Larissa Salustiano Evangelista Pimenta

**Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da
síndrome da deleção 22q11.2**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria
Orientadora: Profa. Dra. Chong Ae Kim

São Paulo

2019

Larissa Salustiano Evangelista Pimenta

**Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da
síndrome da deleção 22q11.2**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria
Orientadora: Profa. Dra. Chong Ae Kim

Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, 20 de dezembro de 2010.

Versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pimenta, Larissa Salustiano Evangelista
Avaliação do fenótipo neurocognitivo e
comportamental da Síndrome da deleção 22q11.2 /
Larissa Salustiano Evangelista Pimenta. -- São
Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Síndrome de DiGeorge 2.Genética
comportamental 3.Fenótipo 4.Cognição
5.Neuropsicologia 6.Escalas de Wechsler

USP/FM/DBD-101/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha filha e meu esposo Rafael pelo incentivo diário, confiança e amor incondicional.

Aos meus pais, Luiza e Nivaldo, por todo encorajamento e fortalecimento e aos meus sogros, Yara e Lázaro, pela colaboração e estímulo.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e familiares que dedicaram seu tempo e acreditam que este estudo poderia de alguma forma favorecer e propagar o conhecimento da SD22q11.2.

A todas colaboradoras deste estudo, Luciana Benedetto, Aline Santos e Carolina Petri pelo aporte técnico.

Aos colegas de pesquisa, Dr. Diogo C. Q. Soares e Dra. Anelisa G. Dantas, que contribuíram e compartilharam de suas experiências clínicas e acadêmicas.

Em especial as professoras, Dra. Chong Ae Kim e Dra. Claudia Berlim de Mello, pela confiança, incentivo e auxílio técnico científico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação citogenética do cromossomo 22.....	04
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização sociodemográfica da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).....	24
Tabela 2- Caracterização dos dados clínicos e informações genéticas da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).....	26
Tabela 3- Resultados da avaliação comportamental da amostra de participantes com SD22q11.2 com deleção típica (3MB) de acordo com o questionário Child Behavior Checklist (CBCL /6-18).....	27
Tabela 4- Dados descritivos do desempenho intelectual na amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) submetidos à avaliação, de acordo com as escalas WISC-IV e WAIS-III.....	29
Tabela 5- Perfil intelectual da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) de acordo com os resultados dos principais subtestes das Escalas WISC-IV e WAIS-III.....	31
Tabela 6- Frequência de discrepâncias da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) quanto aos índices das Escalas WISC-IV e WAIS-III.....	33
Tabela 7- Resultados das habilidades adaptativas da amostra de participantes com SD22q11.2 de acordo com a Escala de Comportamentos Adaptativos Vineland II.....	34
Tabela 8- Dados descritivos do funcionamento neurocognitivo na amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).....	36
Tabela 9- Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB).....	38
Tabela 10- Dados descritivos do desempenho intelectual na amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB) submetidos à avaliação, de acordo com as escalas WISC-IV e WAIS-III.....	40
Tabela 11- Dados descritivos do funcionamento neurocognitivo na amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB).....	42

LISTA DE SIGLAS

ABEP	Critério de Classificação Econômica Brasil
ADNPM	Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor
CBCL	Child Behavior Checklist
CIV	Comunicação interventricular
CPT	Continuous Performance Test
DI	Deficiência Intelectual
FDT	Five Digit Test
F de Rey	Figura de Rey
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IOP	Índice de Organização Perceptual
IMO	Índice de Memória Operacional
IVP	Índice de Velocidade de Processamento
KB	Kilo base pairs
MB	Mega base pairs
QIT	Quociente de Inteligência total
QIE	Quociente de Inteligência de Execução
QIV	Quociente de Inteligência Verbal
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno de Espectro do Autismo
WISC	Escala Wechsler de Inteligência para crianças
WAIS	Escala Wechsler de Inteligência para adultos

Pimenta, L. S. E. *Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A Síndrome da Deleção 22q11.2 (SD22q11.2) envolve um fenótipo neurocognitivo muito heterogêneo. Com mais de 180 manifestações clínicas, físicas e comportamentais descritas, uma das principais características do espectro da síndrome são as altas taxas de transtornos psiquiátricos, em particular a esquizofrenia. Outra característica da síndrome é a variabilidade intelectual, que abrange desde desempenho médio até deficiência intelectual global, além de discrepâncias entre Quociente de Inteligência (QI) Verbal e QI Execução, apresentando maior prejuízo nas tarefas não verbais. O presente estudo teve por objetivo descrever o fenótipo comportamental de 30 pacientes com SD22q11.2, sendo 25 com deleção típica (3MB) e 5 casos de deleção atípica (<3MB), com idades variando de 7 anos a adultos, dando ênfase aos aspectos neurocognitivos e, considerando a influência das habilidades adaptativas, dos fatores ambientais e clínicos. O projeto envolveu avaliações intelectuais, neuropsicológicas, comportamentais e entrevistas com familiares e/ou responsáveis. Os resultados do presente estudo apontam para grande variabilidade no desempenho intelectual em ambas deleções: típicas e atípicas, e a presença de QI total variando da faixa média (QIT104) a deficiência (QIT42), indicando melhor desempenho no domínio verbal em comparação ao não-verbal. Na avaliação do funcionamento neuropsicológico, destacam-se os maiores resultados nas provas de memória verbal e fragilidades cognitivas importantes em atenção, memória visual, habilidades visuoespaciais e no funcionamento executivo. Esses achados indicam que uma avaliação abrangente de aspectos do funcionamento neurocognitivo e comportamental pode contribuir para uma compreensão mais ampla do fenótipo neurocognitivo associado à SD22q11.2.

Descritores: Síndrome de DiGeorge, Genética Comportamental, Fenótipo, Cognição, Neuropsicologia, Escalas de Wechsler.

Pimenta, L. S. E. *Evaluation of the neurocognitive and behavioral phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

The Deletion Syndrome 22q11.2 (SD22q11.2) involves a very heterogeneous neurocognitive phenotype. More than 180 clinical, physical and behavioral manifestations were described and, one of the main characteristics of the spectrum of the syndrome are the high rates of psychiatric disorders, in particular schizophrenia. Another syndrome characteristic is the intellectual variability, which ranges from average performance to global intellectual disability, besides discrepancies between Verbal Intelligence (IQ) and IQ Execution, showing that greater impairment are in nonverbal tasks. The present study aimed to describe the behavioral phenotype of 30 patients with SD22q11.2, 25 with a typical deletion (3MB) and 5 cases of atypical deletion (<3MB), with ages varying from 7 years to adults, emphasizing neurocognitive aspects and considering the influence of adaptive abilities, in addition to environmental and clinical factors. The project covered intellectual, neuropsychological, behavioral assessments and interviews with family members and / or caregivers. The results of the present study point to great variability in intellectual performance for both typical and atypical deletions, and the presence of total IQ varying from average range (FSIQ104) to deficiency (FSIQ42), indicating a better verbal performance when compared to a non-verbal performance. In the assessment of neuropsychological functioning, the greatest results in verbal memory tests and important cognitive fragilities in attention, visual memory, visuoconstructive skills and executive functioning are the most outstanding. These findings indicate that a comprehensive assessment of aspects of neurocognitive and behavioral functioning may contribute to a broader understanding of the neurocognitive phenotype associated to SD22q11.2.

Descriptors: DiGeorge syndrome, Behavioral genetics, Phenotype, Cognition, Neuropsychology, Wechsler scales.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de siglas

Resumo

Sumário

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Síndrome da Deleção 22q11.2 (SD22q11.2).....	01
1.2. Aspectos Psiquiátricos.....	05
1.3. Aspectos Cognitivos.....	08
1.4. Justificativa.....	15
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo Geral.....	16
2.2. Objetivos Específicos.....	16
3. MÉTODO.....	17
3.1. Casuística.....	17
3.2. Instrumentos.....	18
3.3. Análises Estatísticas.....	21
4. RESULTADOS.....	23
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO.....	50
7. ANEXOS.....	52
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome da Deleção 22q11.2 (SD22q11.2)

A Síndrome da deleção 22q11.2 (22q11.2DS; MIM188400; 192430) é descrita como a síndrome de microdeleção mais frequente na população humana (Zhao, et al., 2018). Ela é causada por uma deleção submicroscópica do braço longo do cromossomo 22, que envolve haploinsuficiência de 50 genes resultantes em uma desordem multissistêmica. Estima-se que afete aproximadamente 1:2.000 a 1:4.000 nascidos vivos (Zhao et al., 2018; McDonald-McGinn et al., 1999; McDonald-McGinn et al., 2015).

Em decorrência de sua alta incidência e fenótipo expansivo com mais de 180 características clínicas envolvendo todos os órgãos e sistemas, diversos nomenclaturas foram agregados a esta condição (Shprintzen, 2008; Shprintzen et al., 2005). Suas primeiras descrições na literatura são atribuídas à Dra E. Sedlacková, uma fonoatira da cidade de Praga que descreveu alterações na fala (fala hipernasal) e no encurtamento congênito do palato mole em um grupo de pacientes (Shprintzen et al, 2005; Sedlácková, 1967).

Em 1965, o Dr. Angelo DiGeorge endocrinologista pediatra nascido no sul da Filadélfia, publicou o caso de três crianças com imunodeficiência congênita em células T, ausência do timo (aplasia do timo) e glândulas paratiróides (hipoparatiroidismo). Estas alterações foram mais tarde denominadas de Síndrome de DiGeorge (McDonald-McGinn et al., 2015; Shprintzen et. al., 2005).

A seguir, em 1968, o cardiologista pediátrico americano Robert Strong relatou o caso de uma família e três filhos afetados (Shprintzen et al., 2005; Strong, 1968). Em 1978, Robert J Sprintzen, psicólogo americano doutor em distúrbios craniofaciais, publicou doze casos com alterações faciais típicas, incluindo fala hipernasal, anomalias palatais e dificuldades de aprendizagem. Nomeou este quadro como Síndrome Velo-Cardio-facial, que posteriormente passou a ser designado como Síndrome de Shprintzen (Shprintzen et al., 2005; Shprintzen, 2000; Cohen, 1978).

Na década de 1980, o padrão de herança da síndrome foi confirmado como autossômico dominante, ou seja, indivíduos acometidos apresentam um risco de 50% de transmiti-la a seus filhos (Shprintzen et al., 1981).

No entanto, a primeira descrição da origem genética da SD22q11.2 ocorreu em 1992, a partir de investigações de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), utilizando sondas dentro da região comumente deletada (Driscoll et al., 1993; Scambler et al., 1992).

Na literatura atual, já está bem estabelecido que a SD22q11.2, é uma síndrome que envolve microdeleções de aproximadamente 0,7-3 milhões de pares de bases de tamanho (Bassett et al., 2011; McDonald-McGinn & Sullivan, 2011; McDonald-McGinn et al., 2015).

Cerca de 98% da população portadora da síndrome possui microdeleções de 3Mb, região onde estão concentrados 28 a 60 genes descritos (Drew et al., 2011; Edelman & Morrow, 1999; Shaikh et al., 2000). Há também uma pequena parcela da população com a síndrome que possui deleção menor que 1,5Mb (Drew et al., 2011; Urban et al., 2006).

Mesmo com as diferenças proporcionais nas microdeleções não há evidências que correlacionem entre tamanho da deleção e fenótipo na SD22q11.2 (Carlson et al., 1997). Independentemente do tamanho, sua expressão clínica é multissistêmica, podendo ocasionar anormalidades cardíacas e palatais, alterações imunes e autoimunes, problemas endócrinos, geniturinários, gastrointestinais e neurológicos evidenciados por atraso no desenvolvimento; além de déficit cognitivo e distúrbios neuropsiquiátricos, como transtornos de ansiedade e esquizofrenia (Shprintzen, 2000).

Ademais, a síndrome é considerada uma das causas mais comuns de doença arterial coronariana, atrasos no desenvolvimento e anomalias palatinas (Bassett et al., 2011; McDonald-McGinn & Sullivan, 2011; McDonald-McGinn et al., 2015).

No entanto, mesmo com fenótipo bastante heterogêneo, nenhuma característica clínica isolada ocorre em 100% dos casos, e não há nenhum caso relatado da síndrome que apresente todos ou mesmo a maioria dos achados clínicos (Shprintzen, 2008).

Atualmente, cerca de 90% dos casos diagnosticados com deleção típica são mutações *de novo*, ou seja, nenhum dos progenitores possuía a deleção 22q11.2 (McDonald-McGinn et al., 2001). Porém, há relatos de aumento no número de pacientes com SD22q11.2 herdada, possivelmente em virtude de melhorias na qualidade de vida da população com a síndrome (Costain et al., 2011).

Já as deleções atípicas, menores que 3MB, são frequentemente familiares e possuem características fenotípicas mais brandas (McDonald-McGinn et al., 2015).

Quanto aos aspectos demográficos (raciais e sexo) e suas correlações com a deleção 22q11.2, tais características não influenciam em sua presença, isto é, ambos os sexos, grupos raciais e étnicos podem ser afetados (McDonald-McGinn et al., 1999).

A região 22q11.2 é descrita como uma das arquiteturas mais complexas do genoma devido aos grandes blocos de *LCRs* (Low-Copy Repeats) ou duplicações segmentares (Edelmann & Morrow, 1999; Saitta et al., 2004). Mais que 96% dos blocos de *LCRs* são idênticos e, portanto, suscetíveis a erros meióticos (Babcock et al., 2003; Bailey et al., 2002).

A deleção 22q11.2 de 3Mb (ver figura 1), resulta em um rearranjo não linear entre os blocos LCR22A e LCR22D, e consequentemente em características fenotípicas comuns entre estes pacientes (Edelmann et al., 1999; Saitta et al., 2004).

Figura 1: Representação citogenética do cromossomo 22

Legenda: *LCRs* (Low-Copy Repeats) (McDonald-McGinn et al., 2015).

1.2. Aspectos Psiquiátricos

A SD22q11.2 é caracterizada especialmente pela presença de transtornos psiquiátricos. Indivíduos afetados apresentam taxas mais elevadas de comorbidades psiquiátricas quando comparadas às da população geral (Radoeva, 2017; Schneider, et al., 2014b).

Além do risco bem estabelecido para a esquizofrenia, os indivíduos com SD22q11.2, apresentam chances aumentadas de diversas condições neuropsiquiátricas desde a primeira infância (Fiksinski et al., 2018).

Pesquisas transversais, que analisaram relatórios respondidos por responsáveis e professores, mostraram que crianças com SD22q11.2, apresentam sinais de problemas comportamentais do tipo internalizante significativamente mais frequentes do que os crianças com desenvolvimento típico avaliados (Briegel et al., 2008; Swillen et al., 1999a).

Outros achados descrevem comportamentos mais introvertidos, sintomas de ansiedade, dificuldades de interação social com pares, além de problemas afetivos e atencionais (Antshel et al., 2006; Jolin et al., 2009; Schonherz et al., 2014).

Há ainda relato de altas taxas de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Cheung et al., 2015; Hidding et al., 2015; Niklasson et al., 2009) e Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (Antshel et al., 2007; Bink et al., 2014; Hidding et al., 2015; Schneider et al., 2014a; McCabe et al., 2013).

Quanto ao diagnóstico de TEA em indivíduos com SD22q11.1, estudos descreveram problemas significativos de interação social e comunicação. No entanto, comportamentos estereotipados não foram relatados, sugerindo que a síndrome seja um tipo diferenciado de autismo (Bruining et al., 2010; Kates et al., 2007).

Em um recente estudo, foram comparadas amostras de crianças e adolescentes entre 13 e 17 anos de idade com SD22q11.2 a amostras de jovens com Deficiência Intelectual (DI) idiopática com o mesmo perfil etário e população com desenvolvimento típico (Fiksinski et al. 2018). Segundo os resultados, a prevalência de fenótipos psiquiátricos no grupo com a síndrome, tais como ansiedade, TEA, TDAH e transtornos de humor, excedem claramente o observado nos indivíduos com DI idiopática. Também foram relatados transtornos psicóticos em 10% dos jovens (Fiksinski et al., 2018). Quando pareados com indivíduos típicos sem a síndrome, os distúrbios psicóticos em jovens com SD22q11.2 são muito mais frequentes (Fung et al., 2010).

