UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

PATRÍCIA SOARES BALTAZAR BODONI

Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipo de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional

BAURU
2019

PATRÍCIA SOARES BALTAZAR BODONI

Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipo de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação, na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Merighi
Tabaquim

Coorientador: Dr. Antonio Richieri da Costa

BAURU
2019

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

R. Silvio Marchione, 3-20
Caixa Postal: 1501
17012-900 - Bauru – SP – Brasil

Prof. Dr. Vahan Agopyan – Reitor da USP
Dr. José Sebastião dos Santos – Superintendente do HRAC /USP

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

Assinatura

Patrícia Soares Baltazar Bodoni

Bodoni, Patrícia

Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional / Patrícia Soares Baltazar Bodoni. – Bauru, 2019.

130p.; il.; 30 cm.

Tese (Doutorado – Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientador: Maria de Lourdes Merighi Tabaquim

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa

1.Fenda Labial. 2.Fissura Palatina. 3.Sistema Nervoso Central.
4.Neuropsicologia. 5.Imagem por Ressonância Magnética.

Comitê de Ética HRAC-USP
Protocolo nº: 2.512.073
Data: 26 de fevereiro de 2018

DEDICATÓRIA

*Aquele que mais acreditou em mim...
meu amado esposo e companheiro,
Waldele Bodoni Junior,
que esteve presente em todos os momentos que precisei
e suportou minha ausência para a conclusão deste estudo,
você é admirável, sem você não chegaria até aqui!*

*Às minhas amadas filhas,
Lorena e Laura,
vocês me inspiram a ser melhor a cada segundo*

*À minha querida mãe,
Lázara, a mais sábia e grande das mulheres,
que dignamente me mostrou o caminho da honestidade, persistência e
que com companheirismo chegamos onde almejamos*

*Ao meu inesquecível papai,
Francisco Soares Baltazar (em memória)
mais do que “tudo” gostaria de tê-lo neste momento ao meu lado
sempre foi o meu maior fã, amor eterno*

*Aos meus melhores amigos,
Tia Erica e Tio Ju, irmãos amados,
companheiros de todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste estudo e principalmente quem me tornei após sua realização, só foi possível graças à colaboração de muitas pessoas especiais, que cruzaram meu caminho.

Manifesto a elas minha mais profunda gratidão

À Deus,
por me proporcionar força, acalantar minhas angústias e ansiedades e sustentar minha fé

À minha orientadora,
Dra. Maria de Lourdes Merigui Tabaquim,
você é minha referência como profissional e pessoa. Obrigada por ter me acolhido
em sua equipe com tanto companheirismo, profissionalismo e amizade.
Você é admirável e inesquecível, a cada contagiante estímulo e principalmente
por sempre acreditar em mim, me fizeram crescer, mais do que eu própria poderia acreditar,
minha eterna gratidão

Ao Dr. Antonio Richieri da Costa, por aceitar a coorientação do trabalho e auxiliar nos
encaminhamentos

Ao Dr. Silvio Garcia Meira Junior, médico imaginologista da Clínica Imagem Diagnósticos, cuja
parceria foi essencial para o desenvolvimento deste estudo. Muita admiração pelo
profissionalismo e pela conduta no decorrer deste estudo

À profa. Dra. Renata Ferranti Leoni, que prontamente aceitou nos auxiliar, minha mais
profunda admiração pelos seus ensinamentos, pela confiança e pela oportunidade, creio que
foi Deus que colocou você em minha vida, você tem toda minha admiração e gratidão

Aos queridos colegas físicos médicos Arthur e Pedro
pela admirável dedicação e conhecimento em ressonância magnética,

vocês fazem a diferença para a ciência e o “Laboratório *inbrain*” - USP RP
é um campo de produção de conhecimento primoroso, muito obrigada pelo auxílio,
sem vocês não chegaria até aqui

À coordenadora do PPG-HRAC Profa. Dra. Ana Paula Fukushiro, muito obrigada e também à
profa. Dra. Daniela Garib coordenadora em 2015 quando entrei no programa e que muito me
auxiliou no decorrer da minha formação!

