetics and developmental biology**, v. 15, n. 2, p. 87-89, 1994.

DI SCHIAVI, E.; ANDRENACCI, D. Invertebrate models of kallmann syndrome: Molecular pathogenesis and new disease genes. **Current genomics**, v. 14, n. 1, p. 2-10, 2013.

DODÉ, C.; HARDELIN, J. P. Clinical genetics of Kallmann syndrome. **Annales d'endocrinologie**, n. 71, n. 3, p. 149-157, 2010.

DODÉ, C.; HARDELIN, J. P. Kallmann syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v. 17, n. 2, p. 139-146, 2009.

DODÉ, C.; LEVILLIERS, J.; DUPONT, J. M.; DE PAEPE, A.; LE DÛ, N.; SOUSSI-YANICOSTAS, N.; COIMBRA, R. S.; DELMAGHANI, S.; COMPAIN-NOUAÏLE, S.; BAVEREL, F.; PÊCHEUX, C. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. **Nature genetics**, v. 33, p. 4, p. 463-465, 2003.

DODÉ, C.; RONDARD, P. PROK2/PROKR2 signaling and Kallmann syndrome. **Neuropeptide GPCRs in neuroendocrinology**, p.247, 2014.

DODÉ, C.; TEIXEIRA, L.; LEVILLIERS, J.; FOUVEAUT, C.; BOUCHARD, P.; KOTTLER, M.L.; LESPINASSE, J.; LIENHARDT-ROUSSIE, A.; MATHIEU, M.; MOERMAN, A.; MORGAN, G. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. **PLoS Genetics**, v. 2, n. 10, p. e175, 2006.

DORAISWAMY, P. M.; POTTS, J. M.; AXELSON, D.A.; HUSAIN, M. M.; LURIE, S. N.; NA, C. H. U. L.; ESCALONA, P. R.; MCDONALD, W. M.; FIGIEL, G. S.; ELLINWOOD, E.H. MR assessment of pituitary gland morphology in healthy volunteers: age-and gender-related differences. **American journal of neuroradiology**, v. 13, n. 5, p. 1295-1299, 2002.

DUPREZ, T. P.; ROMBAUX, P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve# 1). **European journal of radiology**, v. 74, n. 2, p.288-298, 2010.

DWYER, A. A.; PHAN-HUG, F.; HAUSCHILD, M.; ELOWE-GRUAU, E.; PITTELOUD, N. Transition in endocrinology: hypogonadism in adolescence. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 1, p.R15-R24, 2015.

DWYER, A. A.; QUINTON, R.; PITTELOUD, N.; MORIN, D. Psychosexual Development in Men with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism on Long-Term Treatment: A Mixed Methods Study. **Sexual medicine**, v. 3, n. 1, p. 32-41, 2015.

EMBRETSON, S. E. (Org.). **Test design: Developments in psychology and psychometrics**. Academic Press, 2013.

ENARD, W.; PRZEWORSKI, M.; FISHER, S. E.; LAI, C. S.; WIEBE, V.; KITANO, T.; MONACO, A. P.; PÄÄBO, S. **Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language**. *Nature*, v. 418, n. 6900, p. 869-872, 2002.

FALARDEAU, J.; CHUNG, W. C.; BEENKEN, A.; RAIVIO, T.; PLUMMER, L.; SIDIS, Y.; JACOBSON-DICKMAN, E. E.; ELISEENKOVA, A. V.; MA, J.; DWYER, A.; QUINTON, R. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 8, p. 2822-2831, 2008.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v. 44, n. 10, p. 951-958, 1998.

FIGUEIREDO, V. WISC III. In: J. A. CUNHA (Ed.). **Psicodiagnóstico V**, p. 603-614). Porto Alegre, RS: Artmed, 2000.

FLANAGAN, D. P.; MCGREW, K. S.; ORTIZ, S.O. The Wechsler Intelligence Scales and Gf-Gc theory: a contemporary approach to interpretation. Boston: McGraw-Hill, 2000.

FRAIETTA, R.; ZYLBERSTEJN, D. S.U.; ESTEVES, S. C. Hypogonadotropic Hypogonadism. **Revisited. Clinics**, v. 68, n. 1, p. 81-88, 2013.

FRANCO, B.; MERONI, G.; PARENTI, G.; LEVILLIERS, J.; BERNARD, L.; GEBBIA, M.; COX, L.; MAROTEAUX, P.; SHEFFIELD, L.; RAPPOLD, G. A.; AND ANDRIA, G. A cluster of sulfatase genes on Xp22. 3: mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. **Cell**, v. 81, n. 1, p.15-25, 1995.

GIEDD, J. N.; BLUMENTHAL, J.; JEFFRIES, N. O.; CASTELLANOS, F. X.; LIU, H.; ZIJDENBOS, A.; PAUS, T.; EVANS, A. C.; RAPOPORT, J. L. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 10, p. 861-863, 1999.

GOLDSTEIN, L. H.; MCNEIL, J. E. **Clinical Neuropsychology: a practical guide to assessment and management for clinicians**. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, England, 2004.

GOMES, C. M.; BORGES, O. N. Propriedades psicométricas do conjunto de testes da habilidade visuoespacial. **Psicologia USF**, v. 14, n. 1, p. 19-34, 2009.

GOODALE, M. A.; MEENAN, J. P.; BÜLTHOFF, H. H.; NICOLLE, D. A.; MURPHY, K. J. RACICOT, C. I. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. **Current Biology**, v. 4, v. 7, p. 604-610, 1994.

GUERMOUCHE, A. D.; GUIPPONI, M.; PRADOS, J.; ANTONARAKIS, S. Wes of a Consanguineous Family with Schizophrenia and Mental Retardation in North Algeria. **European Psychiatry**, v. 30, p.1421, 2015.