Fiksinski e colaboradores (2018) concluem que o risco de comorbidades psiquiátricas em jovens com SD22q11.2 não pode ser explicado somente como uma consequência inespecífica do comprometimento intelectual.

Em relação à evolução das comorbidades, autores descrevem que o quadro neuropsiquiátrico apresentado na infância parece mudar ao final da adolescência e início da idade adulta, já que até um terço dos jovens com SD22q11.2 desenvolvem distúrbios psicóticos que se assemelham principalmente à esquizofrenia e ao transtorno esquizoafetivo (Bassett et al., 2003; Gothelf et al., 2005; Murphy et al., 1999). As comorbidades TDAH, TEA e

transtornos de ansiedade são diagnósticos mais comuns durante a infância, enquanto as taxas de transtornos de psicose e humor aumentam drasticamente durante a adolescência e a idade adulta jovem (Schneider, et al., 2014a).

Os transtornos de ansiedade, tais como transtorno de ansiedade generalizada, fobia específica e fobia social, são especificamente mais predominantes na infância e adolescência (Dekker & Koot, 2003; Schneider, et al., 2014a).

As altas taxas de transtornos ansiosos e de transtornos do espectro do autismo corroboram com as dificuldades no domínio social de jovens com SD22q11.2, e podem representar características particulares da síndrome (Baker & Vorstman, 2012).

Já na população adulta com SD22q11.2, cerca de um terço desenvolve algum transtorno psiquiátrico (Gothelf et al., 2013). São relatados, Transtorno de ansiedade, depressão e transtorno do humor bipolar (Fabbro et al., 2012; Tang et al., 2014a; Tang et al., 2014b; Zarchi et al., 2014) e altas taxas de esquizofrenia em cerca de 20% dos casos (Tang et al., 2014a).

Sendo assim, por apresentar um maior risco de desenvolver problemas comportamentais e comorbidades psiquiátricas, a intervenção psicológica precoce é fundamental para um aumento da qualidade de vida da população com SD22q11.2. O monitoramento de demandas ambientais com o avanço da idade é indispensável. Por exemplo, para crianças em idade escolar com SD22q11.2 é necessária uma ênfase especial em relação ao diagnóstico e tratamento de déficits atencionais, pois podem interferir na aprendizagem e no desempenho acadêmico. Já na adolescência, os surgimentos de déficits

sociais podem representar uma importante fonte de incapacidade em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2. (Schneider, et al., 2014a).

Por fim, cuidados antecipados devem ser realizados durante toda a vida, devido ao risco marcadamente elevado de comorbidades psiquiátricas, em especial os transtornos do espectro da esquizofrenia, sintomas prodrômicos ou completos (Schneider, et al., 2014a).

1.3. Aspectos Cognitivos

O desempenho intelectual na Síndrome de Deleção 22q11.2 é um dos temas de grande interesse entre os estudos que descrevem suas características fenotípicas, dado o impacto da deleção no desenvolvimento cognitivo global dos pacientes, como também, dos problemas de aprendizagem frequentemente relatados por pais ou cuidadores (Swillen & McDonald-McGinn, 2015; Swillen, 2016; Swillen et al, 2018).

O conhecimento do perfil cognitivo de uma criança é de suma importância, uma vez que a partir destes achados torna-se possível o planejamento de metas de intervenção para minimizar fragilidades encontradas e ampliar as potencialidades, bem como o desenvolvimento de um plano pedagógico individualizado. (Swillen et al., 2018). Todavia, cabe ressaltar a singularidade de cada paciente, isto é, cada bebê, criança, adolescente ou adulto com SD22q11.2 é único; e tanto os genes quanto os fatores ambientais desempenham um papel importante no desenvolvimento cognitivo ao longo de

suas vidas (Swillen et al., 2018; Swillen, 2016; Swillen & McDonald-McGinn, 2015).

Desde a infância, são comuns relatos de atraso do desenvolvimento de habilidades motoras, praxias grossas e finas, além da presença de hipotonia (Swillen, 2016; Swillen & McDonald-McGinn, 2015; Roizen et al., 2007; Swillen et al., 2005; Gerdes et al., 1999;). Um estudo com 40 crianças diagnosticadas com SD22q11.2, com idades de 13 a 63 meses, identificou a existência de hipotonia em mais da metade da amostra estudada (Gerdes et al., 1999).

Igualmente relatados são os atrasos significativos na linguagem, tanto no surgimento dos marcos da oralidade (fala), quanto em desordens dos processos linguísticos que perduram na idade escolar (Rakonjac et al., 2016; Solot et al., 2001; Gerdes et al., 1999). As anomalias palatais, como distúrbios de articulação e ressonância também estavam presentes (Solot et al., 2001; Scherer et al., 1999). Em um estudo retrospectivo, comparando crianças com SD22q11.2, seus irmãos e crianças com desenvolvimento neurotípico, a linguagem expressiva foi uma das áreas cognitivas mais atrasadas do desenvolvimento (Roizen et al., 2007).

Quanto ao desempenho intelectual na SD22q11.2, o perfil é variável, misto e complexo (Swillen et al., 2018). A maior parte dos estudos descreve uma grande oscilação no quociente de inteligência total, ou seja, um QI total variando entre <50 a 109 (Swillen & McDonald-McGinn, 2015; Jacobson et al., 2010; De Smedt et al., 2007).

Contudo, em estudos com crianças e jovens, a descrição de funcionamento intelectual na faixa limítrofe é frequente, com um QI total

variando entre 70 a 85 em mais de 50% dos achados (Antshel et al., 2010; Niklasson et al., 2009; De Smedt et al., 2007). .

É também comum o relato de presença de deficiência intelectual, variando de leve a moderada (QIT de 55 a 70) em mais de 40% dos casos (Antshel et al., 2010; Niklasson et al., 2009; De Smedt et al., 2007; Moss et al., 1999).

Porém, somente uma pequena porcentagem de crianças e adolescentes apresenta escores nos testes de inteligência na faixa médio inferior (QIT 85–100). Os quadros mais graves de deficiência intelectual (QIT <35), também são descritos em pouquíssimos casos (Swillen et al., 2018; Niklasson et al. 2009).

A presença de deficiência intelectual grave e SD22q11.2, pode estar correlacionada a insultos secundários, tais como, evento isquêmico hipóxico durante uma cirurgia cardíaca, malformação cerebral primária (polimicrogria), ou convulsões neonatais em decorrência de hipocalcemia neonatal (Cheung et al., 2014; Swillen & McDonald-McGinn, 2015; McDonald-McGinn et al., 2013).

Cerca de 75% dos pacientes apresentam discrepâncias significativas de aproximadamente oito pontos entre a escala verbal (QIV) e de execução (QIE), com maior prejuízo em execução (Antshel et al., 2005; De Smedt et al., 2007; Moss et al., 1999; Swillen et al., 1997).

Entretanto, em um estudo recente, financiado pelo Consórcio Internacional do Cérebro e Comportamento para melhor compreensão da SD22q11.2, em uma coorte de 1.478 indivíduos com SD22q11.2, as diferenças entre QI verbal e de execução foram apenas de três pontos em escore padrão (Zhao et al., 2018). As discrepâncias entre QIV e QIE também já foram

descritas em outras síndromes, como por exemplo, na Síndrome de Williams, uma microdeleção envolvendo o cromossomo 7, que se apresenta, dentre outros achados, com deficiência intelectual (Zarchi et al., 2014).

Sobre as associações entre sexo e desempenho intelectual, em um estudo atual foi descrita uma pequena diferença, porém significativa, de 1 a 2 pontos no QI total para indivíduos do sexo feminino com SD22q11.2 em comparação ao sexo masculino (Zhao et al., 2018). Contudo, em estudos anteriores, diferenças de QI entre os sexos não foram significativas (Niklasson & Gillberg, 2010; De Smedt et al., 2007; Moss et al., 1999).

Estudos longitudinais com indivíduos com SD22q11.2, relataram uma correlação negativa entre idade e QI Total, referida como um declínio cognitivo. Estas pesquisas descrevem uma redução média de sete pontos nos índices do QI Total ao longo das idades (Vorstman et al., 2015). Esta queda no quociente de inteligência total está possivelmente atrelada a um declínio no QI Verbal, sugerindo que pelo menos alguns desses indivíduos mostram um declínio gradual nas habilidades verbais até atingirem a idade adulta (Duijff et al., 2013; Green et al., 2009; Gothelf et al., 2005).

Outros estudos, que discutem a evolução do desempenho intelectual ao longo das idades, relatam que a aparente deterioração verbal estaria associada a alterações na espessura de estruturas corticais que podem afetar o funcionamento neurocognitivo e predispor o indivíduo ao aparecimento de sintomas psiquiátricos (Schaer et al., 2009).

Estudos transversais e longitudinais, que analisaram o funcionamento cognitivo em pacientes com SD22q11.2, verificaram que a presença de déficits

neurocognitivos na infância podem contribuir para crescimento do risco de sintomas psicóticos desencadeados na adolescência (Antshel et al., 2010; Simon et al., 2008). A diminuição no QI, ou seja, o declínio do QI Verbal e nas habilidades verbais, juntamente com os déficits no funcionamento executivo, memória de trabalho e atenção, são características de particular interesse, pois, estão diretamente ligados aos sintomas descritos como sendo marcadores cognitivos iniciais para a esquizofrenia (Schreiner et al., 2013; Becker et al., 2010; Lencz et al., 2006).

No que tange informações sobre herança da deleção e quociente de inteligência, De Smedt (1997) relata que os pacientes que herdaram a deleção apresentam um QI mais baixo comparados as deleções *de novo*. Porém, o autor ressalta que tais diferenças estão associadas ao fato de que pais de crianças com deleção hereditária possuem um nível de escolaridade mais baixo, e que estas variáveis sociodemográficas devem ser levadas em consideração.

Quanto às correlações entre cardiopatias congênitas e déficits no desenvolvimento neuropsicomotor, Zhao et al (2018) descreve que indivíduos com SD22q11.2 apresentam menores quocientes de inteligência quando possuíam doença arterial coronariana grave, seguido de correção cirúrgica.

Sobre a comparação da SD22q11.2 e outros déficits em funções cognitivas específicas, em um estudo transversal foram comparados indivíduos de 8 a 21 anos de idade com SD22q11.2 jovens com atraso no desenvolvimento e controles com desenvolvimento típico. As maiores

fragilidades no grupo de SD22q11.2, foram em testes de linguagem verbal, raciocínio não verbal e processamento espacial (Gur et al., 2014).

Também são associadas ao fenótipo da SD22q11.2 dificuldades de aprendizagem escolar, principalmente relativas ao domínio da matemática, tais como, a compreensão das quatro operações básicas e raciocínio matemático (De Smedt et al., 2009a; De Smedt, Swillen, et al., 2009b; Jacobson et al., 2010).

Em um estudo que avaliou processamento numérico básico e dificuldades na aritmética de crianças (9.8 ± 1.9 de idade) com SD22q11.1 e desempenho intelectual em faixa média ($QI > 70$), os resultados evidenciaram um sistema verbal numérico preservado em comparação ao sistema de quantidade, isto é, comprometimento no processamento de números básicos, prejuízos em operações aritméticas e uso de estratégias mais lentificado em comparação ao controle (De Smedt, et al. 2009a).

Já sobre aspectos relativos às habilidades compreensivas da linguagem, em um estudo que avaliou crianças com idades entre 06 a 13 anos com SD22q11.2 e controles, foram evidenciadas sentenças mais curtas, gramaticalmente menos complexas, e uso raro de dispositivos coesivos, que resultava em uma cadeia de relatos verbais sem conexão (Van Den Heuvel et al., 2017).

Outros déficits cognitivos frequentemente descritos na literatura envolvem atenção sustentada, função executiva, memória e habilidades visuoespaciais (Gur et al., 2014; Antshel et al., 2008).

Quanto as habilidades de atenção, é descrito na literatura que em tarefas de atenção visual e auditiva, indivíduos com SD22q11.2 apresentam escores abaixo da média. Em provas de atenção visual, cometem mais erros de omissão (indicando dificuldade de concentração) e por comissão (altas taxas de não alvos / inatenção ou impulsividade) e apresentam dificuldades na atenção sustentada em provas de atenção auditiva (Sobin et al., 2005; Sobin et al., 2004). Em outro estudo, os resultados apontaram para resultados mais baixos em testes de atenção visual computadorizados (Lewandowski et al., 2007).

Em relação ao funcionamento executivo, habilidades de flexibilidade cognitiva em jovens com SD22q11.2 são menos desenvolvidas (Campbell et al., 2010; Lewandowski et al., 2007; Woodin et al., 2001), como também as de planejamento (Campbell et al., 2010). Entretanto, não foram encontrados prejuízos significativos em tarefas que avaliam o controle de respostas involuntárias (controle inibitório) (Campbell et al., 2010).

No que tange as habilidades mnêmicas, evidências apontam um desempenho médio em testes de memória verbal de longo prazo e aprendizagem verbal. Por outro lado, há achados de discrepâncias significativas entre memória verbal e visuoespacial e prejuízos importantes em memória operacional (verbal e visuoespacial) e memória visual (Kates et al., 2015; Vicari et al., 2012; Campbell et al., 2010; Lajiness-O'Neill et al., 2005; Bearden et al., 2001).

Por fim, uma fragilidade bastante relatada são os prejuízos das habilidades visuoespaciais. Diversos estudos depreendem que adolescentes

com SD22q11.2 apresentam dificuldades em solucionar problemas espaciais visuais (Bearden et al., 2001; Lajiness-O'Neill et al., 2005; Swillen et al., 1999b). Tais déficits têm sido atribuídos às alterações volumétricas tanto da substância cinzenta, quanto de branca do lobo parietal posterior (Kates et al., 2001; Eliez, 2000; Simon et al., 2005) e da conectividade frontal-parietal (Barnea-Goraly et al., 2003).

1.4. Justificativa

Fundamentado nos estudos que discutem a heterogeneidade do perfil neurocognitivo da síndrome, como também, nos achados de altos índices de relação de déficits cognitivos com o aparecimento de sintomas psicóticos em pacientes com SD22q11.2, o presente estudo investigou o fenótipo comportamental de uma amostra de indivíduos diagnosticados com SD22q11.2, dando ênfase aos aspectos neurocognitivos.

Pretende-se assim contribuir para uma melhor caracterização do perfil neurocognitivo nesta condição clínica, bem como, colaborar para discussões teóricas sobre as bases genéticas da cognição.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

Descrever o fenótipo comportamental de uma amostra de 30 pacientes com diagnóstico Síndrome de Deleção do 22q11.2 (SD22q11.2), dando ênfase aos aspectos neurocognitivos e considerando a influência das habilidades adaptativas e dos fatores ambientais e clínicos.

2.2. Objetivos Específicos

Explorar o desempenho intelectual com base na análise detalhada dos índices fatoriais e dos subtestes das escalas Wechsler, bem como dos diversos domínios das habilidades adaptativas da amostra.

Descrever o padrão fenotípico das principais funções cognitivas superiores, como atenção, memória, habilidades visuoespaciais, funções executivas e aspectos comportamentais observadas na amostra.

3. MÉTODO

3.1. Casuística

A amostra deste estudo foi composta por 30 pacientes com diagnóstico de SD22q11.2, sendo 25 com deleção típica de 3MB. Além disso, a amostra contava com indivíduos de ambos os sexos e diferentes faixas etárias, variando de 7 anos até adultos. Os pacientes foram acompanhados no ambulatório da Unidade de Genética Médica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes têm confirmação diagnóstica por estudo molecular baseado na técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), revelando deleção típica de 3MB ou atípica de 1,5MB na região 22q11.2.