À banca examinadora, pelo aceite e pelas valiosas contribuições ao trabalho.

À minha equipe de pesquisa, Amanda Baltazar, Micheli Firmino, Djeimy Jerônimo e Matheus
Shibukawa, o auxílio na coleta de dados foi primordial, vocês foram competentes e
extremamente companheiros, além do vínculo ético durante a pesquisa construímos uma
amizade para a vida

À equipe do LabNeuro e do GEP, desde quando iniciei no programa, sempre me auxiliaram e
contribuíram para a realização deste estudo, por todas valiosas trocas que tivemos, pelo
companheirismo e auxílio em todos os momentos que precisei.
Em especial, minha amiga Mayara, muito obrigada por tudo!!!

A todos os docentes do HRAC/USP, vocês enriqueceram muito minha vida profissional.

A todos os funcionários do HRAC/USP, que trabalham com profissionalismo, dedicação, ética
e cuidado com o próximo, nos proporcionando um ambiente de trabalho de excelência,
dando todo subsídio para que as pesquisas sejam realizadas.

À PROAP (USP) pelo auxílio financeiro de parte da coleta de dados e,
para eventos. Sem a verba oferecida não seria possível a finalização deste estudo e
não teria reconhecimento em “*Havard Medical School*”

Meus sinceros agradecimentos!

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

BODONI, P.S.B. **Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional.** 2019. 130f. Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: As fissuras labiopalatinas são malformações estabelecidas precocemente nos períodos embrionário e fetal, e ocorrem concomitante ao processo evolutivo do sistema nervoso central. Estudos recentes têm discutido consistentemente a condição gerada pela malformação da face na influência dos processos evolutivos cerebrais. Pesquisas científicas, nas últimas décadas, sobre as anormalidades cerebrais estruturais nessa população, reforçam as evidências quanto à diferenciação funcional nas funções cognitivas, indicando maior vulnerabilidade para as dificuldades na aprendizagem. **Objetivo:** identificar o perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com fissura lábiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional. **Método:** realizados os procedimentos éticos, o estudo foi organizado em duas etapas: *Estudo 1*, composto por 40 participantes, que realizaram a avaliação neuropsicológica e o exame de ressonância magnética, compondo o G1, com 20 participantes com Fissura de Lábio e Palato não sindrômica (FLPNS), sendo 11 femininos e 9 masculinos, com média de idade de 12,6 anos, inscritos num hospital de reabilitação em anomalias craniofaciais, e o G2, sem FLPNS, sendo 10 de cada sexo, com média de idade de 12,6, equivalente em média de idade e características sociodemográficas ao G1. *Estudo 2*, composto por 24 participantes do Estudo 1, distribuídos agora em dois subgrupos, compondo o G1.1, com 12 participantes com FLPNS, sendo 7 masculinos e 5 femininos, com média de idade de 13 anos; e o G2.1, também 12 participantes sem FLPNS, equivalentes em idade, gênero e nível socioeconômico ao G1.1. Os instrumentos e recursos utilizados foram as *Matrizes*

Progressivas Coloridas de Raven, Escala Especial e Geral; Escala Wechsler de Inteligência para Criança e Adolescentes (WISC IV), Wisconsin Card Sorting Test, Figuras Complexas de Rey e os Exames de Ressonância Magnética Nuclear.