HAN, T. S.; BOULOUX, P. M. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 72, n. 6, p. 731-737, 2010.

HANCHATE, N. K.; GIACOBINI, P.; LHUILLIER, P.; PARKASH, J.; ESPY, C.; FOUVEAUT, C.; LEROY, C.; BARON, S.; CAMPAGNE, C.; VANACKER, C.; COLLIER, F. SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in patients with Kallmann syndrome. **PLoS Genetics**, v. 8, n. 8, p. e1002896, 2012.

HARDELIN, J. P.; DODÉ, C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. **Sexual Development**, v. 2, n. 4-5, p. 181-193, 2008.

HARDELIN, J. P.; LEVILLIERS, J.; DEL CASTILLO, I.; COHEN-SALMON, M.; LEGOUIS, R.; BLANCHARD, S.; COMPAIN, S.; BOULOUX, P.; KIRK, J.; MORAINÉ, C. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 17, p.8190-8194, 1992.

HARDELIN, J. P.; PETIT, C. A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. **Baillière's clinical endocrinology and metabolism**, v. 9, n. 3, p. 489-507, 1995.

HATTORI, N.; IKOMA, K.; MANABE, O.; KOBAYASHI, K.; SHIGA, T.; TAMAKI, N. Brain perfusion SPECT demonstrated brain regions responsible for lower processing speed in patients with diffuse traumatic brain injury. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 55, n. 1, p. 1877-1877, 2014.

HEMMINGS, C. Schizophrenia spectrum disorders. In **Handbook of Psychopathology in Intellectual Disability**, p. 147-160. Nova Iorque: Springer, 2014.

HERNANDO-QUINTANA, N.; PLAYAN-USON, J.; CRESPO-BURILLO, J. A.; MARÍN-CARDENAS, M. A.; GAZULLA, J. Ataxia and focal dystonia in Kallmann syndrome. **Clinical Case Reports**, v. 4, n. 2., p. 182-185, 2016.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica** (4ª. Ed.), Artmed Editora, p. 400, 2015.

INNOCENTI, G. M.; PRICE, D. J. Exuberance in the development of cortical networks. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 6, n. 12, p. 955–965, 2015.

IWEN, A. H.; HIORT, S. O.; BISKUP, S.; HELLENBROICH, Y.; BRABANT, G. SUN-602: Holoprosencephaly, idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, renal dysgenesis, and M. Hirschsprung: Description of a novel FGF8 mutation as a potential cause, 2013.

JAUREGI, J.; ARIAS, C.; VEGAS, O.; ALÉN, F.; MARTINEZ, S.; COPET, P.; THUILLÉAUX, D. A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader–Willi syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 51, n. 5, p. 350-365, 2007.

JIANG, Y. H.; YUEN, R. K.; JIN, X.; WANG, M.; CHEN, N.; WU, X.; JU, J.; MEI, J.; SHI, Y.; HE, M.; WANG, G. 2013. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. **The American Journal of Human Genetics**, v. 93, n. 2, p. 249-263, 2013.

JONES, T. H. Investigation and Management of Endocrine Disorders Affecting **Sexuality. ABC of Sexual Health**, v. 34, 2015.

JONGMANS, M. C. J.; RAVENSWAALJ-ARTS, V.; PITTELOUD, N.; OGATA, T.; SATO, N.; CLAASSEN-VAN DER GRINTEN, H. L.; VAN DER DONK, K.; SEMINARA, S.; BERGMAN, J. E. H.; BRUNNER, H. G.; CROWLEY, W. F.; CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome—the clinical overlap with CHARGE syndrome. **Clinical Genetics**, v. 75, n. 1, p. 65-71, 2009.

KALANTARIDOU, S. N.; CHROUSOS, G. P. Monogenic disorders of puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 6, p. 2481-2494, 2002.

KENNEDY, D. N.; MAKRIS, N.; HERBERT, M. R.; TAKAHASHI, T.; CAVINESS, V. S. Basic principles of MRI and morphometry studies of human brain development. **Developmental Science**, v. 5, n. 3, p. 268-278, 2002.

KENNEDY, H.; DEHAY, C. Gradients and boundaries: limits of modularity and its influence on the isocortex. [Commentary]. **Developmental Science**, v. 4, n. 2, p. 147-148, 2001.

KENNEDY, C. H.; MOORE, J. L. **Military Neuropsychology**. New York: SPRINGER, 2010.

KENT, L.; EMERTON, J.; BHADRAVATHI, V.; WEISBLATT, E.; PASCO, G.; WILLATT, L.R.; MCMAHON, R.; YATES, J. R. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. **Journal of Medical Genetics**, v. 45, n. 8, p. 519-524, 2008.

KERTZMAN, C.; ROBINSON, D.L.; SHERINS, R.J.; SCHWANKHAUS, J.D.; MCCLURKIN, J. W. Abnormalities in visual spatial attention in men with mirror movements associated with isolated hypogonadotropic hypogonadism. **Neurology**, v. 40, n. 7, p. 1057-1057, 1990.

KIM, H. G.; KURTH, I.; LAN, F.; MELICIANI, I.; WENZEL, W.; EOM, S. H.; KANG, G. B.; ROSENBERGER, G.; TEKIN, M.; OZATA, M.; BICK, D. P., 2008. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, v. 83, n. 4, p. 511-519, 2008.

KIM, H. G.; LAYMAN, L. C. The role of CHD7 and the newly identified WDR11 gene in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 346, n. 1, p. 74-83, 2011.