Para o recrutamento dos pacientes, inicialmente, fez-se um levantamento nos prontuários médicos, tendo sido encontrados os registros de 74 pacientes em seguimento médico com diagnóstico clínico de SD22q11.2.

Foram excluídos três óbitos, 16 casos estavam aguardando confirmação molecular e três pacientes estavam abaixo das idades abrangidas pelos testes neuropsicológicos. Sendo assim, foram elegíveis para o processo de avaliação 50 pacientes, e, desta subamostra, trinta concordaram voluntariamente em participar neste estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo (processo 1088/43/12).

Todos os participantes e seus responsáveis, assinaram termos de consentimento livre e esclarecido.

3.2. Instrumentos

O status socioeconômico das famílias foi classificado de acordo com a renda mensal bruta da família e com o nível de escolaridade do chefe da família, de acordo com os Critérios de Classificação Econômica Brasileira (ABEP, 2008).

O desempenho intelectual dos pacientes até 16 anos e 11 meses foi avaliado por meio da Escala Wechsler de Inteligência para crianças 4ª edição (WISC- IV), validado na população Brasileira (Wechsler, 2013). Trata-se de um instrumento clínico de avaliação individual destinado a avaliar a capacidade intelectual e o processo de resolução de problemas de crianças entre seis anos a 16 anos e 11 meses.

A escala é composta por quatro índices principais mensurados em pontuação composta (QI médio 90-109) que abrangem subtestes principais e suplementares com resultados em pontuação ponderada (1-19). O primeiro é o Índice de Compreensão Verbal (ICV), que engloba os seguintes subtestes Semelhanças, Vocabulário e Compressão. Os suplementares são Informação e Raciocínio com Palavras. O segundo é o Índice de Organização Perceptual (IOP), composto pelos subtestes: Cubos, Conceitos Figurativos e Raciocínio Matricial; o suplementar é Completar Figuras. O terceiro é o Índice de Memória Operacional (IMO) e seus subtestes são seguintes: Dígitos, Sequência de Números e Letras; o suplementar é Aritmética. Por fim, o quarto é o Índice de

Velocidade de Processamento (IVP) e os subtestes são: Código, Procurar Símbolos e o suplementar é Cancelamento (Wechsler, 2013).

No presente estudo, utilizaram-se somente os 10 subtestes principais de cada índice para avaliação dos pacientes. Sua aplicação foi realizada individualmente em uma única sessão de duas horas pela mesma psicóloga e ainda por uma psicóloga devidamente treinada na aplicação da escala, afim de evitar eventuais vieses na execução do teste.

Já para os participantes com idades acima de dezesseis anos, aplicou-se a escala Wechsler de Inteligência para adultos, 3ª edição. (WAIS-III). Esta escala é considerada instrumento padrão-ouro na avaliação do desempenho intelectual em adultos, sendo constituída de vários subtestes nos quais são avaliadas tanto habilidades verbais quanto habilidades não-verbais. A classificação do desempenho nos índices fatoriais se baseia em medida de escore padrão (média 100), e nos subtestes, em nota ponderada (média 10) (Wechsler, 1997).

As Habilidades Adaptativas foram analisadas mediante aplicação da Escala Vineland II, que abrange comportamento adaptativo nos seus aspectos práticos, sociais e de vida diária e que pode ser respondida tanto pelo sujeito quanto pelo responsável (Sparrow et al., 2005).

A respeito da bateria neuropsicológica foram selecionados instrumentos que pudessem ser utilizados apesar da variabilidade etária e intelectual.

Para avaliação dos processos de atenção, foi aplicado o teste Continuous Performance Test-III (CPT III) (Conners, 2014). O CPT III, é um teste informatizado de atenção visual contínua que envolve rápida apresentação de

estímulos (letras) com um alvo determinado (X), com intervalos variáveis de tempo e de exposição inter estímulos. O sujeito deve responder tecendo na barra de espaços do computador o mais rapidamente possível a qualquer letra, menos ao alvo. Os escores que envolvem taxas de erros por omissão (*omissions*), de erros por comissão ou falsos alarmes (*commissions*), e tempo médio de reação, entre outros, permitem inferir indicadores de desatenção, impulsividade e baixa vigilância. Estes, em conjunto, apontam para a presença ou não do perfil clínico de déficit de atenção, com base em um índice de confiança (Conners, 2014; Miranda et al., 2009).

O desempenho visuoespacial foi mensurado por intermédio do Teste Cópia das Figuras Complexas de Rey. Trata-se de um teste gráfico que investiga função visuoespacial, organização grafomotora e memória visual. O desempenho é avaliado conforme escores baseados na precisão da reprodução e na localização de cada elemento da figura (Strauss et al., 2006; Oliveira, 1999).

As funções mnemônicas foram analisadas com base no teste Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). O RAVLT é um teste amplamente utilizado na avaliação neuropsicológica para avaliar memória episódica auditivo-verbal, abrangendo a recordação serial, memória de recordação, e aprendizagem (Paula & Malloy-Diniz 2018; Strauss et al. 2006). Já para avaliação da memória visual, utilizou-se a evocação do estímulo apresentado da figura complexa Rey (Strauss et al., 2006; Oliveira, 1999).

Aspectos do funcionamento executivo foram investigados pelo teste Five Digit Test (FTD), instrumento que permite avaliar flexibilidade cognitiva,

velocidade de processamento cognitivo, capacidade de avaliar a atenção frente a estímulos distratores, engajamento para meta e controle inibitório (Sedó et al., 2015; Sedó, 2007).

Com a finalidade de avaliar indícios de problemas internalizantes e externalizantes do comportamento de crianças e adolescentes utilizou-se a escala Child Behavior Checklist (CBCL). O CBCL é um questionário que avalia competência social e problemas de comportamento em indivíduos de 4 a 18 anos, a partir de informações fornecidas pelos pais (Achenbach & Ruffle, 2000; Bordin et al., 1995; 2013).

3.3. Análises estatísticas

Trata-se de um estudo transversal do tipo série de casos. Para melhor descrição, os resultados dos participantes com deleção atípica (<3MB) foram analisados separadamente.

Afim de investigar o perfil fenotípico no que concerne o desempenho intelectual foram realizadas as seguintes medidas: (1) índices fatoriais (ponto composto dos índices e pontuação ponderada dos 10 principais subtestes da escala); (2) discrepâncias entre pontuação composta nos índices fatoriais.

A análise dos índices fatoriais é feita após a conversão da pontuação bruta pela pontuação ponderada de acordo com as tabelas de normatização da escala, respeitando a idade cronológica do paciente. A pontuação composta dos índices é calculada através da soma da pontuação ponderada dos

subtestes de seu domínio, também disposto nas tabelas de padronização da escala, descritas no manual de instruções.

Para verificação das discrepâncias entre os índices, é necessária a subtração das pontuações compostas; o valor absoluto da diferença é comparado a um valor crítico. Tanto o valor crítico para cada comparação quanto a frequência acumulada são encontradas em tabelas fornecidas pela escala.

Os dados do desempenho neuropsicológico da amostra foram convertidos padrões normativos equivalentes (escore T) e analisados descritivamente com cálculos das médias, medianas, desvio padrão e valores mínimos e máximos dos escores obtidos em testes, subtestes ou índices específicos, normatizados na população brasileira a fim de identificar as principais ocorrências de déficits em toda amostra.

Os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS, versão 13.0 para Windows.

4. RESULTADOS

Na caracterização sociodemográfica da amostra de pacientes com deleção típica (3MB) (ver Tabela 1), observou-se que, em relação à idade, a amostra é bastante heterogênea, com idades variando de sete a trinta e dois anos. Já no que diz respeito ao sexo, verifica-se uma predominância do sexo masculino (64%). Quanto a verificação da deleção por exame molecular, o tempo médio de idade ao receberem o diagnóstico foi de 13.5 anos (± 5.0).

No que concerne aos aspectos educacionais, grande parte dos participantes em idade escolar frequentavam a rede pública de ensino regular. Três participantes cursavam exclusivamente classes especiais em Instituição de Educação Especial, e um estava fora do ambiente educacional, por decisão da família, frente às dificuldades na adaptação educacional, e acessibilidade do ambiente acadêmico. Todos os participantes ou seus responsáveis relataram dificuldades escolares, porém, somente 40.0% recebia apoio especializado extracurricular, tais como, atendimento psicopedagógico, terapia fonoaudiológica, aulas de reforço escolar, adaptação curricular ou contraturno educacional especializado.

Quanto a classificação socioeconômica, de acordo com os dados da ABEP (ABEP, 2008) há a predominância da classe social C. No que se refere a constituição familiar, dois participantes irmãos tinham como responsável legal a avó materna e um participante tinha como responsável sua tia materna. Além disso, um participante residia em família adotiva.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).

Síndrome da Deleção 22q11.2 (n=25)			
	<i>Min/Max</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>
Idade (em anos)	7/32	13.5±5.0	13.0
Idade ao diagnóstico (em anos)	1/32	9.9±7.2	10.0
Escolaridade (em anos)	2/11	7.0±2.5	7.0
	<i>N</i>	<i>%</i>	
Sexo			
Masculino	16	64.0	
Feminino	09	36.0	
Tipo da escola			
Pública	17	68.0	
Particular	08	32.0	
Alfabetizado	20	80.0	
Apoio especializado	10	40.0	
Classificação social da família			
A	4	16.0	
B	6	24.0	
C	10	40.0	
D	5	20.0	

Legenda: Min= mínimo; Max= máximo; DP= desvio padrão.

Quanto aos aspectos clínicos e genéticos, todas as informações foram coletadas de prontuários médicos e em entrevistas com familiares ou responsáveis (ver tabela 2).

No que concerne Intercorrências neonatais, foram registrados problemas em 13 dos 25 participantes, mais especificadamente, desconforto respiratório, anóxia, convulsões, icterícia e malformação cardíaca congênita.

Observa-se a frequência acentuada de problemas clínicos relatados nos primeiros anos de vida, como dificuldades na amamentação e refluxo, otites de repetição, pneumonias, hipocalcemia e convulsões. Adicionalmente, houve registros de procedimentos cirúrgicos corretivos para malformação cardíaca e hérnias umbilicais.

As cardiopatias foram encontradas em grande parte do grupo. Dentre essa: Tetralogia de Fallot, CIV, Estenose Aórtica e Truncus Arteriosus.

Quanto às informações do desenvolvimento neuropsicomotor, grande parte dos responsáveis dos participantes relataram atraso na aquisição da linguagem. Destes, um participante apresentou prejuízos severos na linguagem expressiva. Dentre os participantes com atraso na linguagem, seis também apresentaram segundo seus responsáveis atraso no desenvolvimento da marcha independente.

O uso contínuo de alguma medicação psicotrópica (fluoxetina, metilfenidato, risperidona, clonazepam e cloridrato de clorpromazina) e o seguimento psiquiátrico foi pouco encontrado na amostra. No entanto, grande parte dos responsáveis e participantes adultos relatou durante entrevista, presença de problemas comportamentais de menor ou maior impacto, sendo estes, sintomas ansiosos, humor deprimido, dificuldades de socialização com pares e dificuldades no controle das emoções.

Sobre as informações genéticas e achados citogenômicos, averiguou-se que três participantes, sendo dois deles irmãos, tinham deleção familiar de origem materna.

Tabela 2. Caracterização dos dados clínicos e informações genéticas da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).

Síndrome da Deleção 22q11.2		
(n=25)		
Aspectos Clínicos	<i>N</i>	%
Problemas gestacionais	6	24.0
Problemas neonatais	12	48.0
Problemas clínicos (primeiros anos de vida)	18	72.0
ADNPM	17	68.0
Cardiopatía	18	72.0
Uso de psicotrópicos	4	16.0
Informações Genéticas		
Deleção Herdada	3	12.0

Em relação à avaliação comportamental (ver tabela 3), em uma escala que avalia, na visão dos responsáveis, o comportamento de crianças e adolescentes de seis a 18 anos de idade, os resultados dos participantes revelaram indícios de problemas comportamentais de caráter internalizante e externalizante.

Considerando a média, destacam-se traços significativos de sintomas de isolamento (retraimento/humor deprimido) em nível clínico (percentil > 70) e oscilações nos domínios de ansiedade, problemas sociais e atencionais. Somente o índice relativo a comportamento de violação de regras se manteve na faixa de não clínica.

Em análise individual somente um participante teve como resultado ausência de problemas comportamentais em nível limítrofe ou clínico. Cinco participantes não foram incluídos na análise final dos dados, sendo três por

problemas no preenchimento do questionário e dois pela idade superior a que a escala contempla.

Tabela 3. Resultados da avaliação comportamental da amostra de participantes com SD22q11.2 com deleção típica (3MB) de acordo com o questionário Child Behavior Checklist (CBCL /6-18).

	Síndrome da Deleção 22q11.2 (n=20)			
	<i>Min/Max</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Classificação</i>
CBCL				
Ansiedade/Depressão	52/83	65.4±9.7	65.0	Limítrofe
Isolamento/Depressão	50/100	71.2±15.4	67.5	Clínico
Queixas Somáticas	50/82	63.0±10.0	60.0	Limítrofe
Problemas Sociais	54/80	66.0±8.1	66.5	Limítrofe
Problemas com o Pensamento	50/84	62.1±9.0	62.5	Limítrofe
Problemas Atencionais	52/87	66.8±9.3	68.0	Limítrofe
Violação de Regras	50/83	58.9±8.7	59.5	Normal
Comportamento Agressivo	50/76	60.0±8.7	57.5	Normal

Legenda: Resultados em T score; <65=normal; 65/70 limítrofe; >70=clínico Min= mínimo; Max= máximo; DP= desvio padrão.

Dos vinte e cinco participantes com deleção típica (3MB) que aceitaram colaborar com este estudo, dois, ambos do sexo masculino, com 11 anos de idade, ainda não alfabetizados, não conseguiram executar o protocolo de avaliação de desempenho intelectual. Isto se deu em virtude de importantes prejuízos cognitivos e, conseqüentemente, não foram incluídos na análise descritiva do grupo. Portanto, a amostra final para descrição do perfil intelectual foi composta por vinte e três participantes.

A tabela 4 descreve os resultados do desempenho intelectual dos participantes avaliados conforme inferido pela análise dos índices da Escala WISC IV e Escala WAIS III. Os resultados indicam que a média do Quociente

de Inteligência do grupo encontra-se na faixa de classificação limítrofe, ou seja, na variação normal da inteligência (72.3 ± 15.1).

Entre os resultados individuais, observa-se um perfil diverso nos quocientes de inteligência, com um QI total variando entre as faixas de funcionamento médio, médio inferior, limítrofe e deficitário. Dos vinte e três participantes, oito apresentaram prejuízos significativos em todos os índices avaliados, isto é, valores <70 , e somente dois obtiveram resultado médio (>90) em todos os índices.

Na escala WISC IV, observou-se um melhor destaque no Índice de Compreensão Verbal, com média de (82.6 ± 14.5), e oscilações nos demais. Evidencia-se então, maiores resultados nas provas verbais em detrimento as tarefas não-verbais. Já os nos resultados dos índices da escala WAIS-III se mantiveram igualmente na faixa limítrofe.

Tabela 4. Dados descritivos do desempenho intelectual na amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) submetidos à avaliação, de acordo com as escalas WISC-IV e WAIS-III.

