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

GÉRSON SILVA SANTOS NETO

Perfil neuropsicológico da síndrome de Turner: análise a partir
do *imprinting* parental

Ribeirão Preto
2020

GÉRSON SILVA SANTOS NETO

Perfil neuropsicológico da síndrome de Turner: análise a partir
do *imprinting* parental

Versão corrigida.

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

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

Área de Concentração: Neurociências

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

co-Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos

Ribeirão Preto

2020

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.

Perfil neuropsicológico da síndrome de Turner: análise a partir do imprinting parental. / Gérson Silva Santos Neto; orientadora, Sara Regina Escorsi Rosset – 2020. 117f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Neurologia e Neurociências, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Versão original

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

SANTOS-NETO, Gérson Silva

Título: Perfil neuropsicológico da síndrome de Turner: análise a partir do *imprinting* parental

Tese 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 minha mãe Edna, ao meu avô Gérson e aos meus voduns, cujo suporte e encorajamento sempre estiveram presentes.

AGRADECIMENTOS

A fase que passei em Ribeirão Preto e na Universidade de São Paulo foi repleta de momentos contrastantes de felicidade e tristeza, com muitas perdas pessoais que jamais poderão ser reparadas e o tamanho dessas dores só pode ser suplantado pelo prazer de ter tido a oportunidade de conhecer e conviver com tantas pessoas especiais que me acompanharam nesse processo. Os últimos anos foram marcados por passagens para outros planos de existência, mas espero poder seguir forte honrando as suas memórias, das que não estão mais aqui e das pessoas que seguirei carregando em minha vida. Deixo em especial os meus agradecimentos as pessoas a seguir.

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.

À Prof.^a Dra. Ester Silveira Ramos, pelo carinho e acolhimento.

À Ricardo, Rafael, David, Ana, Ângela, Talita, Júlio e Jaqueline, pelos momentos de alegria que compartilharam comigo.

À toda equipe do ambulatório de genética médica, em especial à Márcia, Alexandre, Adolfo e Jair pela atenção e palavras de suporte.

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 Educação, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e à Fundação de Apoio ao Ensino (CAPES), 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.

À Etemi Alaíde Oyassi, do Zògbódó Bògún Málé Sèjàhùndé, minha casa, que tem me abrigado e me agraciado com a honra de ter me escolhido para trilhar o futuro com a responsabilidade perante os voduns.

Agya bi wu a, agya bi te ase.
Quando um pai morre outro surge.
(Ekocna).

RESUMO

SANTOS-NETO, G. S. Perfil neuropsicológico da síndrome de Turner: análise a partir do *imprinting* parental. 2020. 117f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2020.

A síndrome de Turner (ST) é uma aneuploidia com incidência populacional estimada de 1:2.500-3.000 das meninas nascidas vivas, variando conforme o país no qual o levantamento for realizado, e que é decorrente de distúrbios estruturais, ou pela ausência, do segundo cromossomo sexual. Esta síndrome é caracterizada por grande variabilidade fenotípica, pode se manifestar desde a forma clássica (meninas com atraso no desenvolvimento puberal e do crescimento) até aquelas com poucos sinais dismórficos e que são quase indistinguíveis da população geral. Dentro destes aspectos também é possível identificar que a depender da origem parental do cromossomo X preservado podem existir diferentes fenótipos clínicos. Este trabalho buscou investigar os aspectos neuropsicológicos da ST e possíveis diferenças cognitivas decorrentes da origem do cromossomo sexual preservado. Para este fim foram realizadas sessões de avaliação neuropsicológica com instrumentos utilizados abrangendo diversos aspectos da cognição humana (aspectos intelectuais, mnésticos, linguísticos, visuoespaciais e atencionais). O processo de avaliação consistiu em dividir as participantes em 4 grupos, um composto por participantes com presença de mosaicismos 45X/46XX, um com participantes 45X (monossomia), este último foi subdividido em dois grupos a depender da origem parental do cromossomo sexual preservado herdado (X de origem paterna e X de origem materna). Como resultado foi possível identificar que pessoas com a ST possuem um perfil neuropsicológico característico e que há possíveis influências da origem parental do cromossomo sexual preservado no perfil cognitivo das pessoas diagnósticas com esta síndrome.

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

ABSTRACT

SANTOS-NETO, G. S. Neuropsychological profile of Turner syndrome: analysis from parental imprinting. 2020. 117f. Thesis (Doctoral Degree) – Ribeirão Preto Medical School, Sao Paulo University, 2020.

Turner syndrome (TS) is an aneuploidy with an estimated population incidence of 1: 2,500-3,000 of girls born alive, varying according to the country in which the survey is carried out, which is due to structural disorders, or the absence of second sex chromosome. This syndrome is characterized by great phenotypic variability, it can manifest from the classic form (girls with delayed pubertal development and growth) to those with few dysmorphic signs and that are almost indistinguishable from the general population. Within these aspects it is also possible to identify that depending on the parental origin of the preserved X chromosome, different clinical phenotypes may exist. This work sought to investigate the neuropsychological aspects of TS and possible cognitive differences arising from the origin of the preserved sex chromosome. For this purpose, neuropsychological assessment sessions were carried out with instruments used covering various aspects of human cognition (intellectual, ethnic, linguistic, visuospatial and attentional aspects). The evaluation process consisted of dividing the participants into 4 groups, one composed of participants with 45X/46XX mosaicism, one with 45X participants (monosomy), the latter was subdivided into two groups depending on the parental origin of the inherited preserved sex chromosome (X of paternal origin and X of maternal origin). As a result, it was possible to identify that people with TS have a characteristic neuropsychological profile and that there are possible influences of the parental origin of the sex chromosome preserved on the cognitive profile of people diagnosed with this syndrome.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pacientes descritos pelo Dr. Henry Turner. Observe o marcador de altura à esquerda indicando a baixa estatura, embora com grande variação na altura absoluta entre essas mulheres.....	32
Figura 2 - Mapa político da macro-região de Ribeirão Preto retirado do Portal das Cidades Paulistas (uso livre) constando as cidades originárias das participantes deste estudo.....	50
Figura 3 – Relação percentual da origem das pacientes atendidas pelo HCFMRP com síndrome de Turner.....	51
Figura 4 - Quocientes intelectuais das participantes com síndrome de Turner	53
Figura 5 – Desempenho do grupo 1 nos subtestes do WASI	55
Figura 6 – Diferenças entre as médias dos escores dos quocientes intelectuais dos grupos 1 e 2	56
Figura 7 – Diferenças entre as médias dos escores nos subtestes dos grupos 1 e 2	58
Figura 8. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças intelectivas entre os grupos 1, 2.1 e 2.2	62
Figura 9. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças nos subtestes entre os grupos 1, 2.1 e 2.2	66
Figura 10. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças no teste de Sinos entre os grupos 1, 2.1 e 2.2	67
Figura 12. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças no Figura Complexa de Rey entre os grupos 1, 2.1 e 2.2	69
Figura 13. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças no teste Stroop Victória de Cores e Palavras dos grupos 1, 2.1 e 2.2	71
Figura 14. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças no teste de Nomeação de BOSTON dos grupos 1, 2.1 e 2.2	73
Figura 15. Resultados do teste post hoc de Bonferroni para as diferenças no teste de Nomeação de BOSTON dos grupos 1, 2.1 e 2.2	75

LISTA DE TABELAS.

TABELA 1. ESTATISTICA DESCRITIVA DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, FORMADO POR PARTICIPANTES SEM AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO	52
TABELA 2. ANÁLISE DAS DIFERENÇAS DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, FORMADO POR PARTICIPANTES SEM AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO, E DO VALOR NORMATIVO DO TESTE WASI	53
TABELA 3. ESTATISTICA DESCRITIVA DO DESEMPENHO MÉDIO DO GRUPO 1 NOS 4 SUBTESTES DO WASI.....	54
TABELA 4. ANÁLISE DAS DIFERENÇAS DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, NOS 4 SUBTESTES DO WASI	54
TABELA 5. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS DESEMPENHOS INTELECTUAIS ENTRE OS GRUPOS 1 E 2	56
TABELA 6. ANÁLISE DE DIFERENÇAS DOS DESEMPENHOS INTELECTUAIS ENTRE OS GRUPOS 1 E 2	57
TABELA 7. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS GRUPOS 1 E 2 PARA OS SUBTESTES QUE COMPÕE A WASI	58
TABELA 8. ANÁLISE DE DIFERENÇAS DOS DESEMPENHOS NOS SUBFATORES DO WASI ENTRE OS GRUPOS 1 E 2.	59
TABELA 9. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS RESULTADOS DOS GRUPO 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45,XP – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45,XM – ORIGEM MATERNA)	59
TABELA 10. RESULTADOS DA ANOVA DOS GRUPO 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45,XP – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45,XM – ORIGEM MATERNA)	60
TABELA 11. RESULTADOS DO TESTE POST HOC DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS INTELECTIVAS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	61
TABELA 12. RESULTADOS DESCRITIVOS DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	63
TABELA 13. RESULTADOS DA ANOVA DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	63
TABELA 14. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	64
TABELA 15. RESULTADOS DO TESTE CANCELAMENTO DE SINOS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	67
TABELA 16. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE SINOS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	68
TABELA 17. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE SINOS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	68
TABELA 18. RESULTADOS DO TESTE CANCELAMENTO DE SINOS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2.	69

TABELA 19. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE TRILHAS – TMT, ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	70
TABELA 20. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE SINOS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	70
TABELA 21. RESULTADOS DO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	71
TABELA 22. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY, ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	72
TABELA 23. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	72
TABELA 24. RESULTADOS DO TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	72
TABELA 25. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	74
TABELA 26. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	74
TABELA 27. RESULTADOS DO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	75
TABELA 28. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	76
TABELA 29. RESULTADOS DO TESTE <i>POST HOC</i> DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.

AEC – Antes da Era Comum

DC – Desenvolvimento cerebral

NC – Neuropsicologia cognitiva

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

HS – Hormônios Sexuais

ST – Síndrome de Turner

SBU – Síndrome de Bennevie-Ullrich

SBUT – Síndrome de Bennevie-Ullrich-Turner

SHOX – Short stature H_Omeobox gene

PET-SCAN - Tomografia por Emissão de Pósitrons.

X^m – Cromossomo sexual X de origem materna

X^p – Cromossomo sexual X de origem paterna

USP – Universidade de São Paulo

FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

PC – Personal Computer

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

QI – Quociente Intelectual

WASI – Escala Wechsler Abreviada de Inteligência

QI – Quociente Intelectual

QIT – Quociente intelectual total

QIV – Quociente intelectual verbal

QIE – Quociente intelectual de execução

HCFMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

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

WASI – Escala de Inteligência Wechsler Abreviada

RM – Raciocínio Matricial

VC – Vocabulário

SM – Semelhanças

CB - Cubos

TMTA – Teste de Trilhas Forma A

TMTB – Teste de Trilhas Forma B

F.A.S. – Teste de Fluência Verbal

DP – Desvio padrão

m – média

t – Tamanho da diferença em relação à variação

gl – Graus de liberdade

Sig. – Significância

p - Probabilidade de significância

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
GENÉTICA DA COGNIÇÃO E DO COMPORTAMENTO.....	20
NEUROPSICOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO E SÍNDROMES GENÉTICAS.....	23
A SÍNDROME DE TURNER	28
UM BREVE CONTEXTO HISTÓRICO	29
INCIDÊNCIA E DIAGNÓSTICO	29
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	30
ASPECTOS GENÉTICOS.....	33
ASPECTOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS.....	34
OBJETIVOS.....	40
GERAL:	40
ESPECÍFICOS:.....	40
CASUÍSTICA E MÉTODO	42
PARTICIPANTES.....	42
Grupos clínicos:	43
AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	45
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
ASPECTOS INTELECTUAIS.....	53
DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1 (45,X/?)......	53
DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 2 (45,X) - PACIENTES COM GENÓTIPO 45,X EM 100% DAS CÉLULAS PLASMÁTICAS ANALISADAS.	56
RESULTADOS DOS GRUPO 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45,X ^P – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45,X ^M – ORIGEM MATERNA)	60
ATENÇÃO CONCENTRADA, ATENÇÃO SELETIVA E RASTREAMENTO VISUAL	67
VELOCIDADE DE VARREDURA VISUAL, MANUTENÇÃO DA ATENÇÃO, FLEXIBILIDADE MENTAL E FUNÇÃO MOTORA.....	69
MEMÓRIA VISUAL, HABILIDADE VISUOESPACIAL E VISUOCONSTRUTIVA	71
HABILIDADES DE ATENÇÃO SELETIVA, MONITORAMENTO MENTAL E COMPORTAMENTO INIBITÓRIO.....	73
HABILIDADE DE NOMEAÇÃO POR CONFRONTAÇÃO VISUAL.....	75
DISCUSSÃO	79
ASPECTOS INTELECTUAIS.....	79
ASPECTOS INTELECTUAIS EM PACIENTES MONOSSÔMICOS	80
ASPECTOS INTELECTUAIS E <i>IMPRINTING</i> GENÔMICO.....	82

ATENÇÃO CONCENTRADA, ATENÇÃO SELETIVA, RASTREAMENTO VISUAL, MONITORAMENTO MENTAL, COMPORTAMENTO INIBITÓRIO E A ORIGEM PARENTAL	83
MEMÓRIA VISUAL, HABILIDADE VISUOESPACIAL E VISUOCONSTRUTIVA, VELOCIDADE DE VARREDURA VISUAL E FLEXIBILIDADE MENTAL	86
HABILIDADES DE LINGUAGEM.....	88
CONCLUSÃO.....	91
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	114
ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.	117

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Estudar o desenvolvimento humano é uma tarefa complexa que envolve estarmos atentos a todos os fenômenos que impactam o ciclo vital dos indivíduos; de modo que a compreensão dos materiais genéticos dos genitores é apenas uma parte, mas de fundamental importância enquanto marcador da origem dessa vida - hereditariedade. À Aristóteles (384-322 AEC) é atribuída a primeira concepção detalhada do desenvolvimento a partir da embriologia em “Da Geração dos Animais” (MOOR, 2005). Nesse trabalho Aristóteles substituiu o preformacionismo por uma concepção epigenética aristoteliana, ao apontar que o embrião começa a se diferenciar progressivamente a partir de uma origem celular homogênea até que diferentes partes do corpo tomem formas.

Sendo este trabalho oriundo da abordagem de síndromes genéticas transpassado por uma perspectiva neuropsicológica desenvolvimentista, as teorias utilizadas enquanto aportes teóricos, são de sistemas neuromaturacionais dinâmicos. Nessa óptica se assume que o córtex cerebral é a parte mais importante do processo evolutivo das habilidades cognitivas humanas e o seu substrato biológico. Portanto, todos os mamíferos possuem um desenvolvimento cortical similar, produzindo modificações quantitativas e qualitativas durante o mesmo. Para Gazzaniga (2009) não há mais qualquer desacordo entre os cientistas quanto ao fato de que as habilidades geradas a partir do córtex cerebral são as características que mais distinguem os seres humanos das demais espécies, e entender os princípios que

governam o seu desenvolvimento é a chave para explicar as nossas capacidades cognitivas, inteligência e criatividade.

Atualmente é sabido que o desenvolvimento ontogenético que acontece decorrente de alterações estruturais geneticamente determinadas no sistema nervoso central e dá origem ao aparecimento ordenado de modificações nas funções. Assim, independente da função, o desenvolvimento típico ocorre de modo linear, por meio de uma sequência de marcadores inevitáveis e invariáveis, com maior ou menor prevalência do ambiente (HOPKINS, 2015). Desse modo se pode argumentar que mesmo os comportamentos mais estereotipados são influenciados pelo ambiente, enquanto os altamente variáveis são limitados por fatores inatos. Então como os comportamentos e as funções cognitivas são configurados pela interação genes-ambiente?

GENÉTICA DA COGNIÇÃO E DO COMPORTAMENTO.

Apesar do *Homo sapiens* ser geneticamente similar a outros primatas, as particularidades do processamento cognitivo humano provavelmente possuem alguma base genética, uma vez que sua estrutura molecular e funções dos neurotransmissores, receptores e dos canais iônicos não apresentam distinções substanciais a partir de uma análise filogenética.

“Um estudo abrangente do comportamento tem que colocar a pergunta: O que os genes contribuem para o comportamento? É claro que o próprio comportamento não é herdado – o que é herdado é o DNA. Os genes codificam proteínas que são importantes para o desenvolvimento, a manutenção e a regulação dos circuitos neurais subjacentes ao comportamento. O comportamento emerge gradativamente como resultado do impacto dos fatores ambientais sobre esses circuitos neurais em desenvolvimento. O ambiente começa a exercer sua influência *in útero*, e assume importância primordial após o nascimento. Assim, para entender plenamente o comportamento, temos que compreender os fatores determinantes, tanto inatos (genéticos e do desenvolvimento) quanto ambientais.” (KANDEL, 2007).