KOENIGKAM-SANTOS, M.; DE CASTRO, M.; VERSIANI, B. R.; DINIZ, P. R. B.; SANTOS, A. C. Kallmann syndrome and mirror movements: White matter quantitative evaluation with magnetic resonance imaging. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 292, n. 1, p. 40-44, 2010.

KOENIGKAM-SANTOS, M.; SANTOS, A. C.; BORDUQUI, T.; VERSIANI, B. R.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A. S.; CASTRO, M. Whole-brain voxel-based morphometry in Kallmann syndrome associated with mirror movements. **American Journal of Neuroradiology**, v. 29, n. 9, p. 1799-1804, 2008.

KOENIGKAM-SANTOS, M.; SANTOS, A. C.; VERSIANI, B. R.; DINIZ, P. R. B.; JUNIOR, J. E.; DE CASTRO, M. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of the olfactory system in Kallmann syndrome: correlation with a clinical smell test. **Neuroendocrinology**, v. 94, n. 3, p. 209-217, 2011.

KRAMS, M.; QUINTON, R.; ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J.; FRACKOWIAK, R. S. J.; BOULOUX, P. M.; PASSINGHAM, R. E. Kallmann's syndrome Mirror movements associated with bilateral corticospinal tract hypertrophy. **Neurology**, v. 52, n. 4, p. 816-816, 1999.

KRAVITZ, D. J.; SALEEM, K. S.; BAKER, C. I.; MISHKIN, M. A new neural framework for visuospatial processing. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 217-230, 2011.

KRAVITZ, D. J.; SALEEM, K. S.; BAKER, C. I.; UNGERLEIDER, L. G.; MISHKIN, M. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 17, n. 1, p. 26-49, 2013.

LAYMAN, L.C. Clinical genetic testing for Kallmann syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 5, p. 1860-1862, 2013.

LEGOUIS, R.; HARDELIN, J. P.; LEVILLIERS, J.; CLAVERIE, J. M.; COMPAIN, S.; WUNDERLE, V.; MILLASSEAU, P.; LE PASLIER, D.; COHEN, D.; CATERINA, D.; BOUGUELERET, L. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. **Cell**, v. 67, n. 2, p. 423-435, 1991.

LENROOT, R. K.; GIEDD, J. N. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, n. 6, p. 718-729, 2006.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, USA, 2004.

LI, J., LI, N., DING, Y., HUANG, X., SHEN, Y., WANG, J. AND WANG, X. Clinical characteristics and follow-up of 5 young Chinese males with gonadotropin-releasing hormone deficiency caused by mutations in the KAL1 gene. **Meta Gene**, v. 7, p. 64-69, 2016.

LIEBLICH, J. M.; ROGOL, A. D.; WHITE, B. J.; ROSEN, S. W. Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. **The American journal of medicine**, v. 73, n. 4, p. 506-519, 1982.

LOWE, D. Perceptual organization and visual recognition. **Springer Science & Business Media**, v. 5, 2012.

MADER, M. J.; MERO, T.; FERREIRA, M. G. R. Inteligência: um conceito amplo. In: ANDRADE, V. M.; DOS SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia Hoje** (p. 705-718). São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2004)

MAESTRE DE SAN JUAN, A. Falta total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. **Siglo Medico**, v. X, n. X, p. 131–21, 1856.

MAIONE, L.; BENADJAOUD, S.; ELOIT, C.; SINISI, A. A.; COLAO, A.; CHANSON, P.; DUCREUX, D.; BENOUDIBA, F.; YOUNG, J. Computed tomography of the anterior skull base in Kallmann syndrome reveals specific ethmoid bone abnormalities associated with olfactory bulb defects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 3, p. E537-E546, 2013.

MANARA, R.; SALVALAGGIO, A.; CITTON, V.; PALUMBO, V.; D'ERRICO, A.; ELEFANTE, A.; BRIANI, C.; CANTONE, E.; OTTAVIANO, G.; PELLECCCHIA, M. T.; GREGGIO, N. A. Brain anatomical substrates of mirror movements in Kallmann syndrome. **NeuroImage**, v. 104, p. 52-58, 2015.

MANARA, R.; SALVALAGGIO, A.; CITTON, V.; PALUMBO, V.; D'ERRICO, A.; ELEFANTE, A.; BRIANIB, C.; CANTONEF, G. E.; OTTAVIANO, G.; PELLECCCHIAI, M.T.; GREGGIOJ, N.A.; WEISC, L.; D'AGOSTOK, G.; ROSSATOM, M.; DE CARLOM, E.; NAPOLIK, E.; COPPOLAN, G.; DI SALLEA, F.; BRUNETTIE, A.; BONANNIL, G.; SINISID, A.A.; FAVARO, A. Brain anatomical substrates of mirror movements in Kallmann syndrome. **NeuroImage**, v. 104, n. 1, p. 52-58, 2015.

MANARA, R.; SALVALAGGIO, A.; FAVARO, A.; PALUMBO, V.; CITTON, V.; ELEFANTE, A.; BRUNETTI, A.; DI SALLE, F.; BONANNI, G.; SINISI, A. A. Brain changes in Kallmann syndrome. **American Journal of Neuroradiology**, v. 35, n. 9, p. 1700-1706, 2014.

MASSIN, N.; PÊCHEUX, C.; ELOIT, C.; BENSIMON, J. L.; GALEY, J.; KUTTENN, F.; HARDELIN, J. P.; DODÉ, C.; TOURAINE, P. X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 5, p. 2003-2008, 2003.

MATSUMOTO, S. I.; YAMAZAKI, C.; MASUMOTO, K. H.; NAGANO, M.; NAITO, M.; SOGA, T.; HIYAMA, H.; MATSUMOTO, M.; TAKASAKI, J.; KAMOHARA, M.; MATSUO, A. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in

mice lacking prokineticin receptor PKR2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 11, p. 4140-4145, 2006.