Síndrome da Deleção 22q11.2				
(n=23)				
	<i>Min/Max</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Classificação</i>
QIT	42/104	72.3±15.1	71.0	Limítrofe
WISC-IV				
ICV	49/119	82.6±14.5	82.0	Médio Inferior
IOP	49/104	75.6±14.5	74.0	Limítrofe
IMO	45/109	74.8±20.7	74.0	Limítrofe
IVP	45/111	72.6±18.2	75.5	Limítrofe
WAIS-III				
QIV	68/75	71.3±3.6	71.0	Limítrofe
QIE	72/77	74.7±2.5	75.0	Limítrofe

Legenda: Resultados em escore padrão (<70 deficitário; 70-79 limítrofe; 80-89 médio inferior; 90-109 médio; 110-119 médio superior; 120-129 superior; muito superior: >130); QI= Quociente de Inteligência; ICV=Índice de Compreensão Verbal; IOP=Índice de Organização de Processamento; IMO=Índice de Memória Operacional; IVP=Índice de Velocidade de Processamento; QIV= Quociente de Inteligência Verbal; QIE= Quociente de Inteligência de Execução; Min= mínimo; Max= máximo; DP= desvio padrão.

Analisando as medianas do escore ponderado de cada subteste da escala WISC-IV (ver tabela 5), os resultados mais baixos foram observados nos subtestes Raciocínio Matricial (4.5), Cubos (5), Código (5), Dígitos (5) e Sequência de Números e Letras (5). Os subtestes Cubos e Raciocínio Matricial são associados ao índice que avalia organização perceptual; os subtestes Dígitos e Sequência de Números e Letras, ao índice que avalia memória operacional; e o subteste código ao índice velocidade de processamento. Por outro lado, os resultados mais elevados foram encontrados no subteste

Semelhanças (7.5) e Compreensão (7), referente ao índice que avalia compreensão verbal.

Na análise das medianas na escala WAIS-III, destacam-se os maiores resultados nos subtestes Informação (7), Códigos (6), Semelhanças (6), pertencentes ao índice que avalia o QI verbal e Cubos (6), Raciocínio Matricial (6), Arranjo de Figuras (6) e Dígitos (6) ao índice QI de execução. No entanto, os resultados baixos foram encontrados nos subtestes Vocabulário (4) e Compreensão (4), ambos referentes ao índice de QI verbal. Percebe-se assim, um número maior de subtestes na faixa média, pertencentes a escalas não verbais em comparação as verbais. Observando-se o desvio padrão dos subtestes, nota-se um perfil de dispersão de baixa amplitude, indicando maior homogeneidade no desempenho do grupo.

Tabela 5. Perfil intelectual da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) de acordo com os resultados dos principais subtestes das Escalas WISC-IV e WAIS-III.

Síndrome da Deleção 22q11.2				
(n=23)				
	Min/Max	Média (DP)	Mediana	Classificação
WISC-IV				
Cubos	1/11	5.6±2.9	5.0	Limítrofe
Semelhanças	3/15	7.9±3.4	7.5	Média Inferior
Dígitos	1/11	5.5±3.5	5.5	Limítrofe
Conceitos Figurativos	1/12	7.3±2.6	7.0	Média Inferior
Código	1/13	5.3±3.5	5.0	Limítrofe
Vocabulário	1/13	6.6±3.5	6.5	Limítrofe
Seq. de N. e Letras	1/12	5.7±3.4	5.0	Limítrofe
Raciocínio Matricial	2/12	5.3±3.0	4.5	Deficitário
Compreensão	1/12	6,7±3.0	7.0	Média Inferior
Procurar Símbolos	1/11	6.2±3.0	7.0	Média Inferior
WAIS-III				
Completar Figuras	3/7	5.0±2.0	5.0	Limítrofe
Vocabulário	3/6	4.3±1.5	4.0	Deficitário
Códigos	5/7	6.0±1.0	6.0	Média Inferior
Semelhanças	4/6	5.0±1.0	6.0	Média Inferior
Cubos	6/6	6.0±0.0	6.0	Média Inferior
Aritmética	4/6	5.0±1.0	5.0	Limítrofe
Raciocínio Matricial	5/6	5.7±0.5	6.0	Média Inferior
Dígitos	4/7	5.7±1.5	6.0	Média Inferior
Informação	6/7	6.7±0.6	7.0	Média Inferior
Arranjo de Figuras	6/7	6.3±0.6	6.0	Média Inferior
Compreensão	3/4	3.7±0.6	4.0	Deficitário

Legenda: Resultados em pontuação ponderada (<4 deficitário; <5 limítrofe; 6-8 média inferior; 9-11 média; 12-13 média superior; 14-15 superior; >16 muito superior); S. de N. e Letras= Sequência de Números e Letras.

No que concerne à análise da frequência de discrepâncias entre os índices (ver tabela 6), os resultados apontaram que em todas as doze

comparações na escala WISC-IV houve, ao menos, um caso com diferença significativa, ou seja, superior a quinze pontos.

A maior ocorrência de discrepâncias (9/23) foi observada entre os índices Compreensão Verbal e Organização Perceptual (CV>OP), seguida pelas diferenças entre os índices de Compreensão Verbal e Memória Operacional (CV>MO) e Compreensão Verbal e Velocidade de Processamento (CV>VP). Em outras palavras, em mais de 30% dos casos foi observado um melhor desempenho em tarefas que avaliam aspectos verbais da cognição.

Discrepâncias significativas entre os índices Memória Operacional e Velocidade de Processamento (CV>VP) também foram evidenciadas nos casos avaliados. Novamente observa-se a presença de habilidades mais bem desenvolvidas em tarefas verbais.

Tabela 6. Frequência de discrepâncias da amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB) quanto aos índices das Escalas WISC-IV e WAIS-III.

Síndrome da Deleção 22q11.2 (n=23)		
	Diferença Significativa	
	<i>n</i>	<i>Média (DP)</i>
WISC-IV		
ICV > IOP	9	19.4 (11.0)
ICV > IMO	8	24.2 (13.4)
ICV > IVP	7	30.3 (15.1)
IOP > ICV	2	14.0 (0)
IOP > IMO	1	24.0 (0)
IOP > IVP	5	24.2 (8.4)
IMO > ICV	1	15.0 (0)
IMO > IOP	3	21.3 (3.1)
IMO > IVP	8	20.1 (6.4)
IVP > ICV	3	22.3 (12.9)
IVP > IOP	4	22.8 (9.6)
IVP > IMO	5	26.4 (13.9)

Legenda: ICV=Índice de Compreensão Verbal; IOP=Índice de Organização Perceptual; IVP=Índice de Velocidade de Processamento; IMO=Índice de Memória Operacional; SNL=Sequência de Números e letras; DG=Dígitos; CD=Código; PS=Procurar Símbolos; SM=Semelhanças e CN=Conceitos Figurativos; DP= desvio padrão.

No que concerne as habilidades adaptativas em seus aspectos práticos, sociais e da vida diária, como avaliadas pela escala Vineland II e respondida pelos responsáveis legais dos participantes (ver tabela 7), as médias indicaram comportamento adaptativo geral na faixa limítrofe, o mesmo para os subdomínios de autonomia e socialização. Destacam-se os resultados mais baixos para o subdomínio comunicação, com média na faixa de deficiência. Na avaliação individual, observa-se que os dois participantes que não conseguiram

responder a bateria de inteligência apresentaram os piores índices em toda escala.

Tabela 7. Resultados das habilidades adaptativas da amostra de participantes com SD22q11.2 de acordo com a Escala de Comportamentos Adaptativos Vineland II.

Síndrome da Deleção 22q11.2 (n=25)				
Vineland-II	<i>Min/Max</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Classificação</i>
Comunicação	21/103	67.8±18.3	64.0	Deficitário
Autonomia	38/125	74.0±21.1	68.0	Limítrofe
Socialização	42/136	77.1±22.7	69.0	Limítrofe
Comp. Adaptativo Geral	36/126	72.6±19.7	67.0	Limítrofe

Legenda: Resultados em escore padrão (<70 deficitário; 70-79 limítrofe; 80-89 médio inferior; 90-109 médio; 110-119 médio superior; 120-129 superior; >130 muito superior); Min= mínimo; Max= máximo; DP= desvio padrão; Comp. Adaptativo Geral= Comportamento Adaptativo Geral.

Quanto aos resultados das funções neuropsicológicas da amostra (ver tabela 8), um participante que respondeu ao teste de desempenho intelectual, apresentou dificuldades no protocolo neuropsicológico, em razão de problemas atencionais e comportamentais importantes. Outros três participantes completaram parcialmente o protocolo devido à logística de retorno às sessões avaliação.

No que se refere à análise das médias das funções neurocognitivas isoladamente, os desempenhos da amostra na prova de atenção sustentada revelaram um tempo médio de reação dentro dos parâmetros normativos da idade, assim como adequada e adaptação do padrão de resposta conforme

mudanças de velocidade dos estímulos, indicando boa vigilância. Por outro lado, os resultados apontam dificuldades significativas em sustentar a atenção por um período maior de tempo, observadas na lentidão atípica nos tempos de reação por blocos e no aumento nos erros por Comissões; como também, em resistir a fontes de distrações e controlar respostas automáticas (valores >55 escore T).

Nas provas que avaliam funcionamento da memória verbal, os resultados apontaram um desempenho médio em todas os índices avaliados. Também foi observado uma curva de aprendizagem ascendente, indicando o benefício da repetição para uma melhor evocação.

Em contrapartida, os resultados mais baixos foram encontrados nas tarefas que avaliaram memória de curto prazo visual, habilidades visoconstrutivas (figura complexa de Rey- cópia e memória) e no funcionamento executivo, em termos de inibição e flexibilidade cognitiva, indicando serem estas as áreas cognitivas de maior fragilidade na amostra investigada.

Tabela 8. Dados descritivos do funcionamento neurocognitivo na amostra de participantes com SD22q11.2 típica (3MB).

Síndrome da Deleção 22q11.2			
	<i>Min-Máx</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>
Atenção (CPT-3) (n=20)			
Omissões	41/90	60.0±13.3	56.0
Comissões	36/84	58.4±12.4	58.0
Tempo de Reação	32/83	53.5±13.0	53.5
Perseveração	45/90	65.3±16.4	64.0
Tempo de Reação por Blocos	40/76	56.6±10.9	57.0
Tempo de Reação por Blocos ISI	25/68	46.1±12.1	46.0
Visoconstrução (F. de Rey) (n=20)			
Cópia	20/78	28.8±14.6	20.0
Memória (F. de Rey) (n=20)			
Memória de curto prazo visual	20/58	34.7±14.6	31.5
Memória (RAVLT) (n=21)			
Memória de curto prazo verbal	20/68	42.8±14.7	43.0
Memória de longo prazo verbal (30min)	20/63	44.7±13.2	48.0
Curva de aprendizagem	20/62	47.8±2.1	50.0
Memória de reconhecimento	42/58	41.3±4.4	50.0
Função Executiva (FDT) (n=19)			
Inibição	20/66	35.2±16.1	31.0
Flexibilidade	20/61	36.7±15.6	36.0

Legenda: Resultados em escore T (<28 deficitário; 34-36 limítrofe; 37-42 médio inferior; 43-56 médio; 57-63 médio superior; 64-69 superior; >70 muito superior.); Min= mínimo; Max= máximo; DP= desvio Padrão; CPT= Contínuos Performance Test; F. de Rey= Figura de Rey; RAVLT= Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey; FDT= Five Digit Test.

Já na descrição da amostra dos cinco pacientes com SD22q11.2 atípica (<3MB) (ver tabela 9), verifica-se uma variabilidade quanto às idades dos participantes, de treze a sessenta e cinco anos, e predominância do sexo

feminino. Quanto a idade de verificação da deleção por exame molecular, todos receberam sua confirmação durante o andamento deste estudo.

Em respeito aos achados clínicos, não foram relatados problemas gestacionais ou de parto. O participante P1, por residir em família adotiva, não possuía estas informações, já os participantes P3 e P5, por serem adultos e independentes, desconheciam estes fatos.

Quanto às informações clínicas dos primeiros anos de vida, segundo relatos do cuidador, o participante P1 necessitou de sonda nasogástrica, apresentou pneumonias e convulsões. Além disso, evoluiu com atraso na linguagem e, por ocasião da avaliação, estava em uso de metilfenidato, clonazepan e fluoxetina.

Sobre os aspectos educacionais da amostra, o participante P1 frequentava o ensino fundamental em escola pública regular e apresentava dificuldades escolares e o P3 cursava o primeiro ano do ensino superior em turismo durante essa pesquisa.

Na amostra de deleção atípica, fez parte um caso familiar de deleção atípica no tamanho de 500KB, envolvendo o avô materno (P5), mãe (P4) e filho de 14 anos (P2). O participante P2 (filho) tem história de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e prejuízos importantes na linguagem emissiva e compreensiva. Por ocasião da avaliação, apresentava problemas clínicos como obesidade, fazia uso de cloridrato de ziprasidona e zolpidem, frequentava somente escola especial e não fora alfabetizado. Já o participante P4 (mãe), relatou tratamento para depressão e uso de bromidrato de citaloplam e clonazepam. Concluiu o ensino superior em Psicologia, porém não exercia a

profissão. O participante P5 (avô materno) cursou até o ensino médio e queixava-se de dificuldades para dormir.

Tabela 9. Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB).

Paciente	P1	P2	P3	P4	P5
Aspectos Sociodemográficos					
Idade (em anos)	13	14	22	43	65
Escolaridade (em anos)	8	-	12	12	11
Sexo	F	F	F	F	M
Tipo da escola	pública	particular	particular	particular	pública
Alfabetizado	sim	não	sim	sim	Sim
Apoio especializado	não	sim	não	não	não
Classificação social da família	B	B	B	B	B
Aspectos Clínicos					
Problemas gestacionais	SF	-	SF	-	SF
Problemas neonatais	+	+	SF	-	SF
Problemas clínicos (primeiros anos de vida)	+	+	SF	-	-
ADNPM	+	+	SF	-	-
Cardiopatia	+	-	-	-	-
Uso de psicotrópicos	+	+	-	+	-
Informações Genéticas					
Deleção	1.5MB	500KB	1.5MB	500KB	500KB
Herdada	N	S	N	S	S

Legenda: F=feminino, M=masculino; SF=sem informação; +=presença; -=ausência; N=não; S=sim.

Em relação ao perfil intelectual dos participantes, o QI total do grupo variou da faixa média a deficitária (ver tabela 10).

No caso da deleção familiar, o participante P2 (filho) não conseguiu executar o protocolo de avaliação de desempenho intelectual em virtude de importantes prejuízos cognitivos. Os participantes P4 (mãe) e P5 (avô materno), apresentaram um desempenho intelectual na faixa média e média superior, respectivamente. Foram observadas também discrepâncias significantes, apresentado melhores resultados nas tarefas verbais em comparação às não-verbais nestes dois casos.

Quanto a avaliação das habilidades adaptativas, somente o responsável do participante P1 concluiu a escala. Os resultados analisados indicam um comportamento adaptativo geral na faixa deficiente, assim como nos seus subdomínios comunicação, autonomia e socialização.

Tabela 10. Dados descritivos do desempenho intelectual na amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB) submetidos à avaliação, de acordo com as escalas WISC-IV e WAIS-III.

Paciente	P1	P2	P3	P4	P5
Deleção	1.5MB	500KB	1.5MB	500KB	500KB
QIT	65	NE	83	103	116
WISC-IV					
ICV	74	NE	NA	NA	NA
IOP	77	NE	NA	NA	NA
IMO	65	NE	NA	NA	NA
IVP	71	NE	NA	NA	NA
WAIS-III					
QIV	NA	NE	86	97	111
QIE	NA	NE	82	110	121

Legenda: Resultados em escore padrão (<70 deficitário; 70-79 limítrofe; 80-89 médio inferior; 90-109 médio; 110-119 médio superior; 120-129 superior; >130 muito superior); QI= Quociente de Inteligência; ICV=Índice de Compreensão Verbal; IOP=Índice de Organização de Processamento; IMO=Índice de Memória Operacional; IVP=Índice de Velocidade de Processamento; QIV= Quociente de Inteligência Verbal; QIE= Quociente de Inteligência de Execução

Na análise dos aspectos comportamentais dos participantes (ver tabela 6), em escala respondida pelos responsáveis, o participante P1 apresentou problemas comportamentais a nível clínico em diversos índices avaliados. O participante P2 apresentou problemas na organização do pensamento a nível clínico e oscilações nos demais índices avaliados.