É por meio dessa citação que podemos observar uma divisão tradicional sobre o comportamento – inato, para os comportamentos atribuídos filogeneticamente, e adquiridos, para os comportamentos decorrentes da necessidade de um processo de aprendizagem. Assim, parece seguro afirmar que os comportamentos inatos são mais dependentes de características hereditárias; compreender características comportamentais e cognitivas inatas é um início válido para examinar como estes são influenciados por fatores genéticos (REIF et al., 2007; PLOMIN, 1990).

Quais características cognitivas e comportamentais são herdadas geneticamente? Obviamente é, para dizer o mínimo, difícil argumentar que a própria

cognição e o próprio comportamento sejam hereditários, contudo os genes oriundos dos genitores são responsáveis pela consolidação de traços filogenéticos que, expressados no sistema nervoso, são subjacentes as funções cognitivas e ao próprio comportamento. Um dos modelos comumente utilizado, para fins de identificar a presença de características geneticamente herdadas, é a avaliação de gêmeos homozigotos, uma vez que são o geneticamente mais semelhantes possível (JOSEPH, 2020; NIVARD et al., 2017; ROBINSON et al., 1992). Contudo pode-se argumentar que ao compartilharem o mesmo ambiente familiar, as semelhanças comportamentais e cognitivas seriam decorrentes desse fator (características adquiridas, por assim dizer). Como estratégia para confrontar esse dilema foram estudados também gêmeos idênticos adotados por diferentes famílias, distantes geograficamente (KAPRIO et al., 2002; TELLEGEN, 1988). Como resultado foi possível verificar que as correlações entre as características analisadas entre os gêmeos idênticos e dizigóticos são estatisticamente relevantes; o primeiro grupo com alta taxa de convergência. Kandel (2007) argumenta que apesar de interessantes, estes estudos não dizem muito sobre quais genes, isoladamente, ou em conjunto são responsáveis pela estruturação dos mecanismos que compõe as funções cognitivas e o comportamento.

Desse modo o estudo de alterações moleculares causadoras de síndromes genéticas que sabidamente afetam o sistema nervoso central, e por conseguinte as funções cognitivas, pode apresentar um modelo válido para responder a estas questões. Um dos modelos mais utilizados pela neuropsicologia clínica, e também por outras ciências da saúde, é o modelo lesional, onde por meio da investigação de insultos atípicos o organismo se desenvolve de maneira não tradicional (FLACE et al.,

2018). Outro aspecto fundamental para a neuropsicologia está na perspectiva evolutiva maturacional, que assume como pressuposto de que “a expressão clínica de lesões e disfunções difere de acordo com as fases do crescimento neuronal, mielinização e maturação sequencial das variadas regiões cerebrais” (MIRANDA; MUSZKAT, 2010, pág. 212). Aliados a estes fatores, os estudos de síndromes neurogenéticas decorrentes de alterações em genes específicos podem auxiliar na melhor compreensão de como o sistema nervoso se desenvolve e, desse modo, como favorece o aparecimento das funções cognitivas e do comportamento. Mas antes de entrarmos diretamente no estudo destas síndromes e em como afetam o desenvolvimento humano é válido uma breve revisão de aspectos referente a ciência do desenvolvimento e seu braço neuropsicológico.

NEUROPSICOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO E SÍNDROMES GENÉTICAS

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, respectivamente (SANTOS-NETO, 2016). Juntas, estas ciências têm buscado investigar os mecanismos, neurais e funcionais, relacionados às características cognitivas e comportamentais universais presentes no desenvolvimento dos seres humanos.

Para Benedet (2002), a união entre a psicologia cognitiva e a neuropsicologia gerou uma nova disciplina, a neuropsicologia cognitiva (NC). Este campo do conhecimento trata da relação entre cognição, comportamento e atividade do sistema nervoso – em condições normais ou patológicas. Assim, os dados neuropsicológicos oferecem à psicologia cognitiva uma metodologia sólida de verificação dos seus modelos e estabelecem limites às suas teorias, já a psicologia cognitiva permite aos neuropsicólogos elaborarem modelos alternativos e preditivos sobre o funcionamento cognitivo.

Em outras palavras, os modelos de processamento de informação da ciência cognitiva permitem aos neuropsicólogos explicar – e não apenas descrever – as alterações das funções cognitivas e comportamentais de seus pacientes (PLAUT; SHALLICE, 1994). Desse modo, a NC busca elaborar uma teoria para explicar o processamento da informação, normal ou alterada, analisada pelo cérebro e visa responder as seguintes questões: quais sintomas, entre os presentes em um paciente, podem ser explicados em função de lesões em um ou mais componentes do sistema de processamento de informação e quais sintomas podem ser explicados por meio de estratégias compensatórias geradas pelo mesmo; e até que ponto as predições sobre as modificações da função normal, feitas a partir de uma lesão virtual em um componente de um modelo teórico, se cumpre quando o mesmo componente em um paciente neurológico está lesado (GRODZINSKY, 1990).

É importante destacar que a NC se fundamenta na hipótese de que todas as ações humanas são mediadas por processos fisiológicos, de características neuroquímicas e bioelétricas, que ocorrem no SN e os determinantes das disfunções neuropsicológicas sofrem influência de fatores genéticos, estruturais (topografia das lesões), da especificidade das áreas cerebrais, da extensão das disfunções, dos fatores de neuroplasticidade e dos relacionados à especialização hemisférica (ROMERO; VAZQUEZ, 2002).

Um dos focos de pesquisa dentro da NC é o estudo dos padrões de desempenho de pacientes com lesão cerebral, identificando os déficits com suas correlações estruturais, assim como as funções preservadas ou intactas. A partir de tais estudos, a neuropsicologia pretende alcançar dois grandes objetivos: a) testar e validar modelos teóricos sobre como uma determinada função ocorre nos indivíduos normais; b) identificar déficits de pacientes lesionados, ampliando a compreensão do funcionamento da arquitetura cerebral (EYSENCK; KEANE, 1994). Neste contexto, a NC também está interessada na expressão clínica de disfunções referentes às alterações que ocorrem em diferentes fases do neurodesenvolvimento – perspectiva maturacional (MIRANDA; MUSKAT, 2012). E é diante deste cenário que a neuropsicologia do desenvolvimento busca compreender como estas variáveis determinam disfunções cognitivas e comportamentais (neuropsicológicas) por meio do estudo das relações entre o cérebro e o comportamento, contextualizando o desenvolvimento humano com a rede de conexões relacionadas a maturação cerebral e o desenvolvimento cognitivo e socioemocional.

Para Olson (2011) se faz necessário, ao estudar o neurodesenvolvimento, estar sensível também para o impacto dos fatores genéticos e com as correlações a partir

do transcriptoma de regiões cerebrais e as suas respectivas funções fisiológicas é possível associar a expressão regional de um gene específico à uma determinada estrutura anatômica e a atividade funcional do cérebro (STANSBERG et al., 2017; ROTH et al., 2006). De acordo com Carpanini (2017) 80% dos genes estruturais do genoma humano estão expressos no Sistema Nervoso Central (SNC), alguns exclusivamente no cérebro, 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 (STILES, 2009; MORANGE, 2001).

Aspectos endócrinos, principalmente relacionados aos hormônios sexuais (HS), também precisam ser analisados quando se estuda o desenvolvimento humano (SCHAADT, 2015; GIEDD et al., 200;). Isso ocorre porque os HS desempenham um papel importante no início da organização dos circuitos neuronais tendo um papel crítico na ativação de comportamentos específicos e de diversos processos neuronais, em diferentes fases do desenvolvimento: 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; a excitabilidade neuronal; puberdade; declínio cognitivo; dentre outras (CAMERON et al., 2001; VEST et al., 2013; SCERBO et al., 2014).

A partir da análise de Penningon (2012) o estudo de síndromes genéticas que apresentam impacto no desenvolvimento neuropsicológico é uma oportunidade única,

pois diferente do modelo lesional clássico dispõe da possibilidade de verificar como a ausência, alteração estrutural ou quantitativa de genes relacionados ao neurodesenvolvimento pode influenciar na manifestação das funções cognitivas e/ou comportamentais. A síndrome de Turner (45,X) é um ótimo exemplo disso haja vista que enquanto uma aneuploidia é caracterizada pela ausência do segundo cromossomo sexual X, sendo este de grande valia para a cognição humana.

A SÍNDROME DE TURNER

UM BREVE CONTEXTO HISTÓRICO

A síndrome de Turner (ST), ou síndrome de Bonnevie-Ullrich (SBU), ou ainda síndrome de Bonnevie-Ullrich-Turner (SBUT), é uma aneuploidia que pode ser decorrente de distúrbios estruturais ou pela ausência do segundo cromossomo sexual. Apesar de ser conhecida majoritariamente após a descrição de Henry Turner em 1938, em 1930 o pediatra alemão Otto Ullrich já havia publicado um caso com sinais similares, com base no fenótipo clínico (MARQUI, 2015) e o mesmo chamou atenção para o trabalho de Kristine Bonnevie (1872-1948) com camundongos que havia encontrado resultados similares. Em 1954, Paule Polani e colaboradores associaram a presença da monossomia do X às características anteriormente explicitadas e em 1959 foi classificada como uma anomalia cromossômica, que ocorre, geralmente, devido à ausência parcial ou completa do segundo cromossomo sexual – causa da monossomia do X.

INCIDÊNCIA E DIAGNÓSTICO

Sua incidência populacional estimada é de 1:2.500-3.000 das meninas nascidas vivas (THUNSTRÖM, 2019; TUKE et al., 2019), variando conforme o país no qual o levantamento for realizado.

A ST é caracterizada por grande variabilidade fenotípica, pode se manifestar desde a forma clássica (meninas com atraso no desenvolvimento puberal e do crescimento) até aquelas com poucos sinais dismórficos e que são quase

indistinguíveis da população geral. O diagnóstico definitivo da ST é feito por exame do cariótipo, que permite identificar a constituição cromossômica do indivíduo (FLÓRIA-SANTOS; RAMOS, 2006).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Devido a sua incidência, estão descritos na literatura diversos achados clínicos referentes a ST, sendo a baixa estatura o mais comum, ocorrendo em aproximadamente 95% dos casos (LIPPE, 1996). Ainda segundo Lippe (1996), a altura final está entre 1,42m e 1,46m e se correlacionada positivamente com a estatura dos pais. Em 1997, Rao e colaboradores isolaram um gene denominado SHOX (Short stature HOmeobox gene, no cromossomo X), localizado em Xp22 e Yp11.3, na região pseudoautossômica dos cromossomos sexuais, que indicaram ser o responsável pela baixa estatura e por várias das anomalias esqueléticas apresentadas pelas pessoas com ST. Todavia, diversos outros sinais dismórficos, e malformações, podem ser encontrados associados à ST, sendo basicamente decorrentes de um pequeno número de mecanismos fisiopatológicos (OLIVEIRA, D. et al., 2009). Os distúrbios que alteram o crescimento esquelético, além da baixa estatura, envolvem distúrbio do crescimento dos ossos longos e da base do crânio, faces características, cubitus valgus, pescoço curto, peito escavado, tórax em escudo, encurtamento de metacarpos e metatarsos, palato ogival, genu valgum, escoliose e deformidade de Madelung (BACKELJAUW et al., 2015).

Dentre as anomalias das células germinativas estão o hipogonadismo primário, esterilidade e ocorrência de gonadoblastoma, disgerminoma e outras lesões andrógeno-produtoras não tumorais (LACKA, 2005; FLÓRIA-SANTOS; RAMOS, 2006; FELIX et al., 2014). Também podem ocorrer falhas nas conexões de estruturas linfáticas e venosas, em nível jugular, levando à distensão linfática nugal (higroma cístico) e aumento da pressão no sistema linfático, causando hidropisia fetal e óbito intra-útero (GABER et al., 2020).

No entanto, caso o edema regreda, leva a diversas manifestações clínicas, como: pavilhões auriculares inclinados para trás; unhas hiperconvexas; implantação baixa dos cabelos na nuca; predominância de padrão dermatoglífico em verticilo nas polpas digitais; pescoço alado ou, na recém-nascida, redundância de pele no pescoço, resultantes da redução do higroma cístico; linfedema em dorso de mãos e/ou pés; e displasia ungueal grave. Observam-se, ainda, outras anomalias, como: mamilos hipoplásicos, invertidos ou com aumento da distância intermamilar; pregas epicânticas; ptose palpebral; estrabismo; e múltiplos nevos pigmentados (HABERECHT et al., 2001; MOLKO et al., 2003; KESLER et al, 2006).

Figura 1. Pacientes descritos pelo Dr. Henry Turner. Observe o marcador de altura à esquerda indicando a baixa estatura, embora com grande variação na altura absoluta entre essas mulheres. (TURNER, 1938)

Como pôde ser observado, têm havido esforços substanciais para delinear as características fenotípicas, fisiopatológicas, citogenéticas e moleculares desta condição multissistêmica (FLÓRIA-SANTOS; RAMOS, 2006; SCHOEMAKER et al., 2008; BACKELJAUW et al., 2015). No entanto, enquanto as características físicas presentes em pessoas com ST já são bem descritas na literatura, aspectos de cunho cognitivo e comportamental se configuram como uma área de estudo pouco explorada quando levado em consideração os recursos das novas técnicas disponíveis e a influência do cromossomo sexual X nos modelos atuais da teoria de processamento de informação.

ASPECTOS GENÉTICOS

Estudos recentes estimam que aproximadamente 40% de todos os casos diagnosticados desta síndrome são compostos pelo o tipo monossômico (45,X); os demais seriam, conseqüentemente, constituídos por alterações cromossômicas distintas (FLÓRIA-SANTOS; RAMOS, 2006). Dentre estas alterações, as mais frequentemente relatadas são: mosaicos com uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X íntegros, como 45,X/46,XX e 45,X/47,XXX; alterações estruturais do cromossomo X em cariótipos homogêneos ou em mosaico com linhagens 45,X e (ou) 46,XX – como os isocromossomos de braço longo ou de braço curto desse cromossomo [46,X,i(Xq ou Xp)]; os cromossomos X em anel (46,X,r(X)); e as deleções de braço curto ou longo [46,X,del(Xp) ou del(Xq)]; linhagens contendo um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não – mosaicos 45,X/46,XY, 45,X/47,XYY, ou aberrações estruturais do cromossomo Y, como 45,X/46,X,i(Yp) e 45,X/46,X,Yq-; translocações X;X, X;autossomo e Y;autossomo, que podem ser herdadas; e cromossomos marcadores estruturalmente anômalos e de origem indefinida, geralmente em mosaico com linhagem 45,X. (LIPPE, 1996 ; LIPAY ; BIANCO; VERRESCHI, 2005; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JÚNIOR, 2012).

Todavia, no que tange ao cariótipo 45,X, um fato que merece atenção em relação a sua incidência populacional é a alta taxa de abortos espontâneos (99%) (BACKELJAUW et al., 2015). Esse fato reforça a hipótese de que a maioria dos casos de nascimentos com ST são na verdade mosaicos (HELD, 1993 ; SYBERT; MCCAULEY, 2004 ; LIPAY ; BIANCO; VERRESCHI, 2005; LACKA, 2005 ; FLÓRIA-

SANTOS; RAMOS, 2006 ; FELIX et al., 2014) e no que se referente a herança cromossômica do X normal, em aproximadamente 80% dos casos, é de origem materna, ou seja, houve falha na meiose paterna ou o cromossomo sexual paterno era estruturalmente anômalo (LARSEN , et al., 1995; MAZZOCCO, 1998 ; BACKELJAUW et al., 2015).

ASPECTOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

São diversas as queixas de pais, familiares, cuidadores e das próprias pessoas com ST; com diversos relatos de problemas ainda na primeira infância (MAZZOCCO; BAUMGARDNER; REISS, 1998). Com o passar dos anos, as reclamações envolvem alentecimento, falta de traquejo social, prejuízos na resolução de problemas, déficit de atenção, hiperatividade, imaturidade emocional e dificuldade escolar – principalmente envolvendo cálculos. Quando chegam à idade adulta, os problemas se expandem a aspectos relacionados à formação profissional e ao desenvolvimento de tarefas laborais e domésticas (NIJHUIS-VAN DER SANDEN; ELING; OTTEN, 2003).

Referente à saúde mental, uma das características mais frequentemente relatadas é a presença de transtornos psicóticos (WU; WU; ZHANG, 1983 ; FENG, 1986 ; WANG, 1994 ; HONG, 1995), incluindo esquizofrenia (YU; LU, 1981 ; WANG; WU, 1985 ; ZHAO; YAN, 1993 ; WANG; WANG; LIU, 1996 ; FENG; LIU; TIAN, 2001 ; KAVOUSSI; CHRISTMAN; SMITH, 2006), contudo a maioria destes trabalhos apresentam apenas descrições de casos únicos. As principais características neuropsiquiátricas clínicas encontradas incluem distúrbios de comportamento,

alucinação, ilusão, e perturbação do pensamento e irritabilidade, sendo relatados em associação ao transtorno bipolar (FISHBAIN; VILASUSO, 1981; PANZER; TANDON, 1991), à depressão (LOBATO; BARBOUR; HALL; MILLER, 1987; MAZZOCCO, 1998), à ansiedade (LOBATO; BARBOUR; HALL; MILLER, 1987; LACHIEWICA; DAWSON, 1994), à depressão materna (DOWNEY; COYNE, 1990) e baixa autoestima (MCCAULEY; ITO; KAY, 1986 ; MCCAULEY; ROSS; KUSHNER, 1995 ; ROSS; MCCAULEY, 2000).