McCARTHY, M. M. Estradiol and the developing brain. **Physiological reviews**, v. 88, n. 1, p. 91-134, 2008.

MECZEKALSKI, B.; PODFIGURNA-STOPA, A.; SMOLARCZYK, R.; KATULSKI, K.; GENAZZANI, A. R. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. **Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 4, p. 296-300, 2013.

MIRANDA, M. C.; MUSZKAT, M.; DE MELLO, C. B. **Neuropsicologia do Desenvolvimento: Transtornos do Neurodesenvolvimento**. Editora Rubio, 2012.

MISHKIN, M.; UNGERLEIDER, L. G.; MACKO, K. A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. **Trends in neurosciences**, v. 6, p. 414-417, 1983.

MITCHELL, A. L.; DWYER, A.; PITTELOUD, N.; QUINTON, R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 7, p. 249-258, 2011.

MØLSTED, K.; KJÆR, I.; GIWERCMAN, A.; VESTERHAUGE, S.; SKAKKEBÆK, N. E. Craniofacial morphology in patients with Kallmann's syndrome with and without cleft lip and palate. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 34, n. 5, p. 417-424, 1997.

MONNIER, C.; DODÉ, C.; FABRE, L.; TEIXEIRA, L.; LABESSE, G.; PIN, J. P.; HARDELIN, J. P.; RONDARD, P. PROKR2 missense mutations associated with Kallmann syndrome impair receptor signalling activity. **Human Molecular Genetics**, v. 18, n. 1, p. 75-81, 2009.

MOORE, C. L. Another psychobiological view of sexual differentiation. **Developmental review**, v. 5, n. 1, p. 18-55, 1985.

MORANGE, M. **The misunderstood gene**. Cambridge: MA, Harvard University Press, 2001.

NEUFANG, S.; SPECHT, K.; HAUSMANN, M.; GÜNTÜRKÜN, O.; HERPERTZ-DAHLMANN, B.; FINK, G.R. KONRAD, K. Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 2, p. 464-473, 2009

NEWBERN, K.; NATRAJAN, N.; KIM, H. G.; CHORICH, L. P.; HALVORSON, L. M.; CAMERON, R. S.; LAYMAN, L. C. Identification of HESX1 mutations in Kallmann syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 99, n. 7, p. 1831-1837, 2013.

NGUYEN, T. V.; MCCracken, J.; DUCHARME, S.; BOTTERON, K. N.; MAHABIR, M.; JOHNSON, W.; ISRAEL, M.; EVANS, A. C.; KARAMA, S.; BRAIN DEVELOPMENT COOPERATIVE GROUP. Testosterone-related cortical maturation across childhood and adolescence. **Cerebral cortex**, v. 23, n. 6, p. 1424-1432, 2013.

NISHIZUKA, M.; ARAI, Y. Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala: implications for sexual differentiation of the brain. **Brain research**, v. 213, n. 2, p. 422-426, 1981.

OBAYDI, H.; IZMETH, M. G. A.; RIGBY, J. C. Kallmann's syndrome and mental handicap. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 36, n. 5, p. 457-460, 1992.

OHTAKI, H.; SHIODA, S. Anatomy of Adult Central Nervous System: Structure and Function of the Brain and Spinal Cord. In **Neuroanesthesia and Cerebrospinal Protection** (p. 3-22). Springer Japan, 2015.

PALKA-BAYARD-DE-VOLO, C.; DE MARCO, S.; CHIAVAROLI, V.; ALFONSI, M.; CALABRESE, G.; CHIARELLI, F.; MOHN, A. Array-CGH characterization of a de novo t (X; Y) (p22; q11) in a female with short stature and mental retardation. **Gene**, v. 504, n. 1, p. 107-110, 2012.

PAULETTI, C.; MANNARELLI, D.; DE LUCIA, M. C.; LOCURATOLO, N.; CURRÀ, A.; MISSORI, P.; MARINELLI, L.; FATTAPPOSTA, F. Selective attentional deficit in essential tremor: Evidence from the attention network test. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 11, p. 1306-1311, 2015.

PAUS, T.; COLLINS, D. L.; EVANS, A. C.; LEONARD, G.; PIKE, B.; ZIJDENBOS, A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. **Brain research bulletin**, v. 54, n. 3, p. 255-266, 2001.

PENNINGTON, B. F. Genetic methods. In: NELSON, C. A.; COLLINS, M. L.; LUCIANA, M (Orgs). **Handbook of developmental cognitive neuroscience**, MIT Press, p.149-158, 2001.

PENNINGTON, B. F.; SMITH, S. D.; MCCABE, L. L.; KIMBERLING, W. J. Developmental Continuities and **Continuities and Discontinuities in Development**, p. 123, 2012.

PINGAULT, V.; BODEREAU, V.; BARAL, V.; MARCOS, S.; WATANABE, Y.; CHAOUI, A.; FOUVEAUT, C.; LEROY, C.; VÉRIER-MINE, O.; FRANCANNET, C.; DUPIN-DEGUINE, D. Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness. **The American Journal of Human Genetics**, v. 92, n. 5, p. 707-724, 2013.

PITTELOUD, N.; ZHANG, C.; PIGNATELLI, D.; LI, J. D.; RAIVIO, T.; COLE, L.W.; PLUMMER, L.; JACOBSON-DICKMAN, E. E.; MELLON, P. L.; ZHOU, Q. Y.; CROWLEY, W. F. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 44, p. 17447-17452, 2007.

QUAY, W. B. Olfaction in central neural and neuroendocrine systems: integrative review of olfactory representations and interrelations. **Chemical Signals in Vertebrates 3**, p.105, 2013.