No que diz respeito à análise do funcionamento neurocognitivo da amostra, o participante P3 não completou o processo de avaliação devido as dificuldades logísticas durante o estudo. O participante P1 apresentou boas habilidades de memória verbal, porém, demonstrou indícios clínicos de

desatenção e controle de respostas automáticas (impulsividade), como também, fragilidades cognitivas importantes de memória visual, habilidades visuoconstrutivas e flexibilidade cognitiva.

Na descrição dos participantes com deleção atípica familiar, o participante P2 (filho) não conseguiu executar o protocolo de avaliação em decorrência de importantes prejuízos cognitivos. Na prova de atenção sustentada, os participantes P4 (mãe) e P5 (avô materno) apresentaram oscilações no tempo de reação da tarefa e dificuldades cognitivas em habilidades visuoconstrutivas. Por outro lado, observa-se melhores resultados em memória verbal.

Tabela 11. Dados descritivos do funcionamento neurocognitivo na amostra de participantes com SD22q11.2 atípica (<3MB).

Pacientes	P1	P2	P3	P4	P5
Deleção	1.5MB	500KB	1.5MB	500KB	500KB
CBCL (6/18)					
Ansiedade	65	55	NA	NA	NA
Isolamento/Comportamento Depressivo	75	63	NA	NA	NA
Queixas Somáticas	70	32	NA	NA	NA
Problemas Sociais	88	66	NA	NA	NA
Problemas na Organização do Pensamento	78	74	NA	NA	NA
Problemas Atencionais	86	56	NA	NA	NA
Violação de Regras	71	62	NA	NA	NA
Comportamento Agressivo	66	66	NA	NA	NA
CPT-3					
Omissões	62	NE	NA	50	55
Comissões	55	NE	NA	56	45
Tempo de Reação	65	NE	NA	32	50
Perseveração	66	NE	NA	46	53
Tempo de Reação por Blocos	49	NE	NA	48	59
Tempo de Reação por Blocos ISI	59	NE	NA	49	74
Visoconstrução (F. de Rey)					
Cópia	22	NE	NA	20	33
Memória (F. de Rey)					
Memória de curto prazo visual	31	NE	NA	33	53
Memória (RAVLT)					
Memória de curto prazo verbal	41	NE	NA	66	41
Memória de longo prazo verbal (30min)	40	NE	NA	55	55
Curva de aprendizagem	49	NE	NA	64	62
Memória de reconhecimento	55	NE	NA	60	47
Função Executiva (FDT)					
Inibição	61	NE	NA	NA	NA
Flexibilidade	20	NE	NA	NA	NA

Legenda: CBCL= Child Behavior Checklist (<65=normal; 65/70 limítrofe; >70=clínico); Resultados em escore T (<28 deficitário; 34-36 limítrofe; 37-42 médio inferior; 43-56 médio; 57-63 médio superior; 64-69 superior; >70 muito superior.); CPT= Continuous Performance Test; F. de Rey= Figura de Rey; RAVLT= Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey; FDT= Five Digit Test.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou o perfil neurocognitivo de uma amostra de indivíduos brasileiros com diagnóstico de SD22q11.2, considerando variáveis sociodemográficas, clínicas e cognitivas.

Consistente com estudos anteriores (Angkustsiri et al., 2014; Niarchou et al., 2014; De Smedt et al., 2007; Moss et al., 1999) o quociente de inteligência geral do grupo estudado se manteve na faixa limítrofe, ou seja, apresentou variação normal da inteligência ($QIT=72.3\pm15.1$).

Em análise individual, destaca-se a grande variabilidade no desempenho intelectual, com escores de QI total na faixa média, média inferior e limítrofe. Outros estudos também descrevem que o desempenho intelectual, em geral, varia entre a faixa limítrofe a funcionamento médio inferior, mais especificadamente, Quocientes de Inteligência (QI) entre 70 a 85 nas escalas Wechsler (Jacobson et al., 2010).

Dos 25 participantes, dois apresentaram prejuízos cognitivos importantes, e não conseguiram executar a bateria de testes que permitem investigar funcionamento intelectual e neuropsicológico. Estes dois pacientes evoluíram com intercorrências clínicas importantes, tais como, problemas gestacionais, neonatais e convulsões. Um destes casos, teve complicações pós correção cardíaca. Segundo a literatura, são pouquíssimos os casos mais graves de deficiência intelectual (QI total <35) descritos na SD22q11.2 (Niklasson et al., 2009). No entanto, a relação entre deficiência intelectual grave e SD22q11.2 pode estar correlacionada a insultos secundários, como, evento isquêmico

hipóxico durante uma cirurgia cardíaca ou uma malformação cerebral primária (polimicrogria) e ou convulsões neonatais em decorrência a hipocalcemia neonatal (Cheung et al., 2014; McDonald-McGinn, 2015; McDonald-McGinn et al., 2013).

Quando considerados individualmente os resultados dos da escala WISC-IV, observou-se que o Índice de Compreensão Verbal apresentou resultados mais altos em comparação aos outros índices. Portanto, nossos achados se associam a relatos prévios de existência de discrepâncias entre compreensão verbal e habilidades de raciocínio não-verbal favorecendo o domínio verbal em um número significativo de crianças e adolescentes com SD22q11.2 (Swillen & McDonald-McGinn 2015; Jacobson et al., 2010; De Smedt et al., 2007; Woodin et al., 2001).

Tal como já descrito em estudos anteriores (Sanders et al., 2017; Wong et al., 2014), os resultados obtidos indicam que os prejuízos em memória operacional constituem uma característica fenotípica em indivíduos com SD22q11.2. Assim como oscilações nos índices de organização perceptual (McDonald-McGinn, 2015;; Jacobson et al., 2010; Smedt et al., 2007) e velocidade de processamento (Kates et al., 2015; Van Aken et al., 2009; Vandeputte et al., 1999).

No que diz respeito à análise dos escores ponderados da escala WISC-IV, os subtestes com menores pontuações foram Cubos e Raciocínio Matricial. Estes estão associados ao índice de Organização Perceptual, Dígitos e Sequência de Números e Letras, são subtestes relativos ao índice de Memória Operacional e, por último, o subteste Código é referente ao índice de

velocidade de processamento. As funções cognitivas abrangidas nesses, portanto, parecem constituir áreas cognitivas de maior fragilidade na SD22q11.2. Novamente, déficits em memória operacional condizem com o perfil de crianças com a SD22q11.2, assim como no funcionamento executivo e atenção visual (Sanders et al., 2017; Campbell et al., 2010; Sobin et al., 2004). Também são encontrados na literatura relatos de alterações em habilidades visuoespaciais, incluindo baixa representação mental de informações espaciais e temporais (Campbell et al., 2010; Simon et al., 2008).

A análise das discrepâncias entre os índices de Compreensão Verbal e Organização Perceptual (ICV<IOP) revelou dificuldades mais significativas nas tarefas não-verbais em comparação às tarefas que demandam habilidades verbais. No estudo de De Smedt e colaboradores (2007), 75 das 103 crianças avaliadas com SD22q11.2 apresentaram QI verbal (QIV) mais elevado do que o QI execução (QIE). Esta aparente característica do fenótipo cognitivo da SD22q11.2 de discrepâncias entre habilidades verbais e não verbais também foi encontrada em outros estudos com testes neuropsicológicos. Estes testes revelaram melhor desempenho em testes de memória verbal do que visuoespacial, e melhor desempenho em leitura do que em matemática (Wong et al., 2014; Furniss et al., 2011; Niklasson et al., 2009; De Smedt et al., 2007). Discrepância significativa entre QIV e QIE também são observadas em outras condições clínicas, como na Síndrome de Williams, causada por uma microdeleção envolvendo o cromossomo 7, que se apresenta, dentre outros achados, com deficiência intelectual (Zarchi et al., 2014).

Diferentemente da escala WISC-IV, na escala WAIS-III, que mediu o desempenho cognitivo na amostra de adultos com SD22q11.2, ambos os índices avaliados (QI verbal e QI execução) foram classificados na faixa limítrofe. Destacam-se resultados inferiores à média nos subtestes Vocabulário (4) e Informação (4), referente ao índice de QI verbal. Tais achados possivelmente corroboram com os estudos longitudinais (Tang & Gur, 2017; Vorstman et al., 2015) que descrevem a existência de um declínio cognitivo com o aumento da idade, particularmente no domínio do QI verbal (QIV).

No que concerne a avaliação das habilidades adaptativas, tanto os comportamentos adaptativos gerais quanto nos domínios de comunicação, autonomia e socialização, o resultado médio do grupo de deleção típica avaliado foi limítrofe. Prejuízos adaptativos em adolescentes e crianças com SD22q11.2 também foram identificados em estudos anteriores (Schneider et al., 2014a; Dewulf et al., 2013; Fabbro et al., 2012). Em uma análise individual, os casos que tiveram os menores índices na escala de comportamento adaptativo, também apresentaram prejuízos importantes na compreensão das tarefas de inteligência, isto é, observa-se um perfil de desempenho compatível com um quadro de deficiência intelectual global. Para alguns autores, índices mais baixos de comportamento adaptativo em indivíduos com SD22q11.2 estão atrelados tanto a baixos desempenhos de inteligência, quanto a idades mais elevadas e à existência de sintomas psiquiátricos (Fabbro et al., 2012).

Muitos estudos descrevem problemas de atenção e sintomas típicos de TDAH em indivíduos com SD22q11.2.(Radoeva, 2017; Hidding et al., 2015; Niklasson & Gillberg, 2010; Niklasson et al., 2009). Corroborando com esses

estudos, os resultados na prova de atenção sustentada sugeriram dificuldades significativas em sustentar a atenção por um período maior de tempo, resistir a fontes de distrações e controlar respostas automáticas. Em um estudo longitudinal usando a mesma tarefa de avaliação, os resultados das crianças com SD22q11.2 foram mais baixos quando comparados aos dos controles (Hooper et al., 2013).

Nas tarefas que investigam memória, o grupo apresentou um resultado médio na tarefa de memória verbal e aprendizagem verbal. Estes resultados coincidem com estudos que utilizaram a mesma tarefa (Chow et al., 2006) ou tarefas similares que avaliam a mesma função (Kates et al. 2015; Wong et al. 2014). Todavia foram observados prejuízos importantes na prova de memória visual, associada à reprodução da figura complexa de Rey. Em estudos que avaliaram sistemas de memória em pacientes com SD22q11.2, os resultados apontam escores reduzidos em testes especialmente de memória visual de longo prazo (Campbell et al., 2010), e discrepâncias significativas entre os de habilidades de memória visuoespacial e memória verbal, indicando um comprometimento diferencial na memória visuoespacial (Lajiness-O'Neill et al. 2005; Bearden et al. 2001).

Os índices de maior prejuízo no grupo foram obtidos nas provas de habilidades visoconstrutivas e de funcionamento executivo, mais particularmente inibição (comportamento inibitório) e flexibilidade cognitiva, indicando serem estas as áreas cognitivas de maior fragilidade na amostra. Estes achados também coincidem com outros estudos que avaliaram

capacidade visuoespaciais, inibição e flexibilidade cognitiva em pacientes com SD22q11.2 (Vicari et al., 2012; Campbell et al., 2010;).

Quanto as características neurocognitivas dos participantes atípicos (<3MB), a heterogeneidade no desempenho intelectual foi semelhante ao grupo típico, com QI total variando da faixa média a deficiência. O mesmo foi observado nas análises neuropsicológicas individuais, apresentado maiores resultados na prova de memória verbal, oscilações nas tarefas de atenção e prejuízos significativos em habilidades visuoespaciais e no funcionamento executivo. A descrição das características fenotípicas e pacientes com Sd22q11.2 de deleção atípica são em grande parte relatos de casos clínicos (Shi & L Wang, 2018; McDonald-McGinn et al., 2013). Para McDonald-McGinn (2015), as deleções menores são frequentemente familiares e, grande parte das características fenotípicas são semelhantes aos pacientes com deleção típica, porém sua expressão é mais branda.

Em suma, os resultados globais indicam, portanto, que o perfil intelectual em crianças e adolescentes com SD22q11.2 está associado, em especial, a fragilidades significativas em medidas de inteligência fluida (como Raciocínio Matricial), capacidade de organização e processamento visuoespacial não-verbal, resoluções de problemas não-verbais, atenção, codificação e processamento auditivo, memória operacional (memorização de curto prazo verbal e manipulação mental de informações) e capacidade de associar números a símbolos. Por outro lado, os melhores resultados da nossa amostra foram observados nos subtestes que avaliam raciocínio verbal, formação de

conceitos e capacidade de associação, indicando tratar-se de habilidades de maior potencialidade.

De modo oposto, no perfil intelectual de adultos ressaltam-se menores resultados nos índices que mediram raciocínio verbal, como competências linguísticas, conhecimentos lexicais e facilidade na elaboração do discurso; como também, formação de conceitos e capacidade de associação, sendo estas áreas intelectuais de maior fragilidade.

Na avaliação neuropsicológica, as habilidades de memória verbal e aprendizagem verbal destacam-se como áreas de maior potencialidade cognitiva em indivíduos com SD22q11.2. Em contrapartida, as habilidades de atenção, memória visual, habilidades visuoespaciais e o funcionamento executivo constituem-se como áreas de maior fragilidade cognitiva.

Embora o objetivo principal deste estudo tenha sido investigar e descrever o fenótipo comportamental, com ênfase nos aspectos neurocognitivos, em uma amostra de indivíduos com Síndrome de Deleção do 22q11.2 (SD22q11.2), o número amostral pequeno e a ausência de uma avaliação psiquiátrica podem ser considerados limitações neste trabalho. Sendo assim, para melhor compressão dos resultados apurados, seria necessária uma ampliação da amostra clínica e uma comparação que contasse com um controle equiparado por idade, sexo e, quando possível, e quocientes de inteligência verbal (QIV). Adicionalmente, a distribuição da amostra não foi equiparada por faixa etária, uma vez que se trata de amostra por conveniência.

6. CONCLUSÃO

Considerando-se que se trata de uma síndrome com grande variabilidade fenotípica, a diversidade nos aspectos cognitivos e comportamentais foi encontrada tanto nos pacientes típicos quanto atípicos, e inclusive nos casos de deleção familiar. Consequentemente, o estabelecimento de um padrão homogêneo de características fenotípicas torna-se pouco efetivo.

No entanto, os resultados do presente estudo corroboram com achados prévios da literatura, identificando um perfil intelectual com melhor desempenho no domínio verbal em comparação ao não-verbal. O mesmo ocorre, na descrição de prejuízos importantes nas habilidades de atenção, memória visual, habilidades visuoespaciais e funcionamento executivo.

A identificação de habilidades cognitivas de maior potencialidade ou fragilidade podem contribuir substancialmente para o direcionamento de propostas de intervenção mais específicas.

Outro fator de indispensável importância são as variáveis ambientais. Os participantes com maiores resultados na bateria neurocognitiva tinham maior acesso à cultura e escolas com melhor estrutura; como também, estimulação das fragilidades de linguagem, comportamentais ou de aprendizagem antes mesmo do diagnóstico molecular.

Desta forma, esses indicadores devem ser particularmente levados em conta na caracterização do fenótipo cognitivo e comportamental da síndrome. São necessários, entretanto, estudos com amostras mais amplas, para melhor compreensão desses achados.

Estudos nesta perspectiva podem contribuir para uma melhor compreensão da relação genótipo/fenótipo, bem como, gerar informações de grande interesse diagnóstico e de pesquisa no que concerne estudos sobre as bases genéticas do comportamento.

Descrições das habilidades preservadas e de déficits podem promover políticas públicas específicas às fragilidades das pessoas com esse diagnóstico.

Anexo 1: Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes com SD22q11.2 (típicos 3MB e atípicos<3MB).