Em relação os aspectos cognitivos, o perfil ainda é área de intenso debate. Grande parte dos estudos descrevem que as participantes com ST apresentam um quociente intelectual dentro da faixa média, contudo ainda inferior quando comparada aos grupos controles (GARRON 1977; MURPHY et al. 1993; ROVET 1993; ROSS, ROELTGEN, et al. 2000; ROSS, ZINN, et al. 2000; GREEN et al., 2014). No que se refere às habilidades verbais, enquanto alguns estudos demonstram que esta função está preservada (BUCHANAN; PAVLOVIC; ROVET, 1998; SIEGEL; CLOPPER; STABLER, 1998), outros apresentam déficits relacionados à fluência verbal e memória verbal - de curto e longo prazo (PINNINGTON et al., 1985; MONEY, 1993; WABER, 1997; NIJHUIS-VAN DER SANDEN; ELING; OTTEN, 2003). Déficits em áreas como habilidades visuoespaciais, memória visual, memória de trabalho visuoespacial, funções executivas, atenção, aritmética e cognição social estão fortemente correlacionados a esta síndrome (ROVET, 1995 ; BUCHANAN; PAVLOVIC; ROVET, 1998 ; SIEGEL; CLOPPER; STABLER, 1998 ; NIJHUIS-VAN DER SANDEN; ELING; OTTEN, 2003; ROVET, 2004; KESLER, 2007; HONG et al., 2009; GREEN et al., 2014). Estes comprometimentos podem levar a consideráveis dificuldades em habilidades espaciais (montagem de quebra-cabeças e no senso direcional), atenção

visual (percepção parte-todo e discriminação visual) e habilidade visuomotora (integração visuomotora) (ROVET, 2004; GREEN et al., 2014).

Os estudos de neuroimagem também têm sido utilizados para compreender melhor a origem dos déficits anteriormente descritos. Por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET-SCAN), pesquisas mostraram que durante as tarefas visuais-espaciais e aritméticas, os indivíduos com ST tiveram ativação anormal nos córtices frontais, parietais, occipitais (KESLER et al., 2004; CLARK et al., 2009; MURPHY et al., 2007; BEATON et al., 2010; BRAY et al., 2011, 2013), temporais e ínsula (MURPHY et al., 1997). Além disso, em jovens com ST, o aumento na dificuldade da tarefa não levou ao recrutamento de áreas frontais, envolvidas em tarefas executivas, como observado em controles pareados por idade (HABERECHT et al., 2001; MOLKO et al., 2003; KESLER et al., 2004, 2006; HART et al., 2006; BEATON et al., 2010; BRAY et al., 2011, 2013). Um estudo que investigou a memória de trabalho, com a utilização da fMRI relatou diminuição da ativação bilateralmente no córtex pré-frontal dorsolateral, giro supramarginal e caudado no grupo com ST em comparação ao controle (HABERECHT et al., 2001).

Em 2006 Hart e col. utilizaram um desenho experimental para investigar a memória visuoespacial e comparar com a memória de trabalho verbal, tendo como área de interesse o giro frontal inferior, o giro frontal médio e o giro temporal inferior. Pacientes com ST apresentaram menor ativação em regiões frontais e temporais durante a realização das tarefas. Estes autores sugeriram que interações funcionais entre as regiões frontais e parietais são importantes para a manutenção da informação na memória de trabalho. No entanto, não se sabe se as interações frontoparietais enfraquecidas estão relacionadas a deficiências de memória trabalho em pessoas

com ST (MEL et al., 2012). Assim, ao utilizar técnicas de neuroimagem para estudar possíveis alterações cerebrais em pessoas com ST, se espera ser possível correlacioná-las aos achados clínicos (neuropsicológicos, neurológicos e neuropsiquiátricos). Paralelamente, também, espera-se uma melhor compreensão da fisiopatologia, instalação e de consequências comportamentais e cognitivas relativas à ST e um maior refinamento de modelos explicativos sobre o funcionamento cognitivo humano.

Quanto a origem da diversidade destas manifestações, Shaffer (1962) foi o primeiro a apontar que a natureza genética da síndrome poderia ser a causa dos déficits cognitivos e comportamentais. Contudo foi Skuse e col. (1997) que em um estudo com 80 indivíduos com ST relatou que a origem – paterna ou materna – do cromossomo normal poderia influenciar diretamente a expressão das características clínicas. Neste trabalho foi observado que, por meio do imprinting genômico, as participantes que retiveram o cromossomo X de origem paterna (X^p) obtiveram melhor ajustamento psicossocial, desempenho mais eficiente em habilidades verbais e melhor funcionamento executivo que as participantes com cromossomo de origem materna (X^m).

Com efeito, a contribuição da impressão genômica já está bem estabelecida para a variação fenotípica em diversas outras síndromes com alterações cognitivas e comportamentais, como a síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Klinefelter e síndrome de Angelman (NICHOLLS, 2000; BROWN, 2002). Assim, dificuldades em domínios cognitivos específicos, na aprendizagem e no funcionamento social, muitas vezes vividas por pessoas com ST, podem sugerir que a perda de um subconjunto específico de genes do cromossomo

X, possivelmente, direta ou indiretamente, contribui para a expressão destas alterações. Desse modo, o estudo aprofundado nas diferenças cognitivas, comportamentais, morfológicas e de conectividade encefálica entre pessoas com ST, especificamente com o cariótipo 45,X, pode contribuir para a compreensão do papel dos cromossomos sexuais no desenvolvimento humano.

Este trabalho busca apresentar novas informações e estabelecer modelos explicativos sobre as influências genéticas que serão úteis na compreensão não apenas da ST, mas do neurodesenvolvimento em si. Para isso será investigado os efeitos da monossomia do X, mais especificamente dos diferentes genótipos (X de origem paterna (X^p) e X de origem materna (X^m)), na expressão de funções cognitivas e comportamentais. Para intuito deste projeto, serão divididos 3 grupos de participantes; um com pessoas com genótipo X^m , um com genótipo X^p e um terceiro formado por pessoas saudáveis – controle, estes serão melhor detalhados na sessão pertinente.

OBJETIVO

OBJETIVOS

GERAL:

Investigar as consequências cognitivas em participantes que possuam a síndrome de Turner, e as possíveis diferenças existentes em função da origem parental do cromossomo sexual preservado.

ESPECÍFICOS:

- I. Estabelecer um perfil neuropsicológico em pessoas com o cariótipo 45,X, da síndrome de Turner;
- II. Estabelecer um perfil neuropsicológico em pessoas com o cariótipo 45,X, da síndrome de Turner e *imprinting* materno (45,X^m);
- III. Estabelecer um perfil neuropsicológico em pessoas com o cariótipo 45,X, da síndrome de Turner e *imprinting* paterno (45,X^p)

CASUÍSTICA E MÉTODO

CASUÍSTICA E MÉTODO

A realização deste estudo ocorreu em parceria com o Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP – e o Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Foram convidadas pessoas do sexo feminino que estiveram e estavam em acompanhamento pelo ambulatório de genética médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Para a realização do estudo foi adotado o delineamento de estudo de caso explanatório, com a comparação entre grupos. Este estudo foi composto de duas etapas. A primeira foi a seleção das participantes alvo deste estudo, seu respectivo recrutamento e organização do banco de dados já existente por origem do cromossomo sexual preservado. A segunda foi a avaliação das funções cognitivas e comportamentais.

As etapas foram realizadas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da FMRP-USP. O processamento estatístico foi realizado em workstations PCs Windows. Abaixo os procedimentos serão melhores descritos.

PARTICIPANTES

Foram convidadas 119 pessoas do sexo feminino, que estavam ou estiveram em acompanhamento no ambulatório de genética médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

O convite ocorreu por meio de telefone, cartas convite ou em encontro pessoais durante retorno das possíveis participantes em outros ambulatorios do HCFMRP. Nesse momento foi apresentação o projeto e possíveis dúvidas foram esclarecidas. Posterior ao convite os respectivos aceites foram obtidos e foram agendados encontros presenciais e uma vez assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram iniciadas as avaliações.

Grupos clínicos:

Grupo clínico 1:

Grupo composto por 70 sujeitos do sexo feminino com diagnóstico da síndrome de Turner realizado por meio de exame do cariótipo.

Grupo clínico 2:

Grupo composto por 32 sujeitos do sexo feminino com diagnóstico da forma monossômica da síndrome de Turner (45,X), confirmado por cariograma de 100 células plasmáticas. Essas participantes foram subdividas em 2 grupos a depender da origem parental do cromossomo sexual preservado, como a seguir.

Grupo clínico 2.1 (45X^p):

Grupo composto por 14 sujeitos do sexo feminino com diagnóstico da forma monossômica da síndrome de Turner (45X), confirmado por cariógrama de 100 células plasmáticas e origem paterna do cromossomo sexual preservado (45X^p).

Grupo clínico 2.2 (45X^m):

Grupo composto por 18 sujeitos do sexo feminino com diagnóstico da forma monossômica da síndrome de Turner (45X), confirmado por cariógrama de 100 células plasmáticas e origem materna do cromossomo sexual preservado (45X^m).

Critérios de inclusão:

Participantes adultas em acompanhamento pelo ambulatório de genética médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

Critérios de exclusão:

Foram excluídas participantes que apresentaram: mutação genética, não relacionada ao estudo e outros distúrbios não relacionados à síndrome de Turner, e aquelas que por outros motivos alegaram não estarem disponíveis para colaborar com este estudo.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Todas as participantes deste estudo passaram por avaliações de quociente intelectual e as participantes do grupo 2 também realizaram avaliações das funções cognitivas. A técnica utilizada para isto foi a da avaliação neuropsicológica.

Instrumentos:

- Entrevista de Anamnese - O objetivo da entrevista de anamnese foi identificar os dados referentes ao quadro clínico das participantes. Foram investigadas possíveis dificuldades durante a escolarização, queixas cognitivas, se já fez ou fazia uso de medicações psicoativas, sobre o histórico de saúde, dela e da família, escolaridade, nível educacional, como eram as relações interpessoais e afetivas, se possuía irmão(s) e/ou irmã(s), além de outras para melhor caracterizar a participante.
- Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI) – A WASI constitui um elemento fundamental no cotidiano neuropsicológico, sendo composta por 4 subtestes: cubos (CB), semelhanças (SM), raciocínio matricial (RM) e vocabulário (VC), divididos em dois subgrupos, verbais e execução (WECHSLER, 1997), com padronização brasileira realizada por Nascimento em 2004. Para Romero e Vazquéz (2002), este teste é capaz de fornecer informações acerca dos aspectos mais importantes do funcionamento intelectual, e também do comportamento do sujeito avaliado.

O teste proporciona 3 tipos de quociente intelectuais (QI): o quociente intelectual verbal (QIV), o quociente intelectual executivo, ou de execução, (QIE.) e o quociente intelectual total (QIT), que inclui os resultados de ambos os anteriores em um único quociente (RORIZ, 2011).

- **Figura de Rey** – Também é um dos testes neuropsicológicos mais comum (CAMARA et al., 2000). Sua popularidade deriva do fator deste permitir a avaliação de uma ampla variedade de processos cognitivos, incluindo habilidade de planejamento, estratégias de resolução de problemas, bem como funções perceptuais, motora e de memória episódica. Fornece um instantâneo cognitivo completo. Isso ocorre porque ele captura informações sobre cinco domínios do funcionamento neuropsicológico: memória de evocação visuoespacial, memória de reconhecimento visuoespacial, viés de resposta, velocidade de processamento e capacidade de construção visuoespacial. Estudos mostram que a etapa de reconhecimento fornece poder de diagnóstico incremental em comparação com o uso de testes de reconvocação sozinho. Identifica as possíveis causas dos déficits de memória (MEYERS; MEYERS, 1995; GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006; KENNEDY; MORRE, 2010).

- **Teste de Cancelamento de Sinos** - é uma tarefa que permite uma avaliação da atenção seletiva e focada, a percepção visual e a velocidade de processamento visual motor, adaptado para o português brasileiro. Por meio dele é possível estabelecer resultados quantitativos e qualitativos da negligência visual no espaço quase extrapessoal. Neste teste a pessoa é solicitada a circular todos os 35

sinos embutidos em 280 distratores (casas, cavalos, etc). Todos os desenhos são pretos. A página é colocada na linha média do paciente.

- Trail Making Test – 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 é um teste neuropsicológico de atenção visual e troca de tarefas. Ele pode fornecer informações sobre a velocidade de busca visual, varredura, velocidade de processamento, flexibilidade mental, bem como funcionamento executivo. Também é sensível para detectar várias deficiências cognitivas, como a doença de Alzheimer e a demência. O Trails automatiza o processo de coleta de resultados, tempo e verificação de erros, facilitando testes mais rápidos e precisos dos participantes. (ROMERO; VÁZQUEZ, 2004).

- Teste Stroop – O Stroop Color and Word Test (SCWT) - é um teste neuropsicológico muito utilizado em situações clínicas e experimentais. Ele avalia a habilidade de inibir a interferência cognitiva, que ocorre quando o processamento de uma característica do estímulo influencia no processamento simultâneo de outro similar. Em dois momentos as participantes foram solicitadas a ler nomes de cores impressos em tinta preta e dizer o nome das cores as quais diferentes retângulos estavam pintados. Na terceira parte desse teste os nomes das cores são escritos com cores diferentes (ex a palavra verde é escrita na cor vermelha). Assim, nesta última situação as participantes são solicitadas a dizer a cor na qual a palavra está pintada,

evitando assim realizar a leitura da mesma. Enquanto o Stroop é amplamente usado para aferir a habilidade inibitória há evidências de sua aplicação para medir outras funções cognitivas, como atenção, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho (GOLDSTEIN; MCNEIL, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006; KENNEDY; MORRE, 2010).

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto teve início após a prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP. Houve um termo de consentimento no qual é informado a todas as participantes sobre todos os procedimentos a serem realizados no decorrer do estudo.

Os pesquisadores se comprometeram a cumprir os preceitos expressos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que versa sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Estando cientes de que esta pesquisa deve contemplar os princípios básicos de experimentos envolvendo seres humanos que incluem: autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade. As participantes da pesquisa foram oferecidas para assinatura um termo de consentimento livre e esclarecido, que obedece a todos os comemorativos descritos nesta resolução.

RESULTADOS

Das 119 participantes convidadas para participar deste estudo, todas residentes da micro-região de Ribeirão Preto-São Paulo (figura 3), 102 aceitaram colaborar com o mesmo. 21% das participantes possuíam ensino superior completo, e todas as demais haviam concluído o ensino médio. Com relação ao estado civil 39% das participantes estavam em relações estáveis (casadas/morando junto com parceiros).

Fig. 3 – Relação percentual da origem das pacientes atendidas pelo HCFMRP com síndrome de Turner.

Das 119 participantes contactadas 102 aceitaram participar deste estudo, sendo a idade média de 29 anos ($dp = 3,45$) e com média de 8,24 anos de escolaridade.

78% das pacientes relataram ser solteiras e todas se queixaram de dificuldades de socialização e no processo de aprendizagem durante os anos de escolaridade.

ASPECTOS INTELECTUAIS

DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1 (45X/?)

Conforme pode ser evidenciado pela figura 4 podemos ver que as participantes apresentam quociente intelectual levemente rebaixado, quando analisada pelo padrão normativo brasileiro, sem distinção entre os quocientes intelectuais total (QIT), verbal (QIV) e de execução (QIE). dentro do espectro da normalidade.

TABELA 1. ESTATISTICA DESCRITIVA DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, FORMADO POR PARTICIPANTES SEM AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO.

	N	m	DP
QIT	70	81,79	18,41
QIV	70	86,69	20,72
QIE	70	81,00	16,57

Quando analisados os quocientes intelectuais por meio do padrão normativo oferecido pelo estudo de adaptação brasileiro do instrumento, utilizando o mesmo enquanto valor padrão para amostra de contraste foi possível observar uma discrepância estatisticamente relevante entre as participantes do grupo 1 e os valores normativos.

TABELA 2. ANÁLISE DAS DIFERENÇAS DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, FORMADO POR PARTICIPANTES SEM AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO, E DO VALOR NORMATIVO DO TESTE WASI.

Conforme pode ser observado na figura 4, o desempenho das participantes está um pouco deficitário, quando comparado ao normativo para este teste.

Figura 4 - Quocientes intelectuais das participantes com síndrome de Turner

Também é possível identificar que o desempenho nos subtestes do WASI há um pior desempenho das participantes do grupo 1.

TABELA 3. ESTATISTICA DESCRITIVA DO DESEMPENHO MÉDIO DO GRUPO 1 NOS 4 SUBTESTES DO WASI.

	N	m	DP
VC	70	39,86	11,25
CB	70	35,00	7,10
SM	70	39,86	11,25
RM	70	38,11	10,54

TABELA 4. ANÁLISE DAS DIFERENÇAS DO DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 1, NOS 4 SUBTESTES DO WASI.