QUAYNOR, S. D.; KIM, H. G.; CAPPELLO, E. M.; WILLIAMS, T.; CHORICH, L. P.; BICK, D. P.; SHERINS, R. J.; LAYMAN, L. C. The prevalence of digenic mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 6, p. 1424-1430, 2011.

QUINTON, R.; CHEOW, H. K.; TYMMS, D. J.; BOULOUX, P. M. G.; WU, F. C. W. JACOBS, H. S. Kallmann's syndrome: is it always for life? **Clinical Endocrinology-Oxford**, v. 50, p. 481-486, 1999.

QUINTON, R.; DUKE, V. M.; DE ZOYSA, P. A.; PLATTS, A. D.; VALENTINE, A.; KENDALL, B.; PICKMAN, S.; KIRK, J. M.; BESSER, G. M.; JACOBS, H. S.; BOULOUX, P. M. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 8, p. 3010–3017, 1996.

QUINTON, R.; DUKE, V. M.; ROBERTSON, A.; KIRK, J. M.; MATFIN, G.; DE ZOYSA, P. A.; AZCONA, C.; MACCOLL, G. S.; JACOBS, H. S.; CONWAY, G. S.; BESSER, M. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. **Clinical endocrinology**, v. 55, n. 2, p.163-174, 2001.

RABIN, L. A.; BARR, W. B.; BURTON, L. A. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 20, p. 33–66, 2005.

RAUH, V.; ARUNAJADAI, S.; HORTON, M.; PERERA, F.; HOEPNER, L.; BARR, D. B.; WHYATT, R. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to

chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. **Everyday Environmental Toxins: Children's Exposure Risks**, p. 201, 2015.

RENUKANTHAN, A.; QUINTON, R.; TURNER, B.; MACCALLUM, P.; SEAL, L.; DAVIES, A.; GREEN, R.; EVANSON, J.; KORBONITS, M. Kallmann syndrome patient with gender dysphoria, multiple sclerosis, and thrombophilia. **Endocrine**, p.1-8, 2015.

RIBEIRO, I. D. S.; ALMEIDA, L. S. **Velocidade de processamento da informação na definição e avaliação da inteligência**, 2005.

RIBEIRO, R.S.; ABUCHAM, J. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia (ABE&M)**, v. 52, n. 1, p. 8-17, 2008.

ROBERTS, R. M.; DAVIS, M. C. Assessment of a model for achieving competency in administration and scoring of the WAIS-IV in post-graduate psychology students. **Frontiers in psychology**, 6, 2015.

ROMERO, E.; VÁZQUEZ, G. **Actualización en neuropsicología clínica**. Buenos Aires: GeKa, 2002.

RORIZ, S. T. S. **Alterações neuropsicológicas em pacientes na fase inicial da esclerose múltipla**. Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2011, 118p.

RUGARLI, E.I.; GHEZZI, C.; VALSECCHI, V.; BALLABIO, A. The Kallmann syndrome gene product expressed in COS cells is cleaved on the cell surface to yield a diffusible component. **Human Molecular Genetics**, v. 5, n. 8, p. 1109-1115, 1996.

SÁ, S. I.; MADEIRA, M. D. Estrogen modulates the sexually dimorphic synaptic connectivity of the ventromedial nucleus. **Journal of Comparative Neurology**, v. 484, n. 1, p. 68-79, 2005.

SAPER, C. B.; LOWELL, B. B. The hypothalamus. **Current Biology**, v. 24, n. 23, p. R1111-R1116, 2014.

SARFATI, J.; BOUVATTIER, C.; BRY-GAULLARD, H.; CARTES, A.; BOULIGAND, J.; YOUNG, J. Kallmann syndrome with FGFR1 and KAL1 mutations detected during fetal life. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2015.

SCERBO, M. J.; FREIRE-REGATILLO, A.; CISTERNAS, C. D.; BRUNOTTO, M.; AREVALO, M. A.; GARCIA-SEGURA, L. M.; CAMBIASSO, M. J. Neurogenin 3 mediates sex chromosome effects on the generation of sex differences in hypothalamic neuronal development. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, p.188, 2014.

SCHAADT, G.; HESSE, V.; FRIEDERICI, A. D. Sex hormones in early infancy seem to predict aspects of later language development. **Brain and language**, v. 141, p. 70-76, 2015.

SCHACTER, D. L.; TULVING, E. Amnesia and memory research. In: **Human memory and amnesia** (p. 1-32). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

SCHNEIDER, W.; PIMM-SMITH, M.; WORDEN, M. Neurobiology of attention and automaticity. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 4, n. 2, p. 177-182, 1994.

SCHWANKHAUS, J. D.; CURRIE, J.; JAFFE, M. J.; ROSE, S. R.; SHERINS, R. J. Neurologic findings in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. **Neurology**, v. 39, n. 2, p. 223-223, 1989.

SEMINARA, S. B.; HAYES, F. J.; CROWLEY J. R. W. F. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. **Endocrine reviews**, v. 19, n. 5, p. 521-539, 1998.

SEMPLE, R. K.; TOPALOGLU, A.K. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism—novel insights and new questions. **Clinical endocrinology**, v. 72, n. 4, p.427-435, 2010.

SHIN, S. J.; SUL, Y.; KIM, J. H.; CHO, J. H.; KIM, G. H.; KIM, J. H.; CHOI, J. H.; YOO, H. W. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. **Annals of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 20, n. 1, p. 27-33, 2015.

SODERLUND, D.; CANTO, P.; MENDEZ, J.P. Identification of three novel mutations in the KAL1 gene in patients with Kallmann syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 6, p. 2589-2592, 2002.