	Sigla	Idade	Freq. Escola	Tipo escola	Alfabetizado	Apoio Esp.	ABEP	Sexo	Filho Bio.	Prob. Gest.	Prob. Neo.	Prob. Clin.	ADNPM	Cardio.	Psicotr	Del.	Herd.	Idade Diag.
1	VOC	7	sim	pública	sim	sim	3	M	sim	-	+	+	+	+	-	3MB	não	1
2	IDT	7	sim	particular	sim	sim	2	M	não	S.F.	+	+	+	+	-	3MB	S.F.	4
3	SPO	9	sim	particular	sim	não	2	F	sim	-	-	-	+	S.F.	-	3MB	não	9
4	LMCN	10	sim	pública	sim	não	2	F	sim	-	-	-	-	-	-	3MB	não	6
5	DCS	10	sim	especial	não	sim	4	M	sim	+	+	+	+	+	-	3MB	não	S.F.
6	JAT	11	sim	especial	não	sim	4	M	não	-	+	+	+	S.F.	S.F.	3MB	sim	S.F.
7	SRNF	11	sim	particular	sim	sim	2	M	sim	-	+	+	-	+	-	3MB	não	11
8	SSS	11	sim	pública	não	não	4	F	sim	+	+	-	+	+	-	3MB	não	11
9	MOS	12	sim	particular	sim	sim	1	M	sim	-	-	+	+	+	-	3MB	não	12
10	JB	12	sim	particular	sim	não	1	M	sim	+	+	+	+	+	-	3MB	não	1
11	GSR	12	sim	particular	sim	não	2	M	sim	-	-	+	-	+	-	3MB	não	10
12	VODC	13	sim	pública	sim	não	2	F	não	S.F.	S.F.	+	+	-	+	1.5MB	S.F.	13
13	FSLO	13	sim	pública	sim	não	3	M	sim	-	-	+	+	+	+	3MB	não	12
14	LONS	13	sim	pública	sim	não	3	F	sim	-	+	+	+	+	+	3MB	não	4
15	MLQ	13	sim	pública	sim	não	3	M	sim	-	+	+	-	+	-	3MB	não	5
16	IRC	13	sim	pública	sim	não	2	F	sim	+	-	+	+	-	-	3MB	não	14
17	ASI	14	sim	especial	não	sim	3	M	não	+	+	+	S.F.	+	-	3MB	sim	14
18	ALDFD	14	sim	particular	sim	sim	1	F	sim	-	-	-	-	+	-	3MB	não	10
19	BMG	14	sim	especial	não	sim	2	F	sim	-	+	+	+	S.F.	+	1.5MB	sim	14
20	AAS	14	não	pública	sim	N.A.	3	M	sim	-	+	+	+	+	-	3MB	não	1
21	JDMT	15	sim	pública	sim	sim	4	M	não	-	-	-	+	-	-	3MB	sim	15
22	MMCC	15	sim	pública	sim	não	3	M	sim	-	-	+	+	-	-	3MB	não	10
23	TGFR	15	sim	pública	sim	não	3	F	sim	-	-	+	+	+	-	3MB	não	7
24	RPA	15	sim	particular	sim	sim	1	F	sim	-	-	+	-	+	+	3MB	não	1
25	KOM	17	sim	pública	não	não	4	F	sim	-	+	+	+	+	+	3MB	não	16
26	AMMC	22	N.A.	pública	sim	N.A.	3	M	sim	+	+	+	+	+	-	3MB	não	21
27	VAO	22	sim	particular	sim	N.A.	N.E.	F	sim	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	500KB	S.F.	22
28	ASO	32	N.A.	pública	sim	N.A.	3	M	sim	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	-	-	3MB	não	32
29	PM	43	N.A.	particular	sim	N.A.	2	F	sim	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	+	500KB	sim	43
30	EM	65	N.A.	pública	sim	N.A.	2	M	sim	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	S.F.	500KB	S.F.	65

Legenda: Freq. Escola= Frequente Escola; Apoio Esp.=Apoio Especializado; Prob. Gest.=Problemas Gestacionais; Prob. Neo.=problemas Neonatais; Prob. Clin.=Problemas Clínicos; Cardio.=Cardiopatas; Psicotr.= uso de Psicotrópicos; Del.=Deleção; Herd.=Deleção herdada; Idade Diag.=Idade ao diagnóstico; F=feminino; M=masculino; +=presença; -=ausência; N.A.=não se aplica; N.E.=não executou; S.F.=sem informação.

Anexo 2: Dados descritivos do perfil comportamental, habilidades adaptativas e desempenho intelectual dos participantes com SD22q11.2 (tipicos 3MB e atípicos <3MB).

	Sigla	CBCL Ans.	CBCL Iso.	CBCL Q.S.	CBCL P.S.	CBCL P.O.P.	CBCL Vo.	CBCL Aten.	CBCL Agre.	Vine. Comu.	Vine. Auto.	Vine. Soc.	Vine. Total	QIT	WISC ICV	WISC IOP	WISC IMO	WISC IVP	WAIS QIV	WAIS QIE
1	VCC	62	50	57	60	84	75	57	72	77	76	89	79	80	74	83	71	111	N.A.	N.A.
2	IDT	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	75	74	83	76	80	93	86	77	77	N.A.	N.A.
3	SPO	76	73	72	70	62	87	83	51	59	58	66	61	67	82	67	65	83	N.A.	N.A.
4	LMCN	57	56	50	54	66	66	63	57	103	125	136	126	77	78	79	95	47	N.A.	N.A.
5	DCS	76	88	76	69	64	66	51	65	56	58	62	58	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.A.	N.A.	N.A.
6	JAT	57	58	57	67	50	69	63	64	36	38	42	36	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.A.	N.A.	N.A.
7	SRNF	57	66	64	80	67	69	70	76	69	68	59	64	87	95	79	103	89	N.A.	N.A.
8	SSS	60	64	61	59	54	70	63	70	61	65	57	78	42	49	45	45	45	N.A.	N.A.
9	MOS	83	100	78	79	70	69	63	69	62	63	68	63	66	103	69	52	55	N.A.	N.A.
10	IBJ	66	57	54	63	63	69	52	55	86	112	97	98	104	119	104	106	74	N.A.	N.A.
11	GSR	60	82	58	61	53	55	52	55	103	108	103	105	102	103	104	109	92	N.A.	N.A.
12	VDCR	65	75	70	88	78	86	71	66	50	52	42	48	65	74	77	65	71	N.A.	N.A.
13	FSLO	52	51	50	54	50	52	50	50	77	63	68	67	67	74	67	71	86	N.A.	N.A.
14	LCNS	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	62	62	76	65	78	104	77	80	61	N.A.	N.A.
15	MLQ	65	53	58	67	66	62	51	51	82	83	91	83	61	65	65	65	77	N.A.	N.A.
16	IRC	78	96	59	75	74	87	65	75	64	69	57	62	69	84	73	49	92	N.A.	N.A.
17	ASI	54	75	50	54	59	53	51	54	63	66	82	68	50	55	69	45	45	N.A.	N.A.
18	ALFDF	68	66	68	61	60	68	62	63	63	95	134	97	63	86	63	62	64	N.A.	N.A.
19	BMS	55	63	62	66	74	56	62	62	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.A.	N.A.	N.A.
20	AAS	65	86	70	63	51	57	50	51	69	62	68	65	60	70	59	77	61	N.A.	N.A.
21	JDMT	54	93	61	79	55	71	66	61	59	61	68	61	71	76	90	83	55	N.A.	N.A.
22	MMCC	54	75	58	66	51	62	62	50	89	111	91	96	78	82	75	97	80	N.A.	N.A.
23	TGFR	72	69	82	68	67	61	50	54	64	81	73	71	53	55	61	52	68	N.A.	N.A.
24	RPA	82	66	78	70	70	68	54	58	85	74	74	75	93	104	92	91	89	N.A.	N.A.
25	KOM	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	59	58	63	59	75	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	75	77
26	AMMC	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	51	68	52	56	69	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	68	72
27	VAO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	83	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	86	82
28	ASO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	21	52	69	47	71	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	71	75
29	PM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	103	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	97	110
30	EM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	116	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	111	121

Legenda: CBCL= Child Behavior Checklist; Ans.=Ansiedade; Iso.=Isolamento; Q.S.=Queixas Somáticas; P.S.=Problemas Sociais; P.O.P.=Problemas na Organização do Pensamento; Vo.=Violação de Regras; Agre.=Agressividade; Vine.=VineLand; Comu.=Comunicação; Auto.=Autonomia; Soc.=Socialização; QIT=Quociente de Inteligência Total; WISC= Escala Wechsler de Inteligência para crianças; ICV=Índice de Compreensão Verbal; IOP=Índice de Organização Perceptual; IMO=Índice de memória Operacional; IVP=Índice de Velocidade de Processamento; WAIS=Escala Wechsler de Inteligência para adultos; QIV=Quociente de Inteligência Verbal; QIE=Quociente de Inteligência de Execução; N.A.=não se aplica; N.E.=não executou.

Anexo 3: Dados descritivos das funções neuropsicológicas dos participantes com SD22q11.2 (típicos 3MB e atípicos <3MB).

	Sigla	Aten. Om.	Aten. Com.	Aten. HRT	Aten. Per.	Aten. HRT.B	Aten. HRT.I	Mem. Vis.	Mem. Ver.	Mem. Tard.	Mem. Rec.	Mem. C.A.	Hab. Viso.	F.E. Ini.	F.E. Flex.
1	VCC	68	54	83	58	54	67	23	57	40	50	53	78	49	39
2	IDT	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
3	SPO	57	69	63	90	52	47	33	58	50	52	51	20	31	41
4	LMCN	56	61	40	66	64	61	27	53	62	55	57	42	50	56
5	DCS	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
6	JAT	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
7	SRNF	54	43	62	67	61	52	38	51	50	888	61	35	41	36
8	SSS	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
9	MOS	90	55	66	73	59	41	47	37	42	50	53	30	44	24
10	JBU	54	47	61	54	70	37	55	48	60	50	62	32	46	47
11	GSR	51	68	34	84	64	68	38	63	53	53	60	25	59	59
12	VCDC	62	55	65	66	49	59	31	41	40	55	49	22	61	20
13	FSLO	41	36	41	45	41	52	53	43	58	55	42	38	50	49
14	LCNS	53	53	51	62	48	30	30	56	38	50	54	20	20	20
15	MLQ	90	55	66	73	59	41	20	20	20	53	20	20	20	20
16	IRC	51	73	46	52	41	44	25	41	50	55	31	20	42	59
17	ASI	57	63	47	51	55	55	27	32	38	47	48	20	20	20
18	ALPDF	63	63	48	90	65	61	38	51	45	50	59	20	20	20
19	BMG	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
20	AAS	51	67	36	66	48	49	20	32	63	N.E.	20	20	20	32
21	JDMT	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	28	26	30	58	41	20	N.E.	N.E.
22	MMCC	56	41	60	54	40	25	N.E.	53	48	55	47	888	66	61
23	TGFR	65	70	47	90	73	42	35	38	50	48	50	20	20	26
24	RPA	47	43	53	50	48	31	58	68	53	58	58	45	31	49
25	KOM	75	55	59	90	76	40	28	20	20	50	41	20	20	20
26	AMMC	73	68	69	45	66	36	30	31	48	42	49	30	N.E.	N.E.
27	VAO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
28	ASO	49	84	37	45	47	42	40	20	20	43	45	20	20	20
29	PM	50	56	32	46	48	49	33	66	55	60	64	20	N.E.	N.E.
30	EM	55	45	50	53	59	74	56	41	55	47	62	33	N.E.	N.E.

Legenda: Aten.=Atenção; Om.=Omissão; Com.=Comissão; HRT= Hit Reaction Time; HRT.B=HRT Block Change; HRT.I=HRT Inter-Stimulus Interval; Mem.=Memória; Vis=Visual; Tard.=Tardia 30min; Rec.=Reconhecimento; C.A.=Curva de Aprendizagem; Hab. Viso.=Habilidade Visuoespacial; F.E.= Função executiva; Ini.=Inibição; Flex.=Flexibilidade; N.A.=não se aplica; N.E.=não executou; S.F.=sem informação.

Anexo 04. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os responsáveis legais.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO CIDADE CEP: TELEFONE: DDD ().

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD ()

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”**

PESQUISADORA: **Dra. Chong Ae Kim**

CARGO/FUNÇÃO: **Chefe da unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **40054**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: **02 anos**

Seu filho(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome de deleção 22q11.2”.

Este estudo tem como objetivo verificar como está o processo de conhecimento e aprendizagem em seu filho(a).

Para isso, serão realizadas com os pais ou responsáveis, perguntas sobre o desenvolvimento de seu filho(a). Também serão realizados testes psicológicos com seu filho(a) com o objetivo de analisar seu processo de conhecimento e aprendizagem como memória, atenção, linguagem. Seu filho(a) irá participar de jogos de montar com peças manuais e jogos de perguntas no computador, irá desenhar e responder oralmente às atividades e perguntas referentes ao seu processo de aprendizagem, todas as atividades não irão oferecer riscos físicos ou psicológicos. O tempo de realização das entrevistas e da aplicação dos testes serão de aproximadamente 02 atendimentos de 2 horas cada, se estendendo ou não, em respeito às limitações e dificuldades apresentadas pelo seu filho(a). Para a aplicação dos

testes psicológicos não será realizado nenhum procedimento invasivo que gere desconforto ou medicamentoso.

Este estudo trará como benefício à possibilidade de conhecimento dos processos de aprendizagem de pessoas com a síndrome de deleção 22q11.2. O conhecimento destes processos possibilitará um acompanhamento mais adequado em ambientes escolares e outros, resultando uma melhora na qualidade de vida de pacientes com a síndrome.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Chong Ae Kim, que pode ser encontrado na unidade de genética do Instituto da Criança, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 647, telefone 3069-8671.

Se você tiver alguma consideração a fazer ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”.

Eu discuti com o Dra Chong Ae Kim, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de

esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante da pesquisa

/ representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo 05. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes maiores de idade.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO CIDADE CEP: TELEFONE: DDD ().

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD ()

DADOS SOBRE A PESQUISA

4. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”**

PESQUISADORA: **Dra. Chong Ae Kim**

CARGO/FUNÇÃO: **Chefe da unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **40054**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR ☐

6. DURAÇÃO DA PESQUISA: **02 anos**

Você esta sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome de deleção 22q11.2”. Este estudo irá verificar como crianças e adolescentes de variadas idades aprendem coisas novas. Para isso precisamos que as crianças e adolescentes respondam participando do estudo. Estamos fazendo essa pesquisa também com outras crianças e adolescentes da sua idade e na mesma série que você estuda.

Para participar deste estudo, seus pais ou os responsáveis por você, deverão autorizar e assinar um documento declarando que aceitam a sua participação. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou os responsáveis por você, e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Se você quiser participar da pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar.

Durante o estudo iremos fazer algumas perguntas para seus pais ou responsáveis. E você irá participar de jogos de montar com peças manuais e jogos de perguntas no computador, irá desenhar e responder oralmente às

atividades sobre o que você já aprendeu. O tempo de realização das entrevistas e da aplicação dos testes será de 02 atendimentos de 2 horas cada, se e se você cansar nós paramos. Essas atividades não doem, não causam desconforto e você não terá que tomar nenhum remédio. Eles também não são perigosos e não causam medo.

Depois que a pesquisa acabar, o que você e todas as outras crianças e adolescentes responderam serão apresentados em livros e revistas para que muitos professores e pesquisadores que estudam como as pessoas pensam e aprendem leiam e entendam melhor esse assunto. Só apresentaremos o que você respondeu, seu nome, endereço e telefone ficaram em segredo.

Você poderá tirar suas dúvidas sobre qualquer coisa do estudo em qualquer momento, com os profissionais responsáveis. O principal responsável é a Médica Dra Chong Ae Kim, que pode ser encontrada na unidade de genética do Instituto da Criança, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 647, ou pelo telefone 3069-8671.