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferença média
VC	-7,546	69	,000	-10,14286
CB	-17,672	69	,000	-15,00000
SM	-7,546	69	,000	-10,143
RM	-9,431	69	,000	-11,886

Figura 5 – Desempenho do grupo 1 nos subtestes do WASI

DESEMPENHO INTELECTUAL DO GRUPO 2 (45X) - PACIENTES COM GENÓTIPO 45X EM 100% DAS CÉLULAS PLASMÁTICAS ANALISADAS.

Conforme pode ser verificado na tabela 5 o desempenho do grupo 2 é deficitário, em todas as variáveis analisadas. E ao avaliar, por meio do teste t, é possível identificar também que existem diferenças importantes entre os grupos 1 e 2, quando avaliado esse constructo.

TABELA 5. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS DESEMPENHOS INTELECTUAIS ENTRE OS GRUPOS 1 E 2

	s. Turner (Grupo 1)			s. Turner (Grupo 2)		
	N	m	DP	N	m	DP
QIT	70	81,79	18,41	32	67,65	7,32
QIV	70	86,69	20,72	32	72,24	12,08
QIE	70	81,00	16,57	32	66,15	5,17

Figura 6 – Diferenças entre as médias dos escores dos quocientes intelectuais dos grupos 1 e 2

Após analisada, por meio de teste t é possível observar na tabela 6 a existência de diferenças importantes entre os grupos 1 e 2.

TABELA 6. ANÁLISE DE DIFERENÇAS DOS DESEMPENHOS INTELECTUAIS ENTRE OS GRUPOS 1 E 2.

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
QIT	Variâncias iguais assumidas	12,297	,001	-4,146	68	,000
	Variâncias iguais não assumidas			-5,429	66,014	,000
QIV	Variâncias iguais assumidas	5,398	,022	-3,716	68	,000
	Variâncias iguais não assumidas			-4,450	64,345	,000
QIE	Variâncias iguais assumidas	18,347	,000	-4,854	68	,000
	Variâncias iguais não assumidas			-6,597	51,977	,000

As mesmas diferenças podem ser evidenciadas nos subtestes que compõe o teste de inteligência adotado neste estudo. Os dados podem ser verificados na tabela 7 e suas diferenças pode ser identificada de forma mais evidente na figura 9.

TABELA 7. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS GRUPOS 1 E 2 PARA OS SUBTESTES QUE COMPÕE A WASI.

	s. Turner (total)			s. Turner (45X)		
	N	m	DP	N	m	DP
VC	70	81,79	18,41	32	34,20	8,10
CB	70	86,69	20,72	32	28,76	3,37
SM	70	81,00	16,57	32	33,39	7,98
RM	70	81,79	18,41	32	32,55	5,45

Figura 7 – Diferenças entre as médias dos escores nos subtestes dos grupos 1 e 2

TABELA 8. ANÁLISE DE DIFERENÇAS DOS DESEMPENHOS NOS SUBFATORES DO WASI ENTRE OS GRUPOS 1 E 2.

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
VC	Variâncias iguais assumidas	,595	,442	-2,589	68	,011
	Variâncias iguais não assumidas			-2,906	52	,005
CB	Variâncias iguais assumidas	7,054	,009	-4,792	68	,000
	Variâncias iguais não assumidas			-6,048	66	,000
SM	Variâncias iguais assumidas	,526	,470	-2,965	68	,004
	Variâncias iguais não assumidas			-3,344	55	,001
RM	Variâncias iguais assumidas	7,723	,007	-2,854	68	,005
	Variâncias iguais não assumidas			-3,531	67	,001

RESULTADOS DOS GRUPO 1 e 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45X^P – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45X^M – ORIGEM MATERNA)

TABELA 9. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS RESULTADOS DOS GRUPO 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45X^P – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45X^M – ORIGEM MATERNA)

	s. Turner (total)			s. Turner (45X ^m)			s. Turner (45X ^p)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
QIT	70	81,79	18,41	18	70,17	6,38	14	65,12	6,50
QIV	70	86,69	20,72	18	81,30	8,75	14	63,18	6,41
QIE	70	81,00	16,57	18	65,83	6,26	14	66,47	1,94

Também foi realizado o teste ANOVA para verificar a diferença entre os grupos 1 (45X - sem identificação parental e com presença de mosaicos), 2.1 (45X^P) e 2.2 (45X^M). O resultado desta análise pode ser verificado a seguir.

TABELA 10. RESULTADOS DA ANOVA DOS GRUPO 2 SUBDIVIDIDO EM 2 GRUPOS, CONFORME A IDENTIFICAÇÃO DA ORIGEM PARIENTAL DO CROMOSSOMO SEXUAL PRESERVADO (GRUPO 2.1 (45X^P – ORIGEM PATERNA) E GRUPO 2.2 (45X^M – ORIGEM MATERNA)

		ANOVA				
		Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
QIT	Entre Grupos	4734,379	2	2367,190	9,610	,000
	Nos grupos	24633,718	100	246,337		
	Total	29368,097	102			
QIV	Entre Grupos	7620,670	2	3810,335	12,151	,000
	Nos grupos	31358,786	100	313,588		
	Total	38979,456	102			

QIE	Entre	4862,475	2	2431,237	12,438	,000
	Grupos					
	Nos grupos	19547,555	100	195,476		
	Total	24410,029	102			

Após a identificação destas diferenças foi realizado o teste *post hoc* que identificou diferenças estatísticas entre o grupo 1 e o grupo 2.1 para o quociente intelectual total (QIT, $p < 0,001$), verbal (QIV, $p < 0,001$) e de execução (QIE, $p < 0,005$), tendo o grupo 2.1 desempenho inferior. O desempenho do grupo 2.2 também foi inferior ao do grupo 1 para o QIV, $p < 0,005$, mas apresentou desempenho superior ao grupo 2.1 ($p < 0,005$). Estes resultados podem ser analisados na tabela 10.

TABELA 11. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS INTELECTUAIS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas							
<i>Bonferroni</i>							
Variável dependente	(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
QIT	45X ^P	45X ^M	-5,04902	5,55994	1,000	-18,5870	8,4890
		45X	-16,69925*	4,23792	,000	-27,0182	-6,3803
	45X ^M	45X ^P	5,04902	5,55994	1,000	-8,4890	18,5870
		45X	-11,65023*	4,46005	,031	-22,5101	-,7904
	45X	45X ^P	16,69925*	4,23792	,000	6,3803	27,0182
		45X ^M	11,65023*	4,46005	,031	,7904	22,5101
QIV	45X ^P	45X ^M	-18,12353*	6,27313	,014	-33,3981	-2,8490
		45X	-23,55592*	4,78153	,000	-35,1986	-11,9133
	45X ^M	45X ^P	18,12353*	6,27313	,004	2,8490	33,3981
		45X	-5,43239	5,03216	,849	-17,6853	6,8205
	45X	45X ^P	23,55592*	4,78153	,000	11,9133	35,1986
		45X ^M	5,43239	5,03216	,849	-6,8205	17,6853
QIE	45X ^P	45X ^M	,63725	4,95280	1,000	-11,4224	12,6969
		45X	-14,54350*	3,77515	,001	-23,7357	-5,3513
	45X ^M	45X ^P	-,63725	4,95280	1,000	-12,6969	11,4224
		45X	-15,18075*	3,97302	,001	-24,8547	-5,5068
	45X	45X ^P	14,54350*	3,77515	,001	5,3513	23,7357
		45X ^M	15,18075*	3,97302	,001	5,5068	24,8547

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

Figura 8. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças intelectivas entre os grupos 1, 2.1 e 2.2

Os resultados referentes aos subtestes da WASI podem ser verificados na tabela 11 e as análises por ANOVA e Bonferroni nas tabelas 12 e 13, respectivamente.

TABELA 12. RESULTADOS DESCRITIVOS DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
VC	70	40,30	15,34	18	36,25	6,72	14	31,00	12,73
CB	70	33,00	13,23	18	30,00	2,83	14	26,50	3,54
SM	70	45,63	19,25	18	40,50	4,95	14	27,00	2,83
RM	70	39,38	16,62	18	28,50	4,95	14	36,00	2,83

TABELA 13. RESULTADOS DA ANOVA DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

		ANOVA				
		Soma dos	gl	Quadrado	F	Sig.
		Quadrados		Médio		
VC	Entre Grupos	1011,004	2	505,502	4,799	,010
	Nos grupos	10532,550	100	105,325		
	Total	11543,553	102			
CB	Entre Grupos	1023,796	2	511,898	13,857	,000
	Nos grupos	3694,204	100	36,942		
	Total	4718,000	102			
SM	Entre Grupos	2671,920	2	1335,960	14,799	,000
	Nos grupos	9027,381	100	90,274		
	Total	11699,301	102			
RM	Entre Grupos	977,981	2	488,991	5,864	,004
	Nos grupos	8338,795	100	83,388		
	Total	9316,777	102			

TABELA 14. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DOS SUBTESTES DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas							
Bonferroni							
Variável dependente	(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
VC	45X ^P	45X ^M	-5,42157	3,63556	,417	-14,2739	3,4307
		45X	-8,47556*	2,77111	,009	-15,2230	-1,7281
	45X ^M	45X ^P	5,42157	3,63556	,417	-3,4307	14,2739
		45X	-3,05399	2,91636	,893	-10,1551	4,0471
	45X	45X ^P	8,47556*	2,77111	,009	1,7281	15,2230
		45X ^M	3,05399	2,91636	,893	-4,0471	10,1551
CB	45X ^P	45X ^M	-3,70980	2,15311	,264	-8,9524	1,5328
		45X	-8,17647*	1,64115	,000	-12,1725	-4,1804
	45X ^M	45X ^P	3,70980	2,15311	,264	-1,5328	8,9524
		45X	-4,46667*	1,72717	,033	-8,6722	-,2611
	45X	45X ^P	8,17647*	1,64115	,000	4,1804	12,1725
		45X ^M	4,46667*	1,72717	,033	,2611	8,6722
SM	45X ^P	45X ^M	-14,447*	3,366	,000	-22,64	-6,25
		45X	-13,534*	2,565	,000	-19,78	-7,29
	45X ^M	45X ^P	14,447*	3,366	,000	6,25	22,64
		45X	,913	2,700	1,000	-5,66	7,49
	45X	45X ^P	13,534*	2,565	,000	7,29	19,78
		45X ^M	-,913	2,700	1,000	-7,49	5,66

(continua)

(continuação)							
RM	45X ^P	45X ^M	5,357	3,235	,303	-2,52	13,23
		45X	-3,317	2,466	,545	-9,32	2,69
	45X ^M	45X ^P	-5,357	3,235	,303	-13,23	2,52
		45X	-8,674*	2,595	,004	-14,99	-2,36
	45X	45X ^P	3,317	2,466	,545	-2,69	9,32
		45X ^M	8,674*	2,595	,004	2,36	14,99

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

Como pôde ser verificado, há diferenças estatísticas entre os grupos 1 e 2.1 para os subtestes Semelhanças (SM), Cubos (CB) e Vocabulário (VB), com melhor desempenho no Grupo 1. Entre os grupos 1 e 2.2 as diferenças foram percebidas para os subtestes de Raciocínio Matricial (RM) e CB, com melhor desempenho do Grupo 1. Entre os grupos 2.1 e 2.2 foi possível identificar melhor desempenho do grupo 2.1 para o subteste RM e um melhor desempenho do grupo 2.2 para o subteste SM.

Figura 9. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças nos subtestes entre os grupos 1, 2.1 e 2.2

ATENÇÃO CONCENTRADA, ATENÇÃO SELETIVA E RASTREAMENTO VISUAL

TABELA 15. RESULTADOS DO TESTE CANCELAMENTO DE SINOS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
Testes de sinos	70	262,17	202	18	244,00	26,87	14	271,00	15,56

Figura 10. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças no teste de Sinos entre os grupos 1, 2.1 e 2.2

TABELA 16. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE SINOS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

ANOVA					
Sinos	Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
Entre Grupos	203791,098	2	101895,549	5,908	,007
Nos grupos	517432,417	30	17247,747		
Total	721223,515	32			

Como evidenciado na tabela 16, existem diferenças entre os grupos no desempenho do teste de sinos. E os resultados do teste *pós hoc* apontam para um melhor desempenho do grupo 1 em relação ao grupo 2.2, contudo o grupo 1 apresentou desempenho inferior ao grupo 2.1, como visto na tabela 17.

TABELA 17. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE SINOS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas						
Variável dependente: Sinos						
Bonferroni						
(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95% Limite inferior	Limite superior
45X ^P	45X ^M	-29,37500	48,06211	1,000	-151,2481	92,4981
	45X	-282,70833*	82,62707	,005	-492,2292	-73,1874
45X ^M	45X ^P	29,37500	48,06211	1,000	-92,4981	151,2481
	45X	-253,33333*	83,55376	,015	-465,2041	-41,4626
45X	45X ^P	282,70833*	82,62707	,005	73,1874	492,2292
	45X ^M	253,33333*	83,55376	,015	41,4626	465,2041

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

VELOCIDADE DE VARREDURA VISUAL, MANUTENÇÃO DA ATENÇÃO, FLEXIBILIDADE MENTAL E FUNÇÃO MOTORA

TABELA 18. RESULTADOS DO TESTE DE TRILHAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
TMT-A	70	51,17	77,23	18	70,50	20,51	14	80,00	5,66
TMT-B	70	257,25	323,69	18	145,50	13,44	14	190,50	43,13

Como pode ser observado, não houveram diferenças significativas entre os grupos para as formas do TMT.

Figura 11. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças no teste de trilhas entre os grupos 1, 2.1 e 2.2

TABELA 19. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE TRILHAS – TMT, ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

		ANOVA				
		Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
TMTA	Entre Grupos	2193,212	2	1096,606	2,175	,131
	Nos grupos	15123,667	30	504,122		
	Total	17316,879	32			
TMTB	Entre Grupos	41117,283	2	20558,642	1,930	,162
	Nos grupos	330237,688	31	10652,829		
	Total	371354,971	33			

TABELA 20. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE TRILHAS ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas							
Bonferroni							
Variável dependente	(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
TMTA	45X ^P	45X ^M	9,00000	8,21683	,846	-11,8358	29,8358
		45X	28,33333	14,12616	,162	-7,4870	64,1536
	45X ^M	45X ^P	-9,00000	8,21683	,846	-29,8358	11,8358
		45X	19,33333	14,28459	,558	-16,8887	55,5554
	45X	45X ^P	-28,33333	14,12616	,162	-64,1536	7,4870
		45X ^M	-19,33333	14,28459	,558	-55,5554	16,8887
TMTB	45X ^P	45X ^M	41,18750	37,77192	,852	-54,4104	136,7854
		45X	-70,56250	57,69756	,692	-216,5908	75,4658
	45X ^M	45X ^P	-41,18750	37,77192	,852	-136,7854	54,4104
		45X	-111,75000	58,51601	,196	-259,8497	36,3497
	45X	45X ^P	70,56250	57,69756	,692	-75,4658	216,5908
		45X ^M	111,75000	58,51601	,196	-36,3497	259,8497

MEMÓRIA VISUAL, HABILIDADE VISUOESPACIAL E VISUOCONSTRUTIVA

TABELA 21. RESULTADOS DO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
Figura Complexa de Rey	70	30,38	37,95	18	20,75	10,25	14	18,50	4,95

Figura 12. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças no Figura Complexa de Rey entre os grupos 1, 2.1 e 2.2

Não foi possível identificar qualquer diferença estatisticamente relevante entre os grupos.

TABELA 22. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY, ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

REY	ANOVA				
	Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
Entre Grupos	420,471	2	210,235	1,242	,303
Nos grupos	5249,500	31	169,339		
Total	5669,971	33			

TABELA 23. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DA FIGURA COMPLEXA DE REY ENTRE OS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas						
Variável dependente: REY						
Bonferroni						
(I)	(J)	Diferença	Erro	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
CASO	CASO	média (I-J)	Padrão		Limite inferior	Limite superior
45X ^P	45X ^M	-1,81250	4,76228	1,000	-13,8655	10,2405
	45X	-11,43750	7,27450	,378	-29,8487	6,9737
45X ^M	45X ^P	1,81250	4,76228	1,000	-10,2405	13,8655
	45X	-9,62500	7,37769	,605	-28,2974	9,0474
45X	45X ^P	11,43750	7,27450	,378	-6,9737	29,8487
	45X ^M	9,62500	7,37769	,605	-9,0474	28,2974

HABILIDADES DE ATENÇÃO SELETIVA, MONITORAMENTO MENTAL E COMPORTAMENTO INIBITÓRIO.

TABELA 24. RESULTADOS DO TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
STROOPI	70	23,00	21,66	18	22,00	4,24	14	18,50	2,71
STROOPII	70	18,00	24,58	18	23,50	4,95	14	20,34	4,41
STROOPIII	70	47,33	76,00	18	53,50	38,89	14	54,10	19,35

Figura 13. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças no teste Stroop Victória de Cores e Palavras dos grupos 1, 2.1 e 2.2

Como pode ser observado, nenhum dos grupos apresentou distinção estatística entre os demais.