STAWSKI, R. S.; SLIWINSKI, M. J.; HOFER, S. M. Between-person and within-person associations among processing speed, attention switching, and working memory in younger and older adults. **Experimental Aging Research**, v. 39, n. 2, p. 194-214, 2013.

STEINBERG, B. A.; BIELIAUSKAS, L. A.; SMITH, G. E.; IVNIK, R. J. Mayo's older Americans normative studies: age-and IQ-adjusted norms for the trail-making test, the stroop test, and MAE controlled oral word association test. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 19, n. 3-4, p. 329-377, 2005.

STILES, J. **The fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture**. Cambridge: MA, Harvard University Press, 2008.

STILES, J.; JERNIGAN, T. L. The basics of brain development. **Neuropsychology review**, v. 20, n. 4, p. 327-348, 2010.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M.; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary**. Oxford University Press, USA, 2006.

STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal Of Experimental Psychology**, v. 18, n. 6, p. 643, 1935.

THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING, disponível em: <http://www.R-project.org>

THURMAN, R. D.; KATHIR, K. M.; RAJALINGAM, D.; KUMAR, T. K. S. Molecular basis for the Kallmann syndrome-linked fibroblast growth factor receptor mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 425, n. 3, p. 673-678, 2012.

TORNBERG, J.; SYKIOTIS, G. P.; KEEFE, K.; PLUMMER, L.; HOANG, X.; HALL, J. E.; QUINTON, R.; SEMINARA, S. B.; HUGHES, V.; VAN VLIET, G.; VAN UUM, S. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 28, p. 11524-11529, 2011.

TRARBACH, E. B. **Estudo citogenetico e molecular em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrofico com e sem anosmia : sindorme de Kallmann e hipogonadismo hipogonadotropico**. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular Universidade de Campinas, 2004.

TRARBACH, E. B.; MONLLEO, I. L.; PORCIUNCULA, C. G. G.; FONTES, M. I. B.; BAPTISTA, M. T. M.; HACKEL, C. Similar interstitial deletions of the KAL-1 gene in two Brazilian families with X-linked Kallmann syndrome. **Genetics and Molecular Biology**, v. 27, n. 3, p. 337-341, 2004.

TULSKY, D. S.; PRICE, L. R. The joint WAIS-III and WMS-III factor structure: development and cross-validation of a six-factor model of cognitive functioning. **Psychological assessment**, v. 15, n. 2, p.149, 2003.

TUSSET, C.; NOEL, S. D.; TRARBACH, E. B.; SILVEIRA, L. F.; JORGE, A. A.; BRITO, V. N.; CUKIER, P.; SEMINARA, S. B.; MENDONÇA, B. B. D.; KAISER, U. B.; LATRONICO, A. C. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 9, p. 646-652, 2012.

TURNER, S. J.; HILDEBRAND, M. S.; BLOCK, S.; DAMIANO, J.; FAHEY, M.; REILLY, S.; BAHLO, M.; SCHEFFER, I. E.; MORGAN, A. T. Small intragenic deletion in FOXP2 associated with childhood apraxia of speech and dysarthria. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 161, n. 9, p. 2321-2326, 2013.

TURNER W. The circonvolutions of the brain. A study in comparative anatomy. **Journal of Anatomic Physiology**, v. 35, p. 105, 1890.

UNGERLEIDER, L. G. Two cortical visual systems. **Analysis of visual behavior**, p. 549-586, 1982.

USUI, N.; CO, M.; HARPER, M.; RIEGER, M. A.; DOUGHERTY, J. D. KONOPKA, G. **Sumoylation of FOXP2 Regulates Motor Function and Vocal Communication Through Purkinje Cell Development**. Biological Psychiatry, 2016.

VAARALAHTI, K.; RAIVIO, T.; KOIVU, R.; VALANNE, L.; LAITINEN, E. M.; TOMMISKA, J. Genetic overlap between holoprosencephaly and Kallmann syndrome. **Molecular Syndromology**, v. 3, n. 1, p.1-5, 2012.

VAGENAKIS, G. A.; HYPHANTIS, T. N.; PAPAGEORGIOU, C.; PROTONATARIOU, A.; SGOUROU, A.; DIMOPOULOS, P. A.; MAVREAS, V.; VAGANAKIS, A.; GEORGOPOULOS, N. A. Kallmann's syndrome and schizophrenia. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 34, n. 4, p. 379-390, 2004.

VAN ESCH, H.; HOLLANDERS, K.; BADISCO, L.; MELOTTE, C.; VAN HUMMELEN, P.; VERMEESCH, J. R.; DEVRIENDT, K.; FRYNS, J. P.; MARYNEN, P.; FROYEN, G. Deletion of VCX-A due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 13, p. 1795-1803, 2005.

VARGHA-KHADEM, F.; GADIAN, D. G.; COPP, A. MISHKIN, M. **FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language**. Nature Reviews Neuroscience, 6(2), pp.131-138, 2005.

VERHOEVEN, W.; EGGER, J.; ONDERWATER, T.; HOVENS, J.; DE LEEUW, N.; HOEFSLOOT, L. 545–Paranoid schizophrenia in kallmann syndrome: genetics and psychopathology. **European Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. X, 2013.

VERMEULEN, S.; MESSIAEN, L.; SCHEIR, P.; DE BIE, S.; SPELEMAN, F.; DE PAEPE, A. Kallmann syndrome in a patient with congenital spherocytosis and an interstitial 8p11. 2 deletion. **American Journal of Medical Genetics**, v. 108, n. 4, p. 315-318, 2002.

VEST, R. S.; PIKE, C. J. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. **Hormones and behavior**, v. 63, n. 2, p. 301-307, 2013.