Se tiver dúvida ou alguma ideia para a pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Seus pais ou os responsáveis por você poderão interromper, ou seja, tirar a sua participação na pesquisa quando desejarem. Se você não quiser fazer parte na pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. A sua participação é voluntária e caso não queira participar não haverá problemas ou punições.

Mas se você decidir participar do estudo você não terá que pagar nada e também não vai ganhar nenhum dinheiro.

Entendi e fui informado sobre a pesquisa que li ou que foram lidas para mim, sobre estudo “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”.

Conversei com o Dra Chong Ae Kim, sobre a minha decisão em participar neste estudo. Entendi sobre o que será o estudo e as atividades que

participarei. Também entendi e que meu nome, endereço e telefone ficaram em segredo e que não pagarei e não receberei dinheiro para participar.

Aceito participar deste estudo e poderei decidir não participar mais a qualquer momento, sem problemas ou punições.

Assinatura do participante da pesquisa

/ representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo 06. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes menores de 18 anos.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO CIDADE CEP: TELEFONE: DDD ().

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.SEXO: M() F()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP: TELEFONE: DDD ()

DADOS SOBRE A PESQUISA

7. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”**

PESQUISADORA: **Dra. Chong Ae Kim**

CARGO/FUNÇÃO: **Chefe da unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **40054**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

8. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR ☐

9. DURAÇÃO DA PESQUISA: **02 anos**

Você esta sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome de deleção 22q11.2”.

Este estudo tem como objetivo verificar como está seu o processo de conhecimento e aprendizagem.

Para isso, serão realizadas com você, entrevistas com perguntas referentes à sua história de vida. Também serão realizados testes psicológicos que irão analisar seu processo de conhecimento e aprendizagem como memória, atenção, linguagem. Durante a bateria de testes psicológicos você irá participar de jogos de montar com peças manuais e jogos de perguntas no computador, irá desenhar e responder oralmente às atividades e perguntas referentes ao seu processo de aprendizagem, todas as atividades não irão lhe oferecer riscos físicos ou psicológicos. O tempo de realização das entrevistas e da aplicação dos testes será de 02 atendimentos de 2horas cada, se estendendo ou não, em respeito às limitações e dificuldades apontadas por você durante a testagem. Para a aplicação dos testes psicológicos não será

realizado nenhum procedimento invasivo que gere desconforto ou medicamentoso.

Este estudo trará como benefício à possibilidade de conhecimento dos processos de aprendizagem de pessoas com a síndrome de deleção 22q11.2. O conhecimento destes processos possibilitará um acompanhamento mais adequado em ambientes escolares e outros, resultando uma melhora na qualidade de vida de pacientes com a síndrome.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dr a Chong Ae Kim, que pode ser encontrado na unidade de genética do Instituto da Criança, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 647, telefone 3069-8671.

Se você tiver alguma consideração a fazer ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga nenhum prejuízo.

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do fenótipo neurocognitivo e comportamental da síndrome da deleção 22q11.2”.

Eu discuti com o Dra Chong Ae Kim, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e

poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante da pesquisa

/ representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2008.

Achenbach, T. M. & Ruffle, T. M. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatrics in review*. 200,21(8),265–71. doi:10.1542/PIR.21-8-265

Angkustsiri, K; Goodlin-Jones, B; Deprey, L; Brahmbhatt, K; Harris, S; Simon, T. J. Social Impairments in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (22q11.2DS): Autism Spectrum Disorder or a Different Endophenotype? *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014,44(4),739–746. doi:10.1007/s10803-013-1920-x

Antshel, K. M; Aneja, A; Strunge, L; Peebles, J; Fremont, W. P; Stallone, K; et al. Autistic Spectrum Disorders in Velo-cardio Facial Syndrome (22q11.2 Deletion). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007,37(9),1776–1786. doi:10.1007/s10803-006-0308-6

Antshel, K. M; Fremont, W; Kates, W. R. The neurocognitive phenotype in velocardio-facial syndrome: A developmental perspective. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2008,14(1),43–51. doi:10.1002/ddrr.7

Antshel, K. M; Fremont, W; Roizen, N. J; Shprintzen, R; Higgins, A. M; Dhamoon, A; Kates, W. R. ADHD, Major Depressive Disorder, and Simple Phobias Are Prevalent Psychiatric Conditions in Youth With Velocardiofacial Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006,45(5),596–603. doi:10.1097/01.chi.0000205703.25453.5a

Antshel, K. M; Kates, W. R; Roizen, N; Fremont, W; Shprintzen, R. J. 22q11.2 Deletion Syndrome: Genetics, Neuroanatomy and Cognitive/Behavioral Features Keywords. *Child Neuropsychology*. 2005,11(1), 5–19. doi:10.1080/09297040590911185

Antshel, K. M; Shprintzen, R; Fremont, W; Higgins, A. M; Faraone, S. V; Kates, W. R. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010,49(4), 333–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410726>

Babcock, M; Pavlicek, A; Spiteri, E; Kashork, C. D; Ioshikhes, I; Shaffer, L. G; et al. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution. *Genome research*. 2003,13(12), 2519–32. doi:10.1101/gr.1549503

Bailey, J. A.; Yavor, A. M; Viggiano, L; Misceo, D; Horvath, J. E; Archidiacono, N; et al. Human-specific duplication and mosaic transcripts: the recent paralogous structure of chromosome 22. *American journal of human genetics*. 2002,70(1), 83–100. doi:10.1086/338458

Baker, K. & Vorstman, J. A. S. Is there a core neuropsychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome? *Current opinion in neurology*. 2012,25(2), 131–7. doi:10.1097/WCO.0b013e328352dd58

Barnea-Goraly, N; Menon, V; Krasnow Alex Ko, B; Allan Reiss, B; Eliez, S. *Investigation of White Matter Structure in Velocardiofacial Syndrome: A Diffusion Tensor Imaging Study*. *Am J Psychiatry*. 2003,(Vol. 160). <http://ajp.psychiatryonline.org>.

Bassett, A. S; Chow, E. W. C; AbdelMalik, P; Gheorghiu, M; Husted, J; Weksberg, R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *The American journal of psychiatry*. 2003,160(9), 1580–6. doi:10.1176/appi.ajp.160.9.1580

Bassett, A. S; McDonald-McGinn, D. M; Devriendt, K; Digilio, M. C; Goldenberg, P; Habel, A; et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2011,159(2), 332–9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.039

Bearden, C. E; Woodin, M. F; Wang, P. P; Moss, E; McDonald-McGinn, D; Zackai, E; et al. The Neurocognitive Phenotype of the 22Q11.2 Deletion Syndrome: Selective Deficit in Visual-Spatial Memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*. 2001,23(4), 447–464. doi:10.1076/jcen.23.4.447.1228

Becker, H. E; Nieman, D. H; Wiltink, S; Dingemans, P. M; van de Fliert, J. R; Velthorst, E; et al. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine*. 2010,40(10),1599–1606. doi:10.1017/S0033291710000048

Bink, M; van Boxtel, G. J. M; Popma, A; Bongers, I. L; Denissen, A. J. M; van Nieuwenhuizen, C. EEG theta and beta power spectra in adolescents with ADHD versus adolescents with ASD??+??ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2014. doi:10.1007/s00787-014-0632-x

Bordin, I. A. S; Mari, J. J; Caeiro, M. F.Validacao da versao brasileira do Child Behavior Checklist (CBCL) (Inventario de Comportamentos da Infancia e Adolescencia): dados preliminares. *Rev ABPAPAL*. 1995,55–66. <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/psi-1346>.

Bordin, I. A; Rocha, M.M; Paula, C. S; Teixeira, M.C. T.V; Achenbach, T. M;

Rescorla, L.A; Silveiras, E. F.M. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): na overview of the desenvolvimento of the original and Brazilian versions. *Cad. Saúde Pública*, 2013,29(1):13-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000100004>

Briegel, W; Schneider, M; Schwab, K. O. 22q11.2 deletion syndrome: behaviour problems of children and adolescents and parental stress. *Child: Care, Health and Development*. 2008,34(6),795–800. doi:10.1111/j.1365-2214.2008.00850.x

Bruining, H; de Sonnevile, L; Swaab, H; de Jonge, M; Kas, M; van Engeland, H; Vorstman, J. Dissecting the Clinical Heterogeneity of Autism Spectrum Disorders through Defined Genotypes. *PLoS ONE*. 2010,5(5), e10887. doi:10.1371/journal.pone.0010887

Campbell, L. E; Azuma, R; Ambery, F; Stevens, A; Smith, A; Morris, R. G; et al. Executive Functions and Memory Abilities in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2010,44(4), 364–371. doi:10.3109/00048670903489882

Carlson, C; Papolos, D; Pandita, R. K; Faedda, G. L; Veit, S; Goldberg, R; et al. Molecular Analysis of Velo-Cardio-Facial Syndrome Patients with Psychiatric Disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1997,60, 851–859.

Cheung, C. H. M; Rijdijs, F; McLoughlin, G; Faraone, S. V; Asherson, P; Kuntsi, J. Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *Journal of Psychiatric Research*. 2015,62,92–100. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2015.01.011

Cheung, E. N. M; George, S. R; Andrade, D. M; Chow, E. W. C; Silversides, C. K; Bassett, A. S. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*. 2014,16(1), 40–44. doi:10.1038/gim.2013.71

Chow, E. W. C; Watson, M; Young, D. A; Bassett, A. S. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2006,87(1–3), 270–8. doi:10.1016/j.schres.2006.04.007

Cohen, M. M. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *The Cleft palate journal*.1978,15(4),306–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/281275>.

Conners, C. K. Conners' continuous performance test for windows. Toronto: Multi-Health, 2014.

Costain, G; Chow, E. W. C; Silversides, C. K; Bassett, A. S. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *Journal of Medical Genetics*. 2011,48(12), 819–824. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100440

De Smedt, B; Devriendt, K; Fryns, J.-P; Vogels, A; Gewillig, M; Swillen, A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo?Cardio?Facial Syndrome: an update. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2007,51(9), 666–670. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.00955.x

De Smedt, B; Reynvoet, B; Swillen, A; Verschaffel, L; Boets, B; Ghesquière, P. Basic number processing and difficulties in single-digit arithmetic: Evidence from Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Cortex*. 2009a,45(2), 177–188. doi:10.1016/j.cortex.2007.06.003

De Smedt, B; Swillen, A; Verschaffel, L; Ghesquière, P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2009b,15(1), 4–10. doi:10.1002/ddrr.44

Dekker, M. C. & Koot, H. M. DSM-IV Disorders in Children With Borderline to Moderate Intellectual Disability. I: Prevalence and Impact. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003,42(8), 915–922. doi:10.1097/01.CHI.0000046892.27264.1a

Dewulf, D; Noens, I; Swillen, A. Adaptive skills, cognitive functioning and behavioural problems in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2013,55(5), 369–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696339>.

Drew, L. J; Crabtree, G. W; Markx, S; Stark, K. L; Chaverneff, F; Xu, B; et al. The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2011,29(3), 259–81. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.09.007

Driscoll, D. A; Salvin, J; Sellinger, B; Budarf, M. L; McDonald-McGinn, D. M; Zackai, E. H; Emanuel, B. S. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *Journal of Medical Genetics*. 1993,30(10), 813–817. doi:10.1136/jmg.30.10.813

Duijff, S. N; Klaassen, P. W. J; Swanenburg de Veye, H. F. N; Beemer, F. A; Sinnema, G; Vorstman, J. A. S. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: a prospective 6-year follow-up study. *Research in developmental disabilities*. 2013,34(9), 2937–45. doi:10.1016/j.ridd.2013.06.001

Edelmann, L; Pandita, R. K; Morrow, B. E. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *American journal of human genetics*. 1999,64(4), 1076–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090893>.

Eliez, S. Children and Adolescents With Velocardiofacial Syndrome: A Volumetric MRI Study. *American Journal of Psychiatry*. 2000,157(3), 409–415. doi:10.1176/appi.ajp.157.3.409

Fabbro, A; Rizzi, E; Schneider, M; Debbane, M; Eliez, S. Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2012,21(7), 379–385. doi:10.1007/s00787-012-0273-x

Fiksinski, A. M; Schneider, M; Murphy, C. M; Armando, M; Vicari, S; Canyelles, J. M; et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018,176(10), 2182–2191. doi:10.1002/ajmg.a.40387

Fung, W. L. A; McEvilly, R; Fong, J; Silversides, C; Chow, E; Bassett, A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *The American journal of psychiatry*. 2010,167(8), 998. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101463

Furniss, F; Biswas, A. B; Gumber, R; & Singh, N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: A review. *Research in Developmental Disabilities*. 2011,32(6), 2206–2213. doi:10.1016/j.ridd.2011.05.039

Gerdes, M; Solot, C; Wang, P. P; Moss, E; LaRossa, D; Randall, P; et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics*. 1999,85(2), 127–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10406665>.

Gothelf, D; Eliez, S; Thompson, T; Hinard, C; Penniman, L; Feinstein, C; et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Neuroscience*. 2005,8(11), 1500–1502. doi:10.1038/nn1572

Gothelf, D; Schneider, M; Green, T; Debbané, M; Frisch, A; Glaser, B; et al. Risk Factors and the Evolution of Psychosis in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Longitudinal 2-Site Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013,52(11), 1192–1203.e3. doi:10.1016/j.jaac.2013.08.008

Green, T; Gothelf, D; Glaser, B; Debbane, M; Frisch, A; Kotler, M; et al.

Psychiatric Disorders and Intellectual Functioning Throughout Development in Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009,48(11), 1060–1068. doi:10.1097/CHI.0b013e3181b76683

Gur, R. E; Yi, J. J; McDonald-McGinn, D. M; Tang, S. X; Calkins, M. E; Whinna, D; et al. Neurocognitive development in 22q11.2 deletion syndrome: comparison with youth having developmental delay and medical comorbidities. *Molecular psychiatry*. 2014. 19(11), 1205–11. doi:10.1038/mp.2013.189

Hidding, E; Swaab, H; de Sonnevile, L. M. J; van Engeland, H; Sijmens-Morcus, M. E. J; Klaassen, P. W. J; et al. Intellectual functioning in relation to autism and ADHD symptomatology in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2015,59(9), 803–15. doi:10.1111/jir.12187

Hooper, S. R; Curtiss, K; Schoch, K; Keshavan, M. S; Allen, A; Shashi, V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 2013,34(5), 1758–1769. doi:10.1016/j.ridd.2012.12.003

Jacobson, C; Shearer, J; Habel, A; Kane, F; Tsakanikos, E; Kravariti, E. Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2010,54(8), 701–713. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01298.x

Jolin, E. M; Weller, R. A; Weller, E. B. Psychosis in children with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Current Psychiatry Reports*. 2009.doi:10.1007/s11920-009-0016-y

Kates, W. R; Antshel, K. M; Fremont, W. P; Shprintzen, R. J; Strunge, L. A; Burnette, C. P; Higgins, A. M. Comparing phenotypes in patients with idiopathic autism to patients with velocardiofacial syndrome (22q11 DS) with and without autism. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007,143A(22), 2642–2650. doi:10.1002/ajmg.a.32012

Kates, W. R; Burnette, C. P; Jabs, E. W; Rutberg, J; Murphy, A. M; Grados, M; et al. Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. *Biological Psychiatry*. 2001,49(8), 677–684. doi:10.1016/S0006-3223(00)01002-7

Kates, W. R; Russo, N; Wood, W. M; Antshel, K. M; Faraone, S. V, Fremont, W. P. Neurocognitive and familial moderators of psychiatric risk in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome: a longitudinal study. *Psychological medicine*. 2015,45(8),1629–39. doi:10.1017/S0033291714002724

Lajiness-O'Neill, R; Beaulieu, I; Titus, J; Asamoah, A; Bigler, E; Bawle, E; Pollack, R. Memory and Learning in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome: Evidence for Ventral and Dorsal Stream Disruption? *Child Neuropsychology*. 2005,11(1), 55–71. doi:10.1080/09297040590911202

Lencz, T; Smith, C. W; McLaughlin, D; Auther, A; Nakayama, E; Hovey, L; Cornblatt, B. A. Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2006,59(9), 863–871. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.005

Lewandowski, K. E; Shashi, V; Berry, P. M; Kwapil, T. R. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007,144B(1), 27–36. doi:10.1002/ajmg.b.30379

McCabe, K. L; Melville, J. L; Rich, D; Strutt, P. A; Cooper, G; Loughland, C. M; et al. Divergent patterns of social cognition performance in autism and 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS). *Journal of autism and developmental disorders*. 2013,43(8), 1926–34. doi:10.1007/s10803-012-1742-2

McDonald-McGinn, D. M; Fahiminiya, S; Revil, T; Nowakowska, B. A; Suhl, J; Bailey, A; et al. Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2Ds. *Journal of Medical Genetics*. 2013,50(2), 80–90. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101320

McDonald-McGinn, D. M; Kirschner, R; Goldmuntz, E; Sullivan, K; Eicher, P; Gerdes, M; et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 1999,10(1), 11–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10191425>.