TABELA 25. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

		ANOVA				
		Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
STROOPI	Entre Grupos	110,123	2	55,062	1,547	,229
	Nos grupos	1067,938	30	35,598		
	Total	1178,061	32			
STROOPII	Entre Grupos	122,386	2	61,193	1,316	,283
	Nos grupos	1395,250	30	46,508		
	Total	1517,636	32			

STROOPIII	Entre Grupos	114,742	2	57,371	,078	,925
	Nos grupos	22140,167	30	738,006		
	Total	22254,909	32			

TABELA 26. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE STROOP VICTÓRIA DE CORES E PALAVRAS DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas							
Bonferroni							
Variável dependente	(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
STROOPI	45X ^P	45X ^M	-3,43750	2,18348	,378	-8,9742	2,0992
		45X	-4,43750	3,75378	,739	-13,9561	5,0811
	45X ^M	45X ^P	3,43750	2,18348	,378	-2,0992	8,9742
		45X	-1,00000	3,79588	1,000	-10,6254	8,6254
	45X	45X ^P	4,43750	3,75378	,739	-5,0811	13,9561
		45X ^M	1,00000	3,79588	1,000	-8,6254	10,6254
STROOPII	45X ^P	45X ^M	-3,37500	2,49576	,559	-9,7036	2,9536
		45X	2,12500	4,29063	1,000	-8,7549	13,0049
	45X ^M	45X ^P	3,37500	2,49576	,559	-2,9536	9,7036
		45X	5,50000	4,33876	,644	-5,5020	16,5020
	45X	45X ^P	-2,12500	4,29063	1,000	-13,0049	8,7549
		45X ^M	-5,50000	4,33876	,644	-16,5020	5,5020
STROOPIII	45X ^P	45X ^M	,50000	9,94183	1,000	-24,7099	25,7099
		45X	6,66667	17,09173	1,000	-36,6735	50,0069
	45X ^M	45X ^P	-,50000	9,94183	1,000	-25,7099	24,7099
		45X	6,16667	17,28342	1,000	-37,6596	49,9929
	45X	45X ^P	-6,66667	17,09173	1,000	-50,0069	36,6735
		45X ^M	-6,16667	17,28342	1,000	-49,9929	37,6596

HABILIDADE DE NOMEAÇÃO POR CONFRONTAÇÃO VISUAL

TABELA 27. RESULTADOS DO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

	s. Turner (GRUPO 1)			s. Turner (GRUPO 2.2)			s. Turner (GRUPO 2.1)		
	N	m	DP	N	m	DP	N	m	DP
Teste de nomeação de Boston	70	33,50	47,38	18	45,00	14,14	14	34,50	3,54

Figura 14. Resultados do teste *post hoc* de Bonferroni para as diferenças no teste de Nomeação de BOSTON dos grupos 1, 2.1 e 2.2

TABELA 28. RESULTADOS DO TESTE ANOVA PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

ANOVA					
BOSTON					
	Soma dos Quadrados	gl	Quadrado Médio	F	Sig.
Entre Grupos	843,938	2	421,969	3,269	,042
Nos grupos	3742,938	29	129,067		
Total	4586,875	31			

TABELA 29. RESULTADOS DO TESTE *POST HOC* DE BONFERRONI PARA AS DIFERENÇAS NO TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON DOS GRUPOS 1, 2.1 E 2.2

Comparações múltiplas						
Variável dependente: BOSTON						
Bonferroni						
(I) CASO	(J) CASO	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
45X ^P	45X ^M	-10,18750	4,15761	,049	-20,7516	,3766
	45X	1,31250	8,52057	1,000	-20,3375	22,9625
45X ^M	45X ^P	10,18750	4,15761	,049	-,3766	20,7516
	45X	11,50000	8,58793	,573	-10,3211	33,3211
45X	45X ^P	-1,31250	8,52057	1,000	-22,9625	20,3375
	45X ^M	-11,50000	8,58793	,573	-33,3211	10,3211

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Apesar de haverem diversos estudos da literatura que apresentem o perfil cognitivo de pessoas com a síndrome de Turner existem poucos que apresentem uma análise dessas funções com diferenciação entre os diferentes cariótipos que podem causar as alterações moleculares que caracterizam esta aneuploidia.

ASPECTOS INTELECTUAIS

Como pôde ser observado o grupo 1, formado por participantes com síndrome de Turner (ST) e diversos mosaicismos relacionados, apresentou quociente intelectual levemente prejudicado quando aferido o quociente intelectual total (QIT, $m = 81,79$, $dp = 18,41$), o quociente intelectual verbal (QIV, $m=86,69$, $dp = 20,72$) e o quociente intelectual de execução (QIE, $m = 81$, $dp = 16,57$). Esses dados estão em concordância com a literatura que aponta escores de QIT dentro da escala média a média-inferior com uma discrepância entre as pontuações do QIV e QIE; e melhor resultado nos aspectos verbais (HUTAFF-LEE et al., 2019; HONG; KENT; KESLER, 2009; MAZZOLA et al., 2008). Hong (2009) chama a atenção para o fato de que apesar das pessoas com a ST apresentem um QIV composto normal, há evidências de que as mesmas possuem um perfil característico, por utilizarem diferentes subconjuntos de processamento verbal. Este autor ainda apresenta que apesar das participantes com ST possuírem resultados inferiores quando comparados a pessoas sem quaisquer síndromes as suas respostas tendem a possuir maior uso de palavras de baixa frequência e mesmo hiperlexia, com alterações especificamente

relacionadas a menor velocidade e fluência, aspectos relevantes em testes que avaliam esse constructo.

Os pesquisadores que corroboram com esta perspectiva argumentam que as distinções podem ser decorrentes, em parte, de distúrbios no neurodesenvolvimento causados pela ausência ou menor quantidade de hormônios sexuais em momentos críticos (SKUSE et al., 2005a; SKUSE et al., 2005b; ROSS et al., 2003). E no que tange ao desempenho em funções relacionadas ao QIE um estudo sugere que alguns genes localizados em Xp22.3 podem ser responsáveis pela menor eficiência de pessoas com a ST (ZINN et al., 2007).

Os dados apresentados anteriormente compõem estudos que não fazem diferenciação entre participantes com base no efeito de dosagem de gene e nem no que se refere a origem parental do cromossomo X preservado. Essa parte foi tratada em uma segunda parte deste estudo, ao avaliar apenas pessoas com o cariótipo 45X em 100% das células examinadas. A intenção disso foi maximizar a homogeneidade genotípica desse grupo, formando assim o grupo 2.

ASPECTOS INTELECTUAIS EM PACIENTES MONOSSÔMICOS

Os resultados referentes ao perfil intelectual do Grupo 2 foi contrastante ao do Grupo 1. O Grupo 2 apresentou perfil deficitário para o QIT ($m = 67,98$, $dp=7,32$), e QIE ($m = 66,65$, $dp = 5,17$), tendo seu desempenho dentro da faixa limítrofe para o QIV ($m = 72,23$, $dp = 12,08$). Quando os desempenhos dos grupos 1 e 2 foram

analisados foi possível identificar que o Grupo 1 obteve melhor resultado em todas as esferas intelectivas investigadas.

Este resultado também difere com o estudo de Skuse et al. (1997), o primeiro, e referência para o campo a avaliar a influência do *imprinting* parental no desempenho cognitivo em pessoas com a ST. Skuse et al. (1997) identificaram que as participantes com o cariótipo monossômico (45X) estavam dentro da faixa normal, contudo não referem quantas células foram examinadas, enquanto nós examinamos 100 células plasmáticas (padrão ouro para a avaliação cariotípica) (RACK, 2019). Isso implica na possibilidade de haverem participantes com mosaicismo o que influencia positivamente o desempenho geral do grupo formado (JAMUAR et al., 2016).

O argumento do presente estudo para o rebaixamento cognitivo identificado é sustentado pela teoria do efeito de dosagem de genes que fornece um meio para a exploração das interações bioquímicas entre vários produtos genéticos que são fontes de relações não lineares, responsáveis pela conexão dos genótipos com os fenótipos. Como pode ser verificada na literatura sobre a síndrome de Turner que uma maior proporção 45X/46XX (mosaicismo) refere menores presenças dos fenótipos e características clínicas relacionadas a esta síndrome (ADAM; MANNING, 2020; LEE et al., 2018; KESLER, 2007; O'CONNOR, 2000). De igual modo é de se esperar que haja maiores prejuízos nos fenótipos cognitivos quando não identificamos a presença de células 46XX.

Esses dados corroboram com a nossa hipótese, menor presença de mosaicismo acarreta pior desempenho cognitivo e essa variabilidade fenotípica entre esses grupos pode indicar a existência de um *locus* genético. Outro ponto importante

está em estudos mais recentes que identificaram como alguns genes que influenciam o ajuste social e que são expressos apenas a partir do cromossomo X derivado paternalmente podem implicar em outras características relacionadas ao *imprinting* genômico. Assim é possível relatar melhor desempenho social de pessoas com ST com *imprinting* paterno em funções sociais e outras habilidades visuoestrutivas (GRANDE, 2019; WOLSTENCROFT, 2019). Quando levada em consideração a origem parental do cromossomo X preservado, por meio da comparação dos polimorfismos das participantes e dos genitores, o grupo 2 foi subdividido entre as participantes com o cromossomo X preservado de origem materna (Grupo 2.2 - 45X^m) e as participantes com o cromossomo X preservado de origem paterno (Grupo 2.1 - 45X^p).

ASPECTOS INTELECTUAIS E *IMPRINTING* GENÔMICO

Após a separação das participantes a depender da origem parental foi realizada uma ANOVA entre o grupo 1, do grupo 45X^m e do grupo 45X^p. O resultado indicou que as diferenças entre as médias dos três grupos foram estatisticamente relevantes, confirmadas pelo teste *post hoc*. Uma vez que os achados referentes aos aspectos, relacionados ao *imprinting* parental, foram analisados foi possível identificar que o perfil intelectual dos grupos monossômicos variaram a depender da origem do cromossomo sexual X herdado.

Nesta análise foi possível identificar um melhor desempenho do grupo 45X^m em relação ao grupo 45X^p para o QIV. Esse dado também difere dos encontrados por

Skuse (1997) uma vez que as participantes do seu estudo que tiveram melhor desempenho intelectual possuía o cromossomo X de origem paterna. Contudo, as diferenças entre os escores intelectuais verbal (QIT) e de execução (QIE) foram os mesmos descritos na literatura - com melhor desempenho em aspectos verbais.

Sendo a maior contribuição deste estudo para o campo a caracterização entre os perfis neuropsicológicos da síndrome de Turner em função da origem parental do cromossomo X preservado, outros aspectos da cognição foram avaliados apenas para os grupos 45X^m e 45X^p.

ATENÇÃO CONCENTRADA, ATENÇÃO SELETIVA, RASTREAMENTO VISUAL, MONITORAMENTO MENTAL, COMPORTAMENTO INIBITÓRIO E A ORIGEM PARENTAL

Déficits atencionais são uma das principais disfunções cognitivas descritas na síndrome de Turner (ST), tendo como principal causa provável a haploinsuficiência de genes presentes no cromossomo X que escapam à inativação em indivíduos do sexo feminino (importante recordar que em humanos do sexo feminino há presença de dois cromossomos sexuais, 46XX, ou seja, com dois alelos de cada gene enquanto na ST há apenas um, 45X) (DAVIES et al., 2007). Esses achados podem ser identificados em diversos estudos que utilizam diferentes paradigmas neurocientíficos (GREEB et al., 2018; TEMPLE et al., 1996; ROSS et al., 1995). Também é possível apontar que existem uma sobreposição importante de aspectos fisiológicos e anatômicos associados a esta síndrome (GREEN et al., 2017). Apesar de não haverem diferenças no volume cerebral total existem evidências em regiões parietais, occipitais,

hipocâmpais, talâmicas, dos núcleos da base e na conectividade de regiões frontais do córtex, que em conjunto podem explicar os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos déficits relacionados as funções atencionais (GREEN et al., 2014; DENNIS; THOMPSON, 2013; YAMAGATA et al., 2012; RAZNAHAN et al., 2010; HOLZAPFEL et al., 2006; BROWN et al., 2004). Essas áreas estão intrinsicamente envolvidas em processos atencionais do tipo *Top-Down* de alto nível de processamento cognitivo como a memória operacional e controle inibitório (BICHOT et al., 2015; CORBETTA; SHULMAN, 2002; FEDORENKO et al., 2013).

Outro aspecto a ser considerado é referente ao efeito de dosagem gênica, no qual diversos estudos, principalmente por meio de modelos não-humanos, têm apresentado resultados importantes na direção de apontar estruturas neuroanatômicas mais sensíveis à influência dos cromossomos sexuais no desenvolvimento de funções atencionais (RAZNAHAN et al., 2015; LYNN; DAVIES, 2007). Muitos destes trabalhos mostraram que déficits atencionais, associados ao TDAH também estão presentes em até 50% das pessoas com a ST, possuem origem em alterações de genes dos cromossomos X, como por exemplo os genes Monoamine Oxidase A (MAOA), 5-hydroxytryptamine receptor 2C (HTR2C) e steroid sulfatase (STS) (GREEN et al., 2018; BONVICINI et al. 2016; TRENT et al. 2013 XU et al. 2009; LI et al. 2006).

Um dos mecanismos genéticos que buscou-se averiguar é se a origem parental também apresenta alguma influência no desempenho atencional, e há evidências disso para aspectos relacionados a TDAH, onde pessoas com ST com origem do cromossomo preservado de origem materna possuíam pior flexibilidade comportamental e função social do que as com cromossomo herdado paternalmente

(LAPAGE et al., 2012; DAVIES et al., 2009, 2005; SKUSE et al., 1997). Essas diferenças também estão presentes em outras funções cognitivas (LAPAGE et al., 2012; RUSSELL et al., 2006; LOESCH et al., 2005).

No que se refere especificamente aos resultados deste estudo foi possível identificar que o grupo 45X^P conseguiu realizar a tarefa em tempo menor, em tarefas de percepção e rastreamento visual, sendo a diferença relevante apontada pelo teste ANOVA quando comparada ao Grupo 1, e este último apresentou desempenho superior ao grupo 45X^m. Esta função cognitiva é responsável pela nossa capacidade de codificar e organizar estímulos visuais, sendo fundamental para diversas tarefas cotidianas.

As dificuldades com a percepção visual têm sido relacionadas à prematuridade e deficiências nessa função foram associadas a dificuldades escolares na infância e adolescência, principalmente em matemática e na escrita (LIND et al., 2020; LEUNG et al. 2018; MOLLOY et al. 2017; PEREZ-ROCHE et al. 2016; MOLLOY et al. 2013). O aspecto qualitativo dessa tarefa não indicou diferenças entre o desempenho dos grupos, tendo conseguido concluir a atividade sem apresentar quaisquer déficits no processo perceptivo-gnóstico.

Em tarefas que avaliam o desempenho atencional, a velocidade de execução e a flexibilidade mental ambos os grupos apresentaram desempenho inferior ao estudo normativo para a população brasileira com base na escolaridade média (CARVALHO et al., 2020) para a forma A – mais relacionada a aspectos de velocidade de execução), mas quando analisada a forma B – referente a flexibilidade mental – o grupo 45X^m obteve desempenho dentro do esperado enquanto o grupo 45X^P esteve

ineficiente. Quando analisado os desempenhos dos dois grupos não foram encontradas diferenças estatísticas. Estas funções estão associadas ao transtorno de atenção em pacientes com a ST (DAVENPORT et al., 2020; GREEN et al., 2018)

MEMÓRIA VISUAL, HABILIDADE VISUOESPACIAL E VISUOCONSTRUTIVA, VELOCIDADE DE VARREDURA VISUAL E FLEXIBILIDADE MENTAL

A relevância do desempenho destas funções estão relacionadas em grande medida pelos papéis que o processamento cognitivo necessário demanda para lidar com aspectos geométricos e simbólicos envolvidos em habilidades utilizadas nas tarefas algébricas, pois há um pensamento hegemônico de que a simples representação dos símbolos matemáticos é de natureza espacial, variando apenas na forma que sua organização se dá por fatores culturais e linguísticos (ATTOUT et al., 2017; ZORZI et al., 2006; BACHOT, et al., 2005; FISCHER, et al., 2005). O sistema de processamento informação visual inclui uma série de processos modulares que se organizam de forma hierárquica em função da complexidade do objeto percebido.

Déficits no sistema de processamento de informação visual, mais especificamente em funções visuoperceptivas são frequentemente relatadas em pessoas com a síndrome de Turner, principalmente em tarefas que avaliam o processamento visuoespacial, cópia de figura, desenho, rastreamento de objetos e mesmo modelos experimentais de paradigmas cognitivos de processamento visual (MOZZOCCO, et al., 2001; TEMPLE; BUCHANAN; PAVLOVIC; ROVET, 1998;

CARNEY, 1995). Outros autores acrescentam à discussão os aspectos relacionados com a memória de trabalho, pois indicam que há forte correlação entre o baixo desempenho de tarefas mnésticas e os respectivos prejuízos nas que utilizam componentes das funções visuoespaciais com influência da rotação mental (CORNOLDI; VECCHI, 2004; BUCHANAN, PAVLOVIC; ROVET, 1998; LAHOOD; BACON, 1995).