VOGL, T. J.; STEMMLER, J.; HEYE, B.; SCHOPOHL, J.; DANEK, A.; BERGMAN, C.; BALZER, J. O.; FELIX, R. Kallman syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. **Radiology**, v. 191, n. 1, p. 53-57, 1994.

WAGEMANS, J.; ELDER, J. H.; KUBOVY, M.; PALMER, S. E.; PETERSON, M. A.; SINGH, M.; VON DER HEYDT, R. A century of Gestalt psychology in visual perception: I. Perceptual grouping and figure–ground organization. **Psychological Bulletin**, v. 138, n. 6, p.1172, 2012.

WESCHSLER, D. WAIS III – Manual para administração e avaliação. Tradução de E. Nascimento. 1ª Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WHITE, B. J.; ROGOL, A. D.; BROWN, K. S.; LIEBLICH, J. M.; ROSEN, S. W.; OPITZ, J. M. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. **American Journal of Medical Genetics**, v. 15, n. 3, p. 417-435, 1983.

WOJNIEWSKI, S.; ROPSTAD, E.; EVANS, N.; ROBINSON, J.; SOLBAKK, A. K.; ENDESTAD, T.; HARALDSEN, I. R. H. Sex-specific development of spatial orientation is independent of peripubertal gonadal steroids. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1709-1716, 2013.

YOUNG, J.; METAY, C.; BOULIGAND, J.; TOU, B.; FRANCOU, B.; MAIONE, L.; TOSCA, L.; SARFATI, J.; BRIOUDE, F.; ESTEVA, B.; BRIAND-SULEAU, A. SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. **Human Reproduction**, v. 27, n. 5, p. 1460-1465, 2012.

ZADA, G.; LOPES, M. B. S.; MUKUNDAN JR, S.; LAWS JR, E. Pituitary Hypoplasia and Other Midline Developmental Anomalies. In: **Atlas of Sellar and Parasellar Lesions**, p. 493-496. Springer International Publishing, 2016.

ZAGHOUBANI, H.; SLIM, I.; ZINA, N. B.; MALLAT, N.; TAJOURI, H.; KRAIEM, C. Kallmann syndrome: MRI findings. **Indian Journal of Endocrinology And Metabolism**, v. 17, n. 7, p.142, 2013.

ZENTNER, G. E.; LAYMAN, W. S.; MARTIN, D. M.; SCACHERI, P. C. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 152, n. 3, p. 674-686, 2010.

8. ANEXOS

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações Neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o Rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo.

Pesquisador: Gérson Silva S. Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30940914.7.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 773.327

Data da Relatoria: 05/08/2014

Apresentação do Projeto:

O grau da lesão no rinencéfalo causado pelo mau desenvolvimento cerebral pode levar a diferentes perfis cognitivos em pessoas com Síndrome de Kallmann. A correlação entre alterações morfológicas congênitas do rinencéfalo presentes na Síndrome de Kallmann e o perfil neuropsicológico da síndrome irá contribuir significativamente para o conhecimento do desenvolvimento de funções cognitivas em humanos. A sincinesia é fruto de uma alteração na circuitaria responsável pela transdução de informações contralaterais interhemisféricas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: investigar se existe correlação entre os déficits cognitivos observados e comportamentais em pessoas com diagnóstico de Síndrome de Kallmann, com alterações específicas da morfometria encefálica e alterações de diferentes genes relacionados com esta síndrome. Objetivo secundário: a) estabelecer uma bateria para avaliação das principais funções envolvidas com a Síndrome de Kallmann; b) desenvolver parâmetros de classificação para os diferentes distúrbios apresentados por pessoas com Síndrome de Kallmann; c) uma descrição mais precisa das alterações morfológicas da SK e suas implicações em disfunções funcionais motoras, de conectividade, de volumetria e de espessura cortical em circuitos específicos.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 773.327

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para os participantes dessa pesquisa são mínimos. Não havendo nenhum material ou método que possa gerar prejuízo aos sujeitos. O único risco é referente ao deslocamento ao local da pesquisa. Dentre os benefícios provenientes da participação na pesquisa estão por exemplo a realização gratuita de exames neuropsicológicos e neurorradiológicos. Já a sociedade e os futuros pacientes podem contar com mais informações sobre a Síndrome de Kallmann, e consequentemente incentivar novas pesquisas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-Casuística e Métodos:

Para a realização do estudo será adotado o delineamento transversal com a comparação entre grupos. A comparação entre os grupos clínico e controle, com idades pareadas tem a finalidade de estabelecer qual a especificidade funcional para cada grupo, e deste modo saber quais as funções estão desenvolvidas ou aperfeiçoadas ao longo dos anos de indivíduos com SK. Cada participante, controle ou clínico, será convidado a participar dessa pesquisa e após apresentação do projeto, esclarecimento de dúvidas e do seu consentimento ou de seu responsável legal será agendado retorno para início das avaliações. Este estudo será composto de duas etapas, a avaliação neuropsicológica e realização dos exames de ressonância magnética (RM), estes realizados no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP. O pós-processamento será realizado em workstations PCs Windows, PC-Linux e Unix -Apple já adquiridas com verba de projetos prévios. Abaixo os procedimentos serão melhores descritos.

-Grupo clínico:

Serão convidados à participar deste estudo adultos, do sexo masculino, com idade entre 18 e 60 anos e diagnosticados com hipogonadismo hipogonadotrófico, que estejam em seguimento ambulatorial pelo serviço de endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. O convite será feito prioritariamente aos sujeitos residentes na cidade de Ribeirão Preto-SP, por questões de proximidade geográfica ao local da pesquisa, e os 15 primeiros que aceitarem irão compor o grupo clínico. Não poderão participar, pacientes em que o hipogonadismo faça parte de outra síndrome genética, diferente da SK, e aqueles em que o hipogonadismo hipogonadotrófico esteja associado ao quadro de hipopituitarismo parcial ou total.