McDonald-McGinn, D. M; Sullivan, K. E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*. 2011,90(1), 1–18. doi:10.1097/MD.0b013e3182060469

McDonald-McGinn, D. M; Sullivan, K. E; Marino, B; Philip, N; Swillen, A; Vorstman, J. A. S; et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature reviews. Disease primers*. 2015,1, 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71

McDonald-McGinn, D. M; Tonnesen, M. K; Laufer-Cahana, A; Finucane, B; Driscoll, D. A; Emanuel, B. S; Zackai, E. H. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Em Genetics in Medicine*. 2001,Vol. 3, pp. 23–29. doi:10.1097/00125817-200101000-00006

Miranda, M. C; Sinnes, E. G; Pompeia, S; Bueno, O. F. A. O K-CPT em uma

amostra brasileira: descrição do desempenho e comparação com as normas norte-americanas. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2009,31(1), 60–66. doi:10.1590/S0101-81082009000100011

Moss, E. M; Batshaw, M. L; Solot, C. B; Gerdes, M; McDonald-McGinn, D. M; Driscoll, D. A; et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *The Journal of Pediatrics*. 1999,134(2), 193–198. doi:10.1016/S0022-3476(99)70415-4

Murphy, K. C; Jones, L. A; Owen, M. J. High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Archives of General Psychiatry*. 1999,56(10), 940. doi:10.1001/archpsyc.56.10.940

Niarchou, M; Zammit, S; van Goozen, S. H. M; Thapar, A; Tierling, H. M; Owen, M. J; Van Den Bree, M. B. M. Psychopathology and cognition in children with 22q11.2 deletion syndrome. *British Journal of Psychiatry*. 2014,204(01), 46–54. doi:10.1192/bjp.bp.113.132324

Niklasson, L. & Gillberg, C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Research in Developmental Disabilities*. 2010,31(1),185–194. doi:10.1016/J.RIDD.2009.09.001

Niklasson, L; Rasmussen, P; Óskarsdóttir, S; Gillberg, C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 2009,30(4), 763–773. doi:10.1016/J.RIDD.2008.10.007

Oliveira, M. S. *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas*. Manual André Rey. Revisão técnica Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. Tradução Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1999.

Paula, J. J; & Malloy-Diniz, L. F. *Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT): livro de instruções / Jonas Jardim de Paula, Lenadro Fernandes Malloy-Diniz (1ª ed.)*. São Paulo: Vetor, 2018.

Radoeva, P. D. 22q11.2 Deletion Syndrome: Characterization of Psychosis Spectrum and Future Directions. *Biological Psychiatry*. 2017.Elsevier. doi:10.1016/j.biopsych.2017.04.002

Rakonjac, M; Cuturilo, G; Stevanovic, M; Jelacic, L; Subotic, M; Jovanovic, I; Drakulic, D. Differences in speech and language abilities between children with 22q11.2 deletion syndrome and children with phenotypic features of 22q11.2 deletion syndrome but without microdeletion. *Research in Developmental Disabilities*. 2016,55, 322–329. doi:10.1016/j.ridd.2016.05.006

Roizen, N. J; Antshel, K. M; Fremont, W; AbdulSabur, N; Higgins, A. M; Shprintzen, R. J; Kates, W. R. 22q11.2DS Deletion Syndrome: Developmental

Milestones in Infants and Toddlers. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2007,28(2), 119–124. doi:10.1097/01.DBP.0000267554.96081.12

Saitta, S. C; Harris, S. E; Gaeth, A. P; Driscoll, D. A; McDonald-McGinn, D. M; Maisenbacher, M. K; et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Human molecular genetics*. 2004,13(4), 417–28. doi:10.1093/hmg/ddh041

Sanders, A. F. P; Hobbs, D. A; Stephenson, D. D; Laird, R. D; Beaton, E. A. Working Memory Impairments in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: The Roles of Anxiety and Stress Physiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017,47(4), 992–1005. doi:10.1007/s10803-016-3011-2

Scambler, P. J; Kelly, D; Lindsay, E; Williamson, R; Goldberg, R; Shprintzen, R; et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *The Lancet*, 339(8802).1992,1138–1139. doi:10.1016/0140-6736(92)90734-K

Schaer, M; Debbané, M; Bach Cuadra, M; Ottet, M. C; Glaser, B; Thiran, J. P; Eliez, S. Deviant trajectories of cortical maturation in 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS): A cross-sectional and longitudinal study. *Schizophrenia Research*. 2009. doi:10.1016/j.schres.2009.09.016

Scherer, N. J; D'Antonio, L. L; Kalbfleisch, J. H. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *American journal of medical genetics*. 1999,88(6),714–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581495>

Schneider, M; Debbané, M; Bassett, A. S; Chow, E. W. C; Fung, W. L. A; van den Bree, M; et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *The American journal of psychiatry*. 2014,171(6),627–39. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864

Schneider, M; Schaer, M; Mutlu, A. K; Menghetti, S; Glaser, B; Debbané, M; Eliez, S. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. *European child & adolescent psychiatry*. 2014,23(6), 425–36. doi:10.1007/s00787-013-0469-8

Schneider, M; Van der Linden, M; Glaser, B; Rizzi, E; Dahoun, S. P; Hinard, C; et al. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry research*. 2012,196(2–3), 277–84. doi:10.1016/j.psychres.2011.08.017

Schneider, M; Van der Linden, M; Menghetti, S; Glaser, B; Debbané, M; Eliez,

S. Predominant negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome and their associations with cognitive functioning and functional outcome. *Journal of psychiatric research*. 2014,48(1),86–93. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.10.0104

Schonherz, Y; Davidov, M; Knafo, A; Zilkha, H; Shoval, G; Zalsman, G; et al. Shyness discriminates between children with 22q11.2 deletion syndrome and Williams syndrome and predicts emergence of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2014,6(1), 3. doi:10.1186/1866-1955-6-3

Schreiner, M. J; Lazaro, M. T; Jalbrzikowski, M; Bearden, C. E. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: Insights from 22q11.2 Deletion Syndrome. *Neuropharmacology*. 2013,68, 157–173. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.09.012

Sedláčková, E. The syndrome of the congenitally shortened velum. The dual innervation of the soft palate. *Folia phoniatrica*. 1967,19(6), 441–50. doi:10.1159/000263173

Sedó, M. A. *FDT: Test de los cinco dígitos*. Madrid: TEA Ediciones, 2007.

Sedó, M; Jardim, J. J; & Malloy-Diniz, L. F. *O teste dos cinco dígitos / Manuel Sedó; versão brasileira Jonas Jardim de Paula, Leandro Ferañades Malloy-Diniz; [tradução Otto Mendonça]*. São Paulo: Hogrefe/Cetep, 2015.

Shaikh, T. H; Kurahashi, H; Saitta, S. C; O'Hare, A. M; Hu, P; Roe, B. A; et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Human molecular genetics*. 2000,9(4),489–501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699172>.

Shi, H. & Wang, Z. Atypical microdeletion in 22q11 deletion syndrome reveals new candidate causative genes: A case report and literature review. *Medicine*. 2018,97(8),e9936. doi:10.1097/MD.00000000000009936

Shprintzen, R. J. Velo-cardio-facial syndrome: A distinctive behavioral phenotype. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2000,6(2),142–147. doi:10.1002/1098-2779(2000)6:2<142::AID-MRDD9>3.0.CO;2-H

Shprintzen, R. J. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental Disabilities Research Reviews*. NIH Public Access.2008. doi:10.1002/ddrr.2

Shprintzen, R. J; Goldberg, R. B; Young, D; Wolford, L. The velo-cardio-facial syndrome: A clinical and genetic analysis. *Pediatrics*, 1981,67(2). <http://pediatrics.aappublications.org/content/67/2/167.long>.

Shprintzen, R. J; Higgins, A. M; Antshel, K; Fremont, W; Roizen, N; Kates, W. Velo-cardio-facial syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2005. doi:10.1097/01.mop.0000184465.73833.0b

Simon, T; Bearden, C; McGinn, D; Zackai, E. Visuospatial and Numerical Cognitive Deficits in Children with Chromosome 22Q11.2 Deletion Syndrome. *Cortex*. 2005,41(2),145–155. doi:10.1016/S0010-9452(08)70889-X

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*. 2008,46,82–94. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.016

Sobin, C; Kiley-Brabeck, K; Daniels, S; Blundell, M; Anyane-Yeboah, K; Karayiorgou, M. Networks of attention in children with the 22q11 deletion syndrome. *Developmental neuropsychology*. 2004, 26(2), 611–26. doi:10.1207/s15326942dn2602_5

Sobin, C; Kiley-Brabeck, K; Daniels, S; Khuri, J; Taylor, L; Blundell, M; et al. (2005). Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 deletion syndrome: a descriptive analysis. *Child Neuropsychology*. 200511(1), 39–53. doi:10.1080/09297040590911167

Solot, C. B; Gerdes, M; Kirschner, R. E; McDonald-McGinn, D. M; Moss, E; Woodin, M; et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: Children at risk. *Genetics in Medicine*. 2001,3(1), 67–71. doi:10.1097/00125817-200101000-00015

Sparrow, S; Cicchetti, D. V; Balla, D. *Vineland II- Adaptive Behavior Scales: Survey Forms Manual* (2.^a ed.). Circle Pines, MN: AGS Publishing, 2005.

Strauss, E; Sherman, E. M. S; Spreen, O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (Third Edit.). New York: Oxford University Press, 2006.

Strong, W. B. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *The Journal of Pediatrics*. 1968,73(6), 882–888. doi:10.1016/S0022-3476(68)80241-0

Swillen, A. The importance of understanding cognitive trajectories: the case of 22q11.2 deletion syndrome. *Current opinion in psychiatry*. 2016, 29(2), 133–7. doi:10.1097/YCO.0000000000000231

Swillen, A; Devriendt, K; Legius, E; Eyskens, B; Dumoulin, M; Gewillig, M; Fryns, J. P. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of*

medical genetics. 1997,34(6),453–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192263>

Swillen, A; Devriendt, K; Legius, E; Prinzie, P; Vogels, A; Ghesquière, P; Fryns, J. P. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 1999a,10(1),79–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10191433>.

Swillen, A; Feys, H; Adriaens, T; Nelissen, L; Mertens, L; Gewillig, M; et al. Early motor development in young children with 22q.11 deletion syndrome and a conotruncal heart defect. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005,47(12), 797. doi:10.1017/S0012162205001696

Swillen, A. & McDonald-McGinn, D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*. 2015, 169(2), 172–81. doi:10.1002/ajmg.c.31435

Swillen, A; Moss, E; Duijff, S. Neurodevelopmental outcome in 22q11.2 deletion syndrome and management. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018,176(10), 2160–2166. doi:10.1002/ajmg.a.38709

Swillen, A; Vandeputte, L; Cracco, J; Maes, B; Ghesquière, P; Devriendt, K; Fryns, J. P. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. 1999b,5(4), 230–41. doi:10.1076/0929-7049(199912)05:04;1-R;FT230

Tang, S. X. & Gur, R. E. Longitudinal perspectives on the psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017. doi:10.1002/ajmg.a.38500

Tang, S. X; Yi, J. J; Calkins, M. E; Whinna, D. A; Kohler, C. G; Souders, M. C; et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychological medicine*. 2014a, 44(6), 1267–77. doi:10.1017/S0033291713001669

Tang, S. X; Yi, J. J; Moore, T. M; Calkins, M. E; Kohler, C. G; Whinna, D. A; et al. Subthreshold psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014b. doi:10.1016/j.jaac.2014.05.009

Urban, A. E; Korbel, J. O; Selzer, R; Richmond, T; Hacker, A; Popescu, G. V, et al. High-resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high-density tiling oligonucleotide arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006,03(12), 4534–9. doi:10.1073/pnas.0511340103

- Van Aken, K; Caeyenberghs, K; Smits-Engelsman, B; Swillen, A. The Motor Profile of Primary School-Age Children with a 22q11.2 Deletion Syndrome (22q11.2DS) and an Age- and IQ-Matched Control Group. *Child Neuropsychology*. 2009, 15(6), 532–542. doi:10.1080/09297040902740678
- Van Den Heuvel, E; Reuterskiöld, C; Solot, C; Manders, E; Swillen, A; Zink, I. Referential communication abilities in children with 22q11.2 deletion syndrome. *International Journal of Speech-Language Pathology*. 2017, 19(5), 490–502. doi:10.1080/17549507.2016.1221456
- Vandeputte, L; Cracco, J; Maes, B; Ghesquière, P; Devriendt, K; Fryns, J.-P; Swillen, A. Neuropsychological, Learning and Psychosocial Profile of Primary School Aged Children with the Velo-Cardio-Facial Syndrome (22q11 Deletion): Evidence for a Nonverbal Learning Disability? *Child Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section C)*. 1999, 5(4), 230–241. doi:10.1076/0929-7049(199912)05:04;1-R;FT230
- Vicari, S; Mantovan, M; Addona, F; Costanzo, F; Verucci, L; Menghini, D. (Neuropsychological Profile of Italian Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome with and Without Intellectual Disability. *Behavior Genetics*. 2012, 42(2), 287–298. doi:10.1007/s10519-011-9499-5
- Vorstman, J. A. S; Breetvelt, E. J; Duijff, S. N; Eliez, S; Schneider, M; Jalbrzikowski, M; et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA psychiatry*, 2015, 72(4), 377–85. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2671
- Wechsler, D. *WAIS-III: Escala de Inteligência para Adultos: Manual/David Eschesler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Elizabeth do Nascimento; [tradução Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva]*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1997.
- Wechsler, D. *Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: (WISC IV): manual de instruções para aplicação e avaliação*. (M. L. Duprat, Ed.) (4.^a ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2013.
- Wong, L. M; Riggins, T; Harvey, D; Cabaral, M; Simon, T. J. (2014). Children with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome Exhibit Impaired Spatial Working Memory. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2014, 119(2), 115–132. doi:10.1352/1944-7558-119.2.115.Children
- Woodin, M; Wang, P. P; Aleman, D; McDonald-McGinn, D; Zackai, E; Moss, E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2001, 3(1), 34–9. doi:10.109700125817-200101000-00008
- Zarchi, O; Diamond, A; Weinberger, R; Abbott, D; Carmel, M; Frisch, A; et al. A

comparative study of the neuropsychiatric and neurocognitive phenotype in two microdeletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. *European Psychiatry*. 2014,29(4), 203–210. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.07.001

Zhao, Y; Guo, T; Fiksinski, A; Breetvelt, E; McDonald-McGinn, D. M; Crowley, T. B; et al. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018,176(10), 2172–2181. doi:10.1002/ajmg.a.40359