Esses dados também foram descritos em estudos de neuroimagem identificaram menor volume de matéria cinza parietal bilateralmente e de matéria branca no lobo occipital associados com diminuição do volume cerebelar, e também maiores valores volumétricos no giro temporal superior direito e ativações anormais na conectividade entre áreas frontais e parietais, em pessoas com ST (HARSHA; NAIR, 2017; BRAY et al., 2011; BROWN et al., 2004; KESLER et al, 2003; HABERECHT et al., 2001). Apesar de haverem alguns estudos que associam esses déficits na ST com a síndrome de DiGeorge (decorrente de um distúrbio no braço longo do cromossomo 22) (DE SMEDT, 2009; SIMON et al., 2008) é possível estabelecer que as semelhanças são decorrentes do processamento visuoespacial (BRANKAER et al., 2017) e ainda não existem alterações genéticas isoladas ou em conjunto que possam ser apontadas como causadoras destes déficits.

As participantes deste estudo apresentaram desempenho prejudicado para tarefa mnéstica que faz uso de habilidades visuoespaciais e visuoconstrutivas, sem diferenças relevantes identificadas entre os grupos. Déficit nessas funções são as mais frequentemente relatadas em pessoas com a ST, justificando a maioria dos problemas relacionados a matemática em período escolar (O'DONOGHUE et al.,

2020; BAKER et al., 2020; VALENZISE et al., 2019). E não foram identificadas diferenças em função da origem parental do cromossomo sexual, quando analisados os grupos individualmente em função disso.

Em tarefa que avaliou o controle inibitório foi possível identificar que ambos os grupos tiveram desempenho dentro do esperado para a escolaridade a partir de dados normativos brasileiros (CAMPANHOLLO, 2014) quando avaliados a parte A e B, contudo o desempenho está bastante prejudicado na parte C, responsável pela avaliação da inibição de comportamento automatizados. Não houve diferença entre os grupos.

HABILIDADES DE LINGUAGEM

De maneira geral é possível identificar que as funções visuoespaciais, atencionais, de memória de trabalho e de velocidade de processamento estão prejudicadas em pessoas com a síndrome de Turner (ST). Aspectos referentes as funções linguísticas não costumam ser relatadas e alguns autores sustentam que quando as mesmas se apresentam deficitárias pode ser decorrente de outro transtorno associado ou mesmo a sobrecarga da função executiva, que também está prejudicada na ST. Outra hipótese está no uso que algumas tarefas de linguagem requerem de funções atencionais e visuoespaciais (como na leitura e escrita em folhas de papel se pauta.) (HUTAFF-LEE et al., 2019; HONG; SCALETTA KENT; KESLER, 2009)

Não foram identificados déficits quando avaliada tarefa de nomeação, contudo o grupo 45X^m esteve mais eficiente, o que pode ser associado a uma melhor performance em tarefas não-motoras de percepção visual (BAKER et al., 2020). O desempenho motor afetado, relatado em pessoas com síndrome de Turner (ST), pode estar mais associado ao perfil mosaico ou 45X^p, visto que o *imprinting* do X materno é mais frequentemente observado (80%) nos casos com cariótipo examinado e esse dado apesar de descrito na literatura não é frequentemente relatado (CULEN et al., 2017; BACKELJAUW et al., 2015; SKUSE et al., 2007; NIJHUIS-VAN DER SANDEN, 2002). Isso pode ser fruto de uma dissociação funcional entre pessoas com 45X^m e 45X^p.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

O perfil neuropsicológico da síndrome de Turner (ST) possui uma grande variabilidade, contudo pudemos constatar neste estudo que, como descrito na literatura, as pessoas com ST apresentam desempenho intelectual inferior ao grupo normativo, ainda que fora da faixa de classificação deficitária, com melhor desempenho no quociente intelectual verbal (QIV), em contraste ao quociente intelectual de execução (QIE).

Esse resultado é particularmente verdadeiro para o grupo composto por pessoas com diferentes níveis de mosaicismos constatados por meio de cariógrama em 100 células. Quando analisados apenas os resultados do grupo composto exclusivamente por pessoas com monossomia comprovada nas 100 células avaliadas, foi possível identificar a presença de déficit intelectual em todos os quocientes avaliados.

As diferenças entre as médias dos desempenhos desses grupos foram estatisticamente relevantes, sendo este o primeiro trabalho a investigar este tópico. Quando o grupo monossômico foi dividido conforme a origem parental do cromossomo sexual preservado também foi possível identificar que no que tange ao quociente intelectual total (QIT) houveram diferenças entre o grupo mosaico e os grupos formados por pacientes com X de origem paterna (X^p) e por pacientes com X de origem materna (X^m).

Os resultados apresentam que, com exceção do QIV, existem diferenças entre todos os QIs avaliados estando o grupo X^m com melhor desempenho.

Os aspectos atencionais também estiveram mais prejudicados nos grupos monossômicos, com melhor desempenho no grupo X^m em relação ao grupo X^p . Quando avaliados os aspectos da linguagem foi possível identificar que o grupo X^m possuiu melhor desempenho, sendo estatisticamente relevante em comparação ao grupo X^p e também superior ao grupo mosaico.

De maneira geral houve uma menor amplitude nos desempenhos das participantes monossômicas do que as que compunham o grupo com presença de mosaicos. Esse resultado pode contribuir para os estudos da influência do efeito da dosagem genética nas manifestações fenotípicas de diversas síndromes genéticas, não apenas de um ponto de vista físico, mas também cognitivo. A razão para isto está no fato de que a presença de um perfil neuropsicológico específico que diferencia pessoas com síndrome de Turner, a depender da origem parental do cromossomo sexual X, pode ser fundamental para a elaboração de um modelo de estimulação cognitiva precoce que minimize as possíveis dificuldades que estas pessoas encontram no início da escolarização e do decorrer das suas atividades cotidianas.

Desse modo foi possível identificar que pacientes com origem parental do cromossomo sexual X paterno possuíram piores desempenhos cognitivos quando comparados as pacientes com mosaicismos identificados e monossômicas com origem materna do cromossomo X preservado nos grupos avaliados neste estudo.

REFERÊNCIAS

.

ALBERTSSON-WIKLAND K. A.; RANKE M. B. Turner Syndrome in a Life Span Perspective: Research and Clinical Aspects: **Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome**, Gothenburg:Sweden, 1995

ATTOUT, L.; NOEL, M. P.; NASSOGNE, M. C.; ROUSSELLE, L. The role of short-term memory and visuo-spatial skills in numerical magnitude processing: Evidence from Turner syndrome. **PloS one**, v. 12, n. 2, 2017.

BACHOT, J.; GEVERS, W.; FIAS, W.; ROEYERS, H. Number sense in children with visuospatial disabilities: Orientation of the mental number line. **Psychology science**, v. 47, n. 1, p. 172, 2005.

BACKELJAUW, P. F., et al. Proceedings from the Turner Resource Network symposium: The crossroads of health care research and health care delivery. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167, n. 9, p. 1962-1971, 2015.

BAKER, Joseph M. et al. On the relationship between mathematics and visuospatial processing in Turner syndrome. **Journal of Psychiatric Research**, v. 121, p. 135-142, 2020.

BEATON, Elliott A. et al. Atypical functional brain activation during a multiple object tracking task in girls with Turner syndrome: Neurocorrelates of reduced spatiotemporal resolution. **American journal on intellectual and developmental disabilities**, v. 115, n. 2, p. 140-156, 2010.

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.

BICHOT, N. P.; HEARD, M. T.; DEGENNARO, E. M.; DESIMONE, R. A source for feature-based attention in the prefrontal cortex. **Neuron**, v. 88, n. 4, p. 832-844, 2015.

BONVICINI, C.; FARAONE, S. V.; SCASSELLATI, C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 7, p. 872-884, 2016.

BRANKAER, C.; GHESQUIÈRE, P.; DE WEL, A.; SWILLEN, A.; DE SMEDT, B. Numerical magnitude processing impairments in genetic syndromes: a cross-syndrome comparison of Turner and 22q11. 2 deletion syndromes. **Developmental science**, v. 20, n. 6, p. e12458, 2017.

BRAY, S.; DUNKIN, B.; HONG, D. S.; REISS, A. L. Reduced functional connectivity during working memory in Turner syndrome. **Cerebral cortex**, v. 21, n. 11, p. 2471-2481, 2011.

BROWN, W. E.; KESLER, S. R.; ELIEZ, S.; WARSOFSKY, I. S.; HABERECHT, M.; PATWARDHAN, A.; ...; REISS, A. L. Brain development in Turner syndrome: a magnetic resonance imaging study. **Psychiatry research**, v. 116, n. 3, p. 187-196, 2002.

BROWN, W. E.; KESLER, S. R.; ELIEZ, S.; WARSOFSKY, I. S.; HABERECHT, M.; REISS, A. L. A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. **Developmental medicine and child neurology**, v. 46, n. 9, p. 607-609, 2004.

BROWN, W. E.; KESLER, S. R.; ELIEZ, S.; WARSOFSKY, I. S.; HABERECHT, M.; PATWARDHAN, A.; ...; REISS, A. L. Brain development in Turner syndrome: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, v. 116, n. 3, p. 187-196, 2002.

BROWN, W. E.; KESLER, S. R.; ELIEZ, S.; WARSOFSKY, I. S.; HABERECHT, M.; REISS, A. L. A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. **Developmental medicine and child neurology**, v. 46, n. 9, p. 607-609, 2004.

BUCHANAN, L.; PAVLOVIC, J.; ROVET, J. A reexamination of the visuospatial deficit in Turner syndrome: Contributions of working memory. **Developmental Neuropsychology**, v. 14, n. 2-3, p. 341-367, 1998.

BUCHANAN, L.; PAVLOVIC, J.; ROVET, J. A reexamination of the visuospatial deficit in Turner syndrome: Contributions of working memory. **Developmental Neuropsychology**, v. 14, n. 2-3, p. 341-367, 1998.

CAMERON, Heather A.; MCKAY, Ronald DG. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. **Journal of Comparative Neurology**, v. 435, n. 4, p. 406-417, 2001.

CAMPANHOLO, Kenia Repiso et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & neuropsychologia**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.

CARPANINI, Sarah M. et al. Analysis of gene expression in the nervous system identifies key genes and novel candidates for health and disease. **neurogenetics**, v. 18, n. 2, p. 81-95, 2017.

CARVALHO, Guilherme Almeida; CARAMELLI, Paulo. Normative data for middle-aged Brazilians in Verbal Fluency (animals and FAS), Trail Making Test (TMT) and Clock Drawing Test (CDT). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 14, n. 1, p. 14-23, 2020.

CORBETTA, Maurizio; SHULMAN, Gordon L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, v. 3, n. 3, p. 201-215, 2002.

CORNOLDI, C.; VECCHI, T. Visuo-spatial working memory and individual differences. **Psychology Press**, 2004.

CULEN, Caroline et al. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. **Endocrine connections**, v. 6, n. 4, p. R39-R51, 2017.

DAM, Margaret P.; MANNING, Melanie A. The Genetics of Turner Syndrome. In: **Turner Syndrome**. Springer, Cham, 2020. p. 13-31.

DAVENPORT, M. L. et al. Altered Brain Structure in Infants with Turner Syndrome. **Cerebral Cortex**, v. 30, n. 2, p. 587-596, 2020.

DAVIES, W.; HUMBY, T.; ISLES, A. R.; BURGOYNE, P. S.; WILKINSON, L. S. X-monosomy effects on visuospatial attention in mice: a candidate gene and implications for Turner syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 61, n. 12, p. 1351-1360, 2007.

DAVIES, W.; HUMBY, T.; KONG, W.; OTTER, T.; BURGOYNE, P. S.; WILKINSON, L. S. Converging pharmacological and genetic evidence indicates a role for steroid sulfatase in attention. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 360-367, 2009.

DAVIES, W.; ISLES, A.; SMITH, R.; KARUNADASA, D.; BURRMANN, D.; HUMBY, T.; OJARIKRE, O.; BIGGIN, C.; SKUSE, D.; BURGOYNE, P.; WILKINSON L. Xlr3b is a new imprinted candidate for X-linked parent-of-origin effects on cognitive function in mice. **Nature genetics**, v. 37, n. 6, p. 625-629, 2005.

DE SMEDT, B.; SWILLEN, A.; VERSCHAFFEL, L.; GHESQUIERE, P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11. 2 deletion syndrome: a review. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 15, n. 1, p. 4-10, 2009.

DENNIS, E. L.; THOMPSON, P. M. Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 359, 2013.

DOWNEY, G.; COYNE, J. C. Children of depressed parents: an integrative review. **Psychological bulletin**, v. 108, n. 1, p. 50, 1990.

EYSENCK, Michael W.; KEANE, Mark T. **Cognitive psychology: A student's handbook**. Taylor & Francis, 2005.

FEDORENKO, Evelina; DUNCAN, John; KANWISHER, Nancy. Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 110, n. 41, p. 16616-16621, 2013.

FELIX, G. M. A., et al. Perfil citogenético da síndrome de Turner na Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. **Brasília Médica**, v. 51, n. 1, p. 13, 2014.

FENG, Z. Y. A report of 4 cases with mental disorder and abnormal sex chromosome. **Chinese Tianjin Medical Journal**, v. 14, n. x, p. 282-285, 1986.

FENG, Z.; LIU, J.; TIAN, H. Turner's syndrome with mental disorders resembling schizophrenia and affective disorder. **Hong Kong Journal of Psychiatry**, v. 11, n. 3, p. X, 2001.

FENG, Z.Y.; ZHANG, Y. H.; TIAN, H.J. Abnormalities of sex chromosome in patients with mental disorders. **Chinese journal of behavioral medical Science**, v. 14, n. 4, 2005.

FISCHER, Martin H.; FIAS, M. H. Spatial representation of numbers. **Handbook of mathematical cognition**, v. 43, 2005.

FISCHL, B.; SALAT, D. H.; BUSA, E.; ALBERT, M.; DIETERICH, M.; HASELGROVE, C.; VAN DER KOUWE, A.; KILLIANY, R.; KENNEDY, D.; KLAIVENESS, S.; MONTILLO, A.; MAKRIS, N.; ROSEN, B.; DALE, A. M. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 341-355, 2002.

FISHBAIN, D. A.; VILASUSO, A. Manic-depressive Illness Associated with Turner's Syndrome and Mosaicism. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 169, n. 7, p. 459-461, 1981.

FLACE, Paolo et al. The Neglected Cerebello-Limbic Pathways and Neuropsychological Features of the Cerebellum in Emotion. **The Cerebellum**, v. 17, n. 2, p. 243-246, 2018.

FLÓRIA-SANTOS, M.; RAMOS, E. S. Cuidado de enfermagem baseado em genômica para mulheres com síndrome de Turner. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto, v. 14. N. 5, p. ?, 2006.

GABER, Yvonne. Diseases of Lymphatics. Braun-Falco´s **Dermatology**, p. 1-7, 2020.

GAZZANIGA, Michael S. **The cognitive neurosciences**. MIT press, 2009.

GIEDD, Jay N. et al. Puberty-related influences on brain development. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 254, p. 154-162, 2006.

GRANDE, Maribel et al. Parental origin of the retained X chromosome in monosomy X miscarriages and ongoing pregnancies. **Fetal diagnosis and therapy**, v. 45, n. 2, p. 118-124, 2019.

GREEN, T.; CHROMIK, L. C.; MAZAIKA, P. K.; FIERRO, K.; RAMAN, M. M.; LAZZERONI, L. C.; ...; REISS, A. L. Aberrant parietal cortex developmental trajectories in girls with turner syndrome and related visual–spatial cognitive development: A preliminary study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 165, n. 6, p. 531-540, 2014.

GREEN, T.; SAGGAR, M.; ISHAK, A.; HONG, D. S.; REISS, A. L. X-chromosome effects on attention networks: insights from imaging resting-state networks in Turner syndrome. **Cerebral Cortex**, v. 28, n. 9, p. 3176-3183, 2018.

GRODZINSKY, Yosef. **Theoretical perspectives on language deficits**. MIT press, 1990.

HABERECHE, M. F.; MENON, V.; WARSOFSKY, I. S.; WHITE, C. D.; DYER-FRIEDMAN, J.; GLOVER, G. H.; ...; REISS, A. L. Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in turner syndrome. **Human brain mapping**, v. 14, n. 2, p. 96-107, 2001.