-Grupo controle:

Serão convidados, para compor o grupo controle, 15 sujeitos, sem alterações neurológicas e

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@mcnp.usp.br

Continuação do Parecer: 773.327

endócrinas, selecionados a partir de convites realizados pessoalmente pelo pesquisador responsável, de modo a possuírem as características econômicas, educacionais, etárias e de hábitos de vida o mais semelhantes possível aos mesmo do grupo clínico e sem vínculo de trabalho ou subordinação com os investigadores. O objetivo disto é estabelecer pareamento o mais significativo possível.

-Procedimentos:

1) Todos os participantes deste estudo passarão por avaliações de quociente intelectual e das funções cognitivas, realizadas por meio da avaliação neuropsicológica. Esta avaliação é o exame das funções cognitivas do indivíduo, orientação, memória, linguagem, atenção, raciocínio, através de procedimentos e testes padronizados;

2) Tanto os participantes do grupo clínico, quanto do grupo controle serão estudados em um equipamento de Ressonância Magnética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi reapresentado o TCLE 3ª versão de 04 de agosto 2014.

Projeto de pesquisa 2ª versão de 30 de junho 2014 e TCLE 3ª versão de 04 de agosto 2014

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 de 30 de junho 2014, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3 de 04 de agosto 2014, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@mcnp.usp.br

Continuação do Parecer: 773.327

RIBEIRÃO PRETO, 01 de Setembro de 2014

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@mcnp.usp.br

Página 04 de 04

9. APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: **Alterações neuropsicológica ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o Rinencefalo – A síndrome de Kallmann como modelo.**

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: o nosso interesse em estudar a síndrome de Kallmann é pelo fato dela ser uma alteração na formação do cérebro antes do nascimento. Com um maior entendimento sobre a síndrome de Kallmann poderemos saber mais sobre a organização e funcionamento do cérebro a partir de defeitos genéticos e/ou hormonais. O objetivo desse projeto é descobrir se existem alterações cognitivas em pessoas diagnosticadas com a síndrome de Kallmann. Este projeto será realizado com adultos que tenham diagnóstico de síndrome de Kallmann, convidados a participar do grupo clínico. Também serão convidados adultos saudáveis para fazer parte do grupo controle.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa. Depois que o projeto for apresentado, as suas dúvidas forem esclarecidas e você ou seu responsável der autorização agendaremos uma data para início das avaliações. Este estudo será composto de dois encontros, primeiro a avaliação neuropsicológica e em seguida a realização dos exames de ressonância magnética (RM), ambos realizados no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP.

A avaliação neuropsicológica é o exame que avalia inteligência, orientação, memória, linguagem, atenção, e raciocínio. Para realização deste exame você será encaminhado a uma sala confortável, com boa ventilação e iluminação, cedida pelo Centro de Ciências das Imagens do HCFMRP. Este procedimento demorará aproximadamente 150 minutos, sendo garantindo a interrupção, caso necessite, sem prejuízos ao exame.

O exame de Ressonância Magnética será realizado ao chegar no serviço de radiodiagnóstico. Você será encaminhado a uma sala para que possa trocar de roupa, retirar os metais que possa possuir e então entrar na sala do exame. Neste espaço você ficará deitado de costas e será colocado uma espécie de capacete para ajudar a captar as imagens do seu cérebro. Após isto você será levado ao interior do equipamento onde precisará ficar parado durante o exame. Este exame leva aproximadamente 25 minutos.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe o desconforto para você ao se submeter à coleta dos dados da ressonância magnética causados pelo barulho gerado pelo

Termo de consentimento livre e esclarecido, 3ª versão. Data de modificação: 04 de agosto 2014.

equipamento, no entanto será fornecido um fone que diminuirá estes ruídos, e porque você precisará ficar deitado, parado por 25 minutos, mas o local é confortável. No caso da avaliação neuropsicológica, o único incômodo que você poderá sentir é porque ficará sentado enquanto faz o exame. É importante destacar o benefício que estes exames geraram para você, pois são exames geralmente caros de serem feitos e auxiliarão bastante na evolução do conhecimento sobre a sua saúde.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSINTÊNCIA: Caso você apresente algum problema nos exames que serão realizados, você será acompanhado e encaminhado para tratamento adequado conforme a sua necessidade.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para se recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Nós, pesquisadores, iremos tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Em caso de haver gastos de tempo, transporte, creche, alimentação, e outros referentes a sua participação será realizada uma compensação financeira que deverá ser calculada de acordo seus gastos reais.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Também sei que tenho direito e irei receber uma cópia de igual valor deste termo de consentimento assinada e rubricada. O professor orientador Antonio Carlos dos Santos e a professora co-orientadora Sara Regina Escorsi Rosset certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Termo de consentimento livre e esclarecido, 3ª versão. Data de modificação: 04 de agosto 2014.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar o pesquisador Gérson Silva Santos Neot, o professor orientador Antonio Carlos dos Santos ou a professora co-orientadora Sara Regina Escorsi Rosset no telefone (16) 9 8199-3235 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sito no Campus Universitário, Bairro Monte Alegre – Ribeirão Preto, SP. Telefone (16) 3602-2228.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Particante (nome):

Assinatura:

Data

/ /

Pesquisador (nome):

Assinatura:

Data

/ /

Termo de consentimento livre e esclarecido, 3ª versão. Data de modificação: 04 de agosto 2014.