- HABERECHT, M.F., et al. Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in turner syndrome. **Human brain mapping**, v. 14, n. 2, p. 96-107, 2001.
- HAN, X.; FISCHL, B. Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms. **IEEE Trans Med Imaging**, v. 26, n. 4, p. 476-486, 2007.
- HARSHA, K. J.; NAIR, J. S. Chiari I malformation associated with turner syndrome. **Journal of neurosciences in rural practice**, v. 8, n. 02, p. 277-280, 2017.
- HELD K. R. Turner's syndrome and chromossome Y. **Lancet**, v. 342, n. 8864, p. 128-129, 1993.
- HOLZAPFEL, M.; BARNEA-GORALY, N.; ECKERT, M. A.; KESLER, S. R.; REISS, A. L. Selective alterations of white matter associated with visuospatial and sensorimotor dysfunction in turner syndrome. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 26, p. 7007-7013, 2006.
- HONG, D. S.; BRAY, S.; HAAS, B. W.; HOEFT, F.; REISS, A. L. Aberrant neurocognitive processing of fear in young girls with Turner syndrome. **Social cognitive and affective neuroscience**, nss133, 2012.
- HONG, D.; SCALETTA KENT, J.; KESLER, S. Cognitive profile of Turner syndrome. **Developmental disabilities research reviews**, v. 15, n. 4, p. 270-278, 2009.
- HOPKINS, W. D.; MISIURA, M.; POPE, S. M.; LATASH, E. M. Behavioral and brain asymmetries in primates: a preliminary evaluation of two evolutionary hypotheses. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1359, n. 1, p. 65, 2015.

HUTAFF-LEE, C.; BENNETT, E.; HOWELL, S.; TARTAGLIA, N. Clinical developmental, neuropsychological, and social–emotional features of Turner syndrome. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2019. p. 42-50.

JAMUAR, S. S.; D'GAMA, A. M.; WALSH, C. A. Mosaicismo somático e doenças neurológicas. In: **Genômica, circuitos e vias na neuropsiquiatria clínica**. Academic Press, 2016. p. 179-199.

JOSEPH, J. **Heritability of Behavioral and Brain Measures in a Large Cohort of Healthy Twin and non-Twin Subjects**. 2020.

KANDEL, E. R. **In search of memory: The emergence of a new science of mind**. WW Norton & Company, 2007.

KAPRIO, J.; PULKKINEN, L.; ROSE, R. J. Genetic and environmental factors in health-related behaviors: studies on Finnish twins and twin families. **Twin Research and Human Genetics**, v. 5, n. 5, p. 366-371, 2002.

KAVOUSSI, S. K.; CHRISTMAN, G. M.; SMITH, Y. R. Healthcare for adolescents with Turner syndrome. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 19, n. 4, p. 257-265, 2006.

KESLER, S. R. Turner syndrome. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 16, n. 3, p. 709-722, 2007.

KESLER, S. R.; BLASEY, C. M.; BROWN, W. E.; YANKOWITZ, J.; ZENG, S. M.; BENDER, B. G.; REISS, A. L. Effects of X-monosomy and X-linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in Turner syndrome. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 6, p. 636-646, 2003.

KESLER, S. R.; MENON, V.; REISS, A. L. Neurofunctional differences associated with arithmetic processing in Turner syndrome. **Cerebral Cortex**, v. 16, n. 6, p. 849-856, 2006.

LACHIEWICZ, A. M.; DAWSON, D. V. Behavior problems of young girls with fragile X syndrome: factor scores on the Conners' Parent's Questionnaire. **American journal of medical genetics**, v. 51, n. 4, p. 364-369, 1994.

LACKA, K. Turner's syndrome: correlation between karyotype and phenotype. **Endokrynol**, v. 56, n. 6, p. 986-993, 2005.

LAHOOD, B. J.; BACON, G. E. Cognitive abilities of adolescent Turner's syndrome patients. **Journal of Adolescent Health**, v. 6, n. 5, p. 358-364, 1985.

LARSEN, T.; GRAVHOLT, C. H.; TILLEBECK, A.; LARSEN, H.; JENSEN, M. B.; NIELSEN, J.; FRIEDRICH, U. Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. **Clinical Genetics**, v. 48, n. 1, p. 6-11, 1995.

LEE, Y. L.; SHUIB, S.; WU, L. L. Turner Syndrome with Ring X Chromosome: Do They Have a Distinct Phenotype?. **IUM Medical Journal Malaysia**, v. 17, n. 3, 2018.

LEPAGE, J. F.; DUNKIN, B.; HONG, D. S.; REISS, A. L Contribution of executive functions to visuospatial difficulties in prepubertal girls with Turner syndrome. **Developmental neuropsychology**, v. 36, n. 8, p. 988-1002, 2011.

LEPAGE, J. F.; HONG, D. S.; HALLMAYER, J.; REISS, A. L. Genomic imprinting effects on cognitive and social abilities in prepubertal girls with Turner syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 3, p. E460-E464, 2012.

LEUNG. M; THOMPSON, B.; BLACK, J.; DAI, S.; ALSWEILER, J. M. The effects of preterm birth on visual development. **Clinical and Experimental Optometry** 2018;101:4-12.

- LI, J.; WANG, Y.; ZHOU, R.; ZHANG, H.; YANG, L.; WANG, B.; FARAONE, S. V. Association between polymorphisms in serotonin 2C receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder in Han Chinese subjects. **Neuroscience letters**, v. 407, n. 2, p. 107-111, 2006.
- LIND, A.; PARKKOLA, R.; LAASONEN, M.; VOROBIEV, V.; HAATAJA, L.; PIPARI STUDY GROUP. Visual Perceptual Skills in Very Preterm Children: Developmental Course and Associations with Neural Activation. **Pediatric Neurology**, 2020.
- LIPAY, M. V. N.; BIANCO, B.; VERRESCHI, I. T. N. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 1, p. 60-70, 2005.
- LIPPE, B. Turner syndrome. In: Sperling M. A. (Org.), **Pediatric endocrinology** (p.387-422.). Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
- LOBATO, D. Psychosocial characteristics of preschool siblings of handicapped and nonhandicapped children. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 15, n. 3, p. 329-338, 1987.
- LOESCH, D. Z.; BUI, Q. M.; KELSO, W.; HUGGINS, R. M.; SLATER, H.; WARNE, G.; BERGMAN, P. B.; RODDA, C.; MITCHELL, R. J.; PRIOR, M. Effect of Turner's syndrome and X-linked imprinting on cognitive status: analysis based on pedigree data. **Brain and Development**, v. 27, n. 7, p. 494-503, 2005.
- LYNN, P. M.; DAVIES, W. The 39, XO mouse as a model for the neurobiology of Turner syndrome and sex-biased neuropsychiatric disorders. **Behavioural brain research**, v. 179, n. 2, p. 173-182, 2007.
- MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA-JÚNIOR, G. **Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo**. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2002.

MARQUI, A. B. T. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 363-370, 2015.

MAZZOCCO, M. M. M. Math learning disability and math LD subtypes: evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1. **Journal of learning disabilities**, v. 34, n. 6, p. 520-533, 2001.

MAZZOCCO, M. M.; BAUMGARDNER, T.; FREUND, L. S.; REISS, A. L. Social Functioning Among Girls with Fragile X or Turner Syndrome and Their Sisters. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 28, n. 6, p. 509-517.1998.

MAZZOLA, F.; SEIGAL, A.; MACASKILL, A.; CORDEN, B.; LAWRENCE, K.; SKUSE, D. H. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. **Social Neuroscience**, v. 1, n. 3-4, p. 259-269, 2006.

McCAULEY, E.; ITO, J.; KAY, T. Psychosocial functioning in girls with Turner's syndrome and short stature: social skills, behavior problems, and self-concept. **Journal of the American Academy of Child Psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 105-112, 1986.

McCAULEY, E.; ROSS, J. L.; KUSHNER, H.; CUTLER, G. Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 16, n. 2, p. 82-88, 1995.

MIRANDA, M. C.; MUSZKAT, M. Neuropsicologia do desenvolvimento. In: ANDRADE, M. A.; SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. **Neuropsicologia Hoje**. São Paulo: Artes Médicas, 2010. p. 2011-224.

MOLKO, N.; CACHIA, A.; RIVIERE, D.; MANGIN, J. F.; BRUANDET, M.; LEBIHAN, D.; ... DEHAENE, S. Brain anatomy in Turner syndrome: evidence for impaired social and spatial–numerical networks. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 8, p. 840-850, 2004.

MOLLOY, C. S.; WILSON-CHING, M.; ANDERSON, V. A.; ROBERTS, G.; ANDERSON, P. J.; DOYLE, L. W. Visual processing in adolescents born extremely low birth weight and/or extremely preterm. **Pediatrics** 2013;132:e704-712.

MOLLOY, C. S.; DI BATTISTA, A. M.; ANDERSON, V. A.; BURNETT, A.; LEE, K. J.; ROBERTS, G.; CHEONG, J. L.; ANDERSON, P. J.; DOYLE, L. W. The contribution of visual processing to academic achievement in adolescents born extremely preterm or extremely low birth weight. **Child Neuropsychology** 2017;23:361-379.

MONEY, J. Specific neurocognitive impairments associated with Turner (45, X) and Klinefelter (47, XXY) syndromes: a review. **Social biology**, v. 40, n. 1, p. 147-151, 1993.

MOOR, James. **Should We Let Computers Get under Our Skin?. The impact of the internet on our moral lives**, p. 121-137, 2005.

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

MOREY, R. A.; PETTY, C. M.; XU, Y.; HAYES, J. P.; WAGNER II, H. R.; LEWIS, D. V.; ...; MCCARTHY, G. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. **Neuroimage**, v. 45, n. 3, p. 855-866, 2009.

MURPHY, D. G.; ALLEN, G.; HAXBY, J. V.; LARGAY, K. A.; DALY, E.; WHITE, B. J.; ...; SCHAPIRO, M. B. The effects of sex steroids, and the X chromosome, on female brain function: a study of the neuropsychology of adult Turner syndrome. **Neuropsychologia**, v. 32, n. 11, p. 1309-1323, 1994.

NIJHUIS-VAN DER SANDEN, M. W.; ELING, P.A.; OTTEN, B. J. A review of neuropsychological and motor studies in Turner Syndrome. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 4, p. 329-338, 2003.

NIJHUIS-VAN DER SANDEN, Maria WG et al. Low elementary movement speed is associated with poor motor skill in Turner's syndrome. **Developmental neuropsychology**, v. 22, n. 3, p. 643-670, 2002.

NIVARD, M.; DOLAN, C. V.; MIDDELDORP, C. M.; BOOMSMA, D. I. **15 Behavior Genetics: From Heritability to Gene Finding**. 2017.

O'DONOGHUE, S.; GREEN, T.; ROSS, J. L.; HALLMAYER, J.; LIN, X.; JO, B.; ...; REISS, A. L. Brain Development in School-Age and Adolescent Girls: Effects of Turner Syndrome, Estrogen Therapy, and Genomic Imprinting. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 2, p. 113-122, 2020.

OLIVEIRA, R. M. R. D.; VERRESCHI, I. T. D. N.; LIPAY, M. V. N.; EÇA, L. P.; GUEDES, A. D.; BIANCO, B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 127, n. 6, p. 373-378, 2009.

OLSON, R. K.; KEENAN, J. M.; BYRNE, B.; SAMUELSSON, S.; COVENTRY, W. L.; CORLEY, R.; ...; HULSLANDER, J. Genetic and environmental influences on vocabulary and reading development. **Scientific Studies of Reading**, v. 15, n. 1, p. 26-46, 2011.

PANZER, M. J.; TANDON, R. Bipolar disorder associated with Turner's syndrome. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 179, n. 11, p. 702, 1991.

PENNINGTON, B. F.; HEATON, R. K.; KARZMARK, P.; PENDLETON, M. G.; LEHMAN, R.; SHUCARD, D. W. The neuropsychological phenotype in Turner syndrome. **Cortex**, v. 21, n. 3, p. 391-404, 1985.

PENNINGTON, B. F.; SANTERRE-LEMMON, L.; ROSENBERG, J.; MACDONALD, B.; BOADA, R.; FRIEND, A.; ...; OLSON, R. K. Individual prediction of dyslexia by single versus multiple deficit models. **Journal of Abnormal Psychology**, 121(1), 212-224, 2012.

PEREZ-ROCHE, T.; ALTEMIR, I.; GIMENEZ, G.; PRIETO, E.; GONZALEZ, I.; PENA-SEGURA, J. L.; CASTILLO, O.; PUEYO, V. Effect of prematurity and

low birth weight in visual abilities and school performance. **Research in Developmental Disabilities** 2016;59:451-457.

PLAUT, D. C.; SHALLICE, T. Connectionist modelling in cognitive neuropsychology: A case study. **Psychology Press**, 1994.

PLOMIN, Robert. **Nature and nurture: An introduction to human behavioral genetics**. Thomson Brooks/Cole Publishing Co, 1990.

RACK, K. A.; VAN DEN BERG, E.; HAFERLACH, C.; BEVERLOO, H. B.; COSTA, D.; ESPINET, B.; ...; SCHOUMANS, J. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. **Leukemia**, v. 33, n. 8, p. 1851-1867, 2019.

RAO, E.; WEISS, B.; FUKAMI, M.; RUMP, A.; NIESLER, B.; MERTZ, A.; ...; NORDSIEK, G. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. **Nature genetics**, v. 16, n. 1, p. 54-63, 2007.

RAZNAHAN, A.; LEE, Y.; STIDD, R.; LONG, R.; GREENSTEIN, D.; CLASEN, L.; ...; GIEDD, J. N. Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 107, n. 39, p. 16988-16993, 2010.

RAZNAHAN, A.; LUE, Y.; PROBST, F.; GREENSTEIN, D.; GIEDD, J.; WANG, C.; ...; SWERDLOFF, R. Triangulating the sexually dimorphic brain through high-resolution neuroimaging of murine sex chromosome aneuploidies. **Brain Structure and Function**, v. 220, n. 6, p. 3581-3593, 2015.

REIF, A.; RÖSLER, M.; FREITAG, C. M.; SCHNEIDER, M.; EUJEN, A.; KISSLING, C.; ...; LESCH, K. P. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 11, p. 2375-2383, 2007.

- ROBINSON, J. L.; KAGAN, J.; REZNICK, J. S.; CORLEY, R. The heritability of inhibited and uninhibited behavior: a twin study. **Developmental Psychology**, v. 28, n. 6, p. 1030, 1992.
- ROMERO, E.; VÁZQUEZ, G. **Actualización en neuropsicología clínica**. Buenos Aires: Geka, 2002.
- ROSS, J. L.; STEFANATOS, G. A.; KUSHNER, H.; ZINN, A.; BONDY, C.; ROELTGEN, D. Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome. **Neurology**, v. 58, n. 2, p. 218-225, 2002.
- ROSS, J. L.; STEFANATOS, G.; ROELTGEN, D.; KUSHNER, H.; CUTLER JR, G. B.. Ullrich-Turner syndrome: Neurodevelopmental changes from childhood through adolescence. **American Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 1, p. 74-82, 1995.
- ROSS, J.; ROELTGEN, D.; ZINN, A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 65, n. 1, p. 47-56, 2006.
- ROSS, J.; ZINN, A.; MCCAULEY, E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. **Mental retardation and developmental disabilities research reviews**, v. 6, n. 2, p. 135-141, 2000.
- ROTH, R. B.; HEVEZI, P.; LEE, J.; WILLHITE, D.; LECHNER, S. M.; FOSTER, A. C.; ZLOTNIK, A. Gene expression analyses reveal molecular relationships among 20 regions of the human CNS. **Neurogenetics**, v. 7, n. 2, p. 67-80, 2006.
- RUSSELL, H. F.; WALLIS, D.; MAZZOCCO, M. M.; MOSHANG, T.; ZACKA, E.; ZINN, A. R.; ROSS, J. L.; MUENKE, M. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. **Journal of pediatric psychology**, v. 31, n. 9, p. 945-955, 2006.

SANTOS-NETO, S. G. **Alterações neuropsicológicas ligadas às disfunções genéticas relacionadas com o rinencéfalo: a síndrome de Kallmann como modelo.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

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.

SCHOEMAKER, M. J.; SWERDLOW, A. J.; HIGGINS, C. D.; WRIGHT, A. F.; JACOBS, P. A.; UNITED KINGDOM CLINICAL CYTOGENETICS GROUP. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4735-4742, 2008.

SHAFFER, J. W. A specific deficit observed in gonadal aplasia (Turner's syndrome). **Journal of Clinical Psychology**, v. 18, n. X, p. 403-406, 1962.

SHEN, L.; SAYKIN, A. J.; KIM, S.; FIRPI, H. A.; WEST, J. D.; RISACHER, S. L.; ...; FLASHMAN, L. A. Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. **Brain Imaging and Behavior**, v. 4, n. 1, p. 86-95, 2010.

SIEGEL, P. T.; CLOPPER, R.; STABLER, B. The psychological consequences of Turner syndrome and review of the National Cooperative Growth Study psychological substudy. **Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. 488-491, 1998.

SIMON, T. J.; TAKARAE, Y.; DEBOER, T.; MCDONALD-MCGINN, D. M.; ZACKAI, E. H.; ROSS, J. L. Overlapping numerical cognition impairments in children with chromosome 22q11. 2 deletion or Turner syndromes. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 1, p. 82-94, 2008.

SKUSE, D. H.; JAMES, R. S.; BISHOP, D. V. M.; COPPIN, B.; DALTON, P.; AAMODT-LEEPER, G.; BAVARESE-HAMILTON, M.; CRESWELL, C.; MCGURK, R.; JACOBS, P. A. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. **Nature**, v. 387, n. 6634, p. 705-708, 1997.

SKUSE, D. H.; JAMES, R. S.; BISHOP, D. V.; COPPIN, B.; DALTON, P.; AAMODT-LEEPER, G.; ...; JACOBS, P. A. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. **Nature**, v. 387, n. 6634, p. 705-708, 1997.

SKUSE, D. H.; MORRIS, J. S.; DOLAN, R. J. Functional dissociation of amygdala-modulated arousal and cognitive appraisal, in Turner syndrome. **Brain**, v. 128, n. 9, p. 2084-2096, 2005.

SKUSE, D.; LAWRENCE, K.; TANG, J. Measuring social-cognitive functions in children with somatotrophic axis dysfunction. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 64, n. Suppl. 3, p. 73-82, 2005.

SON, C. G.; BILKE, S.; DAVIS, S.; GREER, B. T.; WEI, J. S.; WHITEFORD, C. C.; ...; KHAN, J. Database of mRNA gene expression profiles of multiple human organs. **Genome research**, v. 15, n. 3, p. 443-450, 2005.

STANSBERG, C.; VIK-MO, A. O.; HOLDHUS, R.; BREILID, H.; SREBRO, B.; PETERSEN, K.; ...; STEEN, V. M. Gene expression profiles in rat brain disclose CNS signature genes and regional patterns of functional specialisation. **BMC genomics**, v. 8, n. 1, p. 94, 2007.

STILES, J. On genes, brains, and behavior: Why should developmental psychologists care about brain development?. **Child Development Perspectives**, v. 3, n. 3, p. 196-202, 2009.

STILES, J.; JERNIGAN, T. L. The basics of brain development. **Neuropsychol Rev**, v. 20, n. 4, p. 327-48, Dec 2010. ISSN 1040-7308.

SYBERT, V. P.; MCCAULEY, E. M. Turner's Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 12, p. 1227-1238, 2004.

TAE, W. S.; KIM, S. S.; LEE, K. U.; NAM, E. C.; KIM, K. W. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. **Neuroradiology**, v. 50, n. 7, p. 569–581, 2008.

TELLEGEN, A.; LYKKEN, D. T.; BOUCHARD, T. J.; WILCOX, K. J.; SEGAL, N. L.; RICH, S. Personality similarity in twins reared apart and together. **Journal of personality and social psychology**, v. 54, n. 6, p. 1031, 1988.

TEMPLE, C. M.; CARNEY, R. A. Patterns of spatial functioning in Turner's syndrome. **Cortex**, v. 31, n. 1, p. 109-118, 1995.

TEMPLE, C. M.; CARNEY, R. A.; MULLARKEY, S. Frontal lobe function and executive skills in children with Turner's syndrome. **Developmental Neuropsychology**, v. 12, n. 3, p. 343-363, 1996.

THUNSTRÖM, S.; KRANTZ, E.; THUNSTRÖM, E.; HANSON, C.; BRYMAN, I.; LANDIN-WILHELMSSEN, K. Incidence of Aortic Dissection in Turner Syndrome: A 23-Year Prospective Cohort Study. **Circulation**, v. 139, n. 24, p. 2802-2804, 2019.

TRENT, S.; DEAN, R.; VEIT, B.; CASSANO, T.; BEDSE, G.; OJARIKRE, O. A.; ...; DAVIES, W. Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 8, p. 1370-1380, 2013.

TUKE, Marcus A. et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 4, p. 877-886, 2019.

TURNER, H. H. A Syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, v. 23, n. x, p. 566-574, 1938.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, v. 23, n. 5, p. 566-574, 1938.

VALENZISE, M. et al. Clinical features in a patient with Turner syndrome and pericentric inversion of chromosome 9. In: **HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS**. ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND: KARGER, 2019. p. 447-448.

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.

WABER, D. P. Neuropsychological aspects of Turner's syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 21, n. 1, p. 58-70, 1979.

WANG, X. P. et al. A report of 2 cases with Turner's syndrome and mental disorder. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 9, n. x, p. 212, 1996.

WANG, Y. Q. A report of a woman with genitalia dysgenesis and mental disorder. **Journal Hebei Mental Health**, v. 7, n. X, p. 26, 2004.

WOLSTENCROFT, Jeanne; SKUSE, David. Social skills and relationships in Turner syndrome. **Current opinion in psychiatry**, v. 32, n. 2, p. 85-91, 2019.

WU, J.W.; WU B. Q.; ZHANG, H. A report of 1 case with Turner's syndrome and mental disorder. **Chinese journal of neurology and psychiatry**, v. 9, p. 94, 1983.

XU, X.; BROOKES, K.; SUN, B.; ILOTT, N.; ASHERSON, P. Investigation of the serotonin 2C receptor gene in attention deficit hyperactivity disorder in UK samples. **BMC research notes**, v. 2, n. 1, p. 71, 2009.

YAMAGATA, B.; BARNEA-GORALY, N.; MARZELLI, M. J.; PARK, Y.; HONG, D. S.; MIMURA, M.; REISS, A. L. White matter aberrations in prepubertal estrogen-naïve girls with monosomic Turner syndrome. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 12, p. 2761-2768, 2012.

YU, L.; HU, L. A report of 1 case with Turner's syndrome and schizophrenia. The Information of the First Psychoneurosis **Genetics Meeting in China**, v. 1, n. 6, 1981.

ZHAO, L.R.; YAN, J.X. A report of 1 case whose karyotype was 45,XO associated with mental disorder. **Journal Hebei Mental Health**, v. 6, p. 38, 1993.

ZINN, Andrew R. et al. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22. 3. **Behavioral and Brain Functions**, v. 3, n. 1, p. 24, 2007.

ZORZI, M.; PRIFTIS, K.; MENEGHELLO, F.; MARENZI, R.; UMILTÀ, C. The spatial representation of numerical and non-numerical sequences: Evidence from neglect. **Neuropsychologia**, v. 44, n. 7, p. 1061-1067, 2006.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 de 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada, como voluntária saudável, a participar da pesquisa intitulada: **Aspectos neuropsicológicos em distúrbios do neurodesenvolvimento geneticamente influenciados: perfis cognitivo e comportamental da síndrome de Turner em função da herança cromossômica do X.**

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: o nosso interesse em estudar a síndrome de Turner está relacionado ao fato desta se tratar de uma alteração no desenvolvimento humano que possibilita maior entendimento sobre a organização e funcionamento cerebral a partir de alterações genéticas. O objetivo desse projeto é caracterizar o funcionamento neuropsicológico da síndrome de Turner. Este projeto será realizado por meio da formação de dois grupos, ambos formados por pessoas do sexo feminino, maiores de 18 anos. Em um grupo estarão as participantes com diagnóstico de síndrome de Turner (grupo clínico) e em outro, participantes sem diagnóstico de quaisquer distúrbios (grupo controle).

Depois que o projeto for apresentado, as suas dúvidas forem esclarecidas e você aceitar participar da pesquisa, agendaremos uma data para realização dos exames. Este estudo será composto de dois momentos: a avaliação neuropsicológica e; a realização dos exames de neuroimagem. Todos os procedimentos ocorrerão no ambulatório 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 encaminhada a uma sala confortável, com boa ventilação e iluminação, cedida pelo Centro de Ciências das Imagens do HCFMRP. Este procedimento demorará aproximadamente 60 minutos, sendo garantida a interrupção, caso necessite/queira, sem prejuízos a você.

O exame de neuroimagem será realizado no ambulatório do serviço de radiodiagnóstico. Você será encaminhada 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 deitada de costas e será colocada uma espécie de capacete para ajudar a captar as imagens do seu cérebro. Após isto você será levada ao interior do equipamento onde precisará ficar parada durante o exame. Este exame leva aproximadamente 50 minutos.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: quando analisados os benefícios deste estudo para as participantes, não é possível apontar que os mesmos existam.

A avaliação neuropsicológica será realizada em uma única sessão e durará aproximadamente 60 minutos, no qual você precisará estar sentada para responder aos instrumentos, e isso pode causar incômodo e/ou desconforto. É importante que você saiba que pode interromper a avaliação por qualquer motivo e em qualquer momento. Também é possível que o simples fato de estar sendo avaliada cause algum desconforto. Desse modo, também poderá interromper o exame a qualquer momento.

Durante o exame de ressonância magnética (RM) você não será exposta a quaisquer efeitos nocivos das radiações, sendo ausentes os riscos para a saúde decorrentes da exposição temporária ao ambiente da RM. Assim, as principais preocupações envolvendo exames de RM são: o forte campo magnético estático que poderá atrair objetos magnéticos, responsáveis por causar danos ao scanner ou ferimentos ao paciente ou profissionais. Por essa razão os profissionais realizam uma triagem cuidadosa das pessoas

e objetos que entram no ambiente de RM; os campos magnéticos que mudam com o tempo criam barulhos altos que podem prejudicar a audição se a proteção auditiva adequada não for usada. Para evitar que isso ocorra nós forneceremos a você fones específicos para serem utilizados nesse exame. Essa oscilação do campo também pode causar estimulação de nervos ou músculos periféricos que pode causar a sensação de contração muscular; outra possível fonte de desconforto é causada pelo interior do scanner de RM, que é pequeno, e pode causar efeitos claustrofóbicos, aliada a necessidade de que as participantes permaneçam muito quietas (imóveis) durante todo o procedimento. Para minimizar essa situação, as participantes serão colocadas em uma posição o mais confortável possível, e terão em suas mãos um sinalizador que lhes permitirão interromper o exame em qualquer momento.

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

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: você será esclarecida 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 identificada 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(A) RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____, fui informada 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 via de igual valor deste termo de consentimento assinada e rubricada. O pesquisador Gérson Silva Santos Neto, em nome da professora orientadora Sara Regina Escorsi Rosset e do professor co-orientador Antonio Carlos dos Santos, certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. 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-Neto (e-mail: gerσονneto@usp.br; cel: (16) 98204-7105), ou seus orientadores: a Profª. Drª. Sara Regina Escorsi Rosset (e-mail: sararosset@fmrp.br) e o Profª. Drª. Antonio Carlos dos Santos (acsantos@fmrp.br). O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo está localizado no Campus Universitário, Av. Bandeirantes, 3900 - Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, 14048-900; Telefone: (16) 3602-2228, e-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br. O seu horário de funcionamento é de segunda à sexta-feira das 8h às 17h.

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.

Participante (legível): _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Pesquisador: Gérson Silva Santos-Neto

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos neuropsicológicos em distúrbios do neurodesenvolvimento geneticamente influenciados: perfis cognitivo e comportamental da síndrome de Turner em função da herança cromossômica do X.

Pesquisador: Gêrson Silva Santos Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68505917.5.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: FUND DE APOIO AO ENSINO PESQ E ASSISTENCIA HCFMRPUSP
FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.137.866

Apresentação do Projeto:

A síndrome de Turner (ST) é um distúrbio genético causado por diversas alterações que afetam o segundo cromossomo sexual. Desse modo pode ocorrer devido à: monossomia do cromossomo sexual X (45,X); mosaicismos com uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X íntegros, como 45,X/46,XX e 45,X/47,XXX; alterações estruturais do cromossomo X em cariótipos homogêneos, ou em mosaico com linhagens 45,X e (ou) 46,XX – como os isocromossomos de braço longo ou de braço curto desse cromossomo [46,X,i(Xq ou Xp)]; os cromossomos X em anel (46,X,r(X)); deleções de braço curto ou longo [46,X,del(Xp) ou del(Xq)]; linhagens contendo um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não – mosaicos 45,X/46,XY, 45,X/47,YYY, ou aberrações estruturais do cromossomo Y, como 45,X/46,X,i(Yp) e 45,X/46,X,Yq-; translocações X;X, X;autossomo e Y;autossomo, que podem ser herdadas; e cromossomos marcadores estruturalmente anômalos e de origem indefinida, geralmente em mosaico com linhagem 45,X. Neste projeto buscaremos investigar e mapear possíveis alterações nas funções cognitivas, comportamentais e os traços de personalidade presentes num grupo de 20 pacientes diagnosticadas com o tipo monossômico da ST, com origem distinta do cromossomo sexual

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

devido ao imprinting genômico. Essas participantes serão divididas em 2 grupos clínicos: 10 com origem parental do único X paterna, ou Xp, e 10 onde a origem parental do único X seja materna, ou Xm. Estas serão examinadas por avaliação neuropsicológica, neuroimagem e biologia molecular. Os grupos clínicos serão comparados com um grupo de, no máximo, 20 participantes controles. Uma das motivações para este estudo é decorrente das dificuldades descritas na literatura científica em domínios específicos referentes a aspectos cognitivos, sociais, psiquiátricos e comportamentais, muitas vezes vividas por pessoas com ST. Estas características podem sugerir que a perda de um subconjunto específico de genes do cromossomo X, possivelmente, direta ou indiretamente, contribui para a expressão destas alterações. Desse modo, o estudo aprofundado nas diferenças cognitivas, comportamentais, morfológicas e de conectividade encefálica entre pessoas com ST, pode contribuir para a compreensão do papel dos cromossomos sexuais para o desenvolvimento sistema nervoso central humano, incluindo fenótipos cognitivos e comportamentais. Bem apresentado conforme mencionado no primeiro parecer.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar as alterações cognitivas, comportamentais e neuroanatômicas em pessoas com a síndrome de Turner, e as possíveis diferenças existentes em função da origem parental do cromossomo sexual preservado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nesta nova versão do projeto e TCLE estão adequadamente descritos. Isso inclui a ausência de benefícios diretos previstos e a probabilidade de riscos atribuídos ao incômodo, à perda de sigilo de informações e aos riscos da realização da ressonância nuclear magnética.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Versão atual com adequações dos riscos e benefícios; com apresentação clara dos desfechos; e com remodelação adequada do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequadamente redigido. Rever e considerar a substituição da sentença do TCLE: "O objetivo desse projeto é caracterizar o funcionamento neuropsicológico da síndrome de Turner" por "O objetivo desse projeto é caracterizar o funcionamento neuropsicológico da paciente com síndrome de Turner".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa 2ª versão alterado no dia 08 de junho de 2017, assim como os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, 2ª

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

versão, alterada no dia 08 de junho de 2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS_DO_PROJETO_921248.pdf	08/06/2017 23:19:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsindromedeTurnerVersao2.pdf	08/06/2017 23:18:43	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAsindromedeTurnerVersao2.pdf	08/06/2017 23:17:23	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsindromedeTurnerControleVersao2.pdf	08/06/2017 23:16:14	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Outros	CartarespostaacomitedeeticaVersao2.pdf	08/06/2017 23:16:01	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ManifestacaodeanuenciadoDepartamentodeClinicaMedicaProfDrJorgeEliasJunior.PDF	18/05/2017 10:33:27	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ManifestacaodeanuenciadoCentrodeCienciasdalmagemefisicaMedicaProfDrValdairFranciscoMuglia.PDF	18/05/2017 10:27:27	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAsindromedeTurnerFinal.pdf	18/05/2017 08:01:54	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Orçamento	OrcamentoUPC.PDF	18/05/2017 07:54:38	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsindromedeTurner.pdf	15/05/2017 09:31:24	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Orçamento	ProjetoAsindromedeTurnerOrcamento.pdf	15/05/2017 09:27:30	Gérson Silva Santos Neto	Aceito

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

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.137.866

Declaração de Instituição e Infraestrutura	ManifestacaodeanuenciadoAmbulatoriod eGenetica2ProfaDraEsterSilveiraRamos. PDF	15/05/2017 09:26:45	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Cronograma	ProjetoAsindromedeTurnerCronograma. pdf	15/05/2017 09:25:31	Gérson Silva Santos Neto	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoProjetoTurner.pdf	15/05/2017 09:13:37	Gérson Silva Santos Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 26 de Junho de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

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

Página 04 de 04

APENDICES

Date: June 19, 2020

Acceptance Letter

Dear Author,

We are glad to inform you that your manuscript:

ID: 3900860

TITLE: Turner syndrome: what do we know about neuroimaging, cognitive and behavioral aspects? A literature reviews

Author(s): Gérson Silva Santos-Neto, Antonio Carlos dos Santos, Sara Regina

Escorsi-Rosset

after the peer-review process, has been accepted by Journal of Behavioral and Brain Science(JBBS). It is scheduled to be published on Volume 10, Number 7, July 2020, *Journal of Behavioral and Brain Science*.

Jenny Zhang

On behalf of JBBS Editorial Board
Scientific Research Publishing (scirp.org)

Psychology

ISSN Print: 2152-7180 ISSN Online: 2152-7199

<https://www.scirp.org/journal/psych>

Acceptance Notification

June 19, 2020

Dear Author,

Thanks for your contribution to *Psychology (PSYCH)*. We are pleased to inform you that your paper:

ID: 6903102

Title: Neuropsychological profile of Turner syndrome: analysis from parental imprinting

Authors: Gerson Silva Santos Neto, Ester Silveira Ramos, Antonio Carlos dos Santos, Sara Regina Escorsi-Rossset

has been accepted for publication. Congratulations!

This paper will be ready for publication in **Vol 11 No. 7 of July issue 2020** if all the required procedures are completed by June 30th.

Please feel free to contact us if you have any questions.

Best regards

PSYCH Editorial Office

Email: psych@scirp.org

<https://www.scirp.org/journal/psych>