Resultado: No Estudo 1, para os componentes cognitivos avaliados, foram encontrados prejuízos nos recursos intelectuais ($p < 0,001$) e cognitivos ($p = 0,020$), relacionados à capacidade de integrar diferentes habilidades na execução de tarefas, com significância estatística nos domínios de compreensão verbal, memória operacional, velocidade de processamento, organização perceptual. Também foram constatados prejuízos nos subdomínios das funções executivas de atenção sustentada, memória operacional e planejamento cognitivo, porém, com preservação dos subdomínios de controle inibitório e flexibilidade cognitiva ($p = 0,623$ e $p = 0,644$). No Estudo 2, quanto às análises morfológicas, foram encontradas alterações, na espessura cortical menor no G1.1, regiões no hemisfério esquerdo, como a Supramarginal ($p = 0,036$), Parietal superior ($p = 0,036$) e Parietal inferior ($p = 0,036$). No hemisfério direito, nas regiões Occipital lateral ($p = 0,032$), Temporal médio ($p = 0,032$), Lobo temporal ($p = 0,036$), pares orbitais ($p = 0,036$), supramarginal ($p = 0,036$), Temporal superior ($p = 0,036$), Parietal inferior ($p = 0,042$), Frontal médio rostral ($p = 0,049$). Quanto ao volume, foi encontrado na região do núcleo accumbens ($p = 0,037$) e Lobo occipital ($p = 0,049$). As correlações demonstraram associações de estruturas e funções que integram as redes associativas parieto-temporo-occipital, frontoparietal e Córtex pré-frontal, indicando prejuízos com significância estatística.

Conclusão: o estudo forneceu elementos para caracterizar o perfil anátomo-clínico e funcional das crianças e adolescentes com FLPNS que participaram do estudo, apresentaram prejuízos cognitivos e alterações anatômicas, proporcionando dessa forma, ampliação do conhecimento das particularidades do desenvolvimento do fenótipo da FLPNS, como subsídio para, cada vez mais, refutar o prejuízo cognitivo dessa população como consequência secundária, porém, o constructo ainda está em processo de construção e comprovação para novas proposições.

Descritores: Fenda Labial. Fissura Palatina. Sistema Nervoso Central. Neuropsicologia. Imagem por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

BODONI, P.S.B. **Neuropsychological profile of cognitive perceptive-motor and executive functions as phenotypes of children with cleft lip and palate in a clinical-anatomo-functional relationship.** 2019. 130f. Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, 2019

Introduction: clefts of the lip and palate are malformations early established in the embryonic and fetal periods, and concurrently with the evolutionary process of the central nervous system. Nowadays studies, have consistently discussed the condition generated by facial malformation on the influence of brain evolutionary processes. Scientific research in the last decades on structural brain abnormalities in this population reinforces the evidence regarding functional differentiation in cognitive functions, indicating a greater vulnerability to learning difficulties. **Objective:** to identify the neuropsychological profile of cognitive and perceptual-motor functions as the phenotypes of children with isolated clefts of the lip and palate, in a clinical-anatomo-functional relationship. **Method:** the ethical procedures were performed, the study was organized in two stages: Study 1, composed of 40 participants, who underwent neuropsychological evaluation and magnetic resonance imaging, composing the G1, with 20 participants with isolated clefts of the lip and palate (ICLP), of which 11 were female, with an average age of 12.6 years old, enrolled in a rehabilitation hospital in craniofacial anomalies, and G2, without ICLP, being 10 of each sex, with an average age of 12.6 years old, equivalent in average age and sociodemographic characteristics to G1. Study 2, composed of 24 participants, divided into two subgroups, comprising G1.1, with 12 participants with ICLP, being 7 males, with an average age of 13 years old; and G2.1, also being 12 participants without ICLP, of the same age, gender and socioeconomic status to G1.1. The instruments and resources used were Raven's Progressive Matrices, Special and General Scale; Wechsler Scale of Intelligence for Children and Adolescents (WISC

IV), Wisconsin Card Sorting Test, Rey Complex Figures and Nuclear Magnetic Resonance Examinations. **Results:** in Study 1, impairments in intellectual ($p < 0.001$) and cognitive ($r = 0.020$) resources were found related to the ability to integrate different skills in the execution of tasks, with statistical significance in the domains of comprehension verbal, operational memory, processing speed, perceptual organization. We also observed impairments in the subdomains of the executive functions of sustained attention, working memory and cognitive planning, however, with preservation of the subdomains of inhibitory control and cognitive flexibility ($p = 0.623$ and $p = 0.644$). In study 2, morphological analyzes showed alterations in the lower cortical thickness in G1.1, regions in the left hemisphere, such as Supramarginal ($p = 0.036$), Upper Parietal ($p = 0.036$) and Lower Parietal ($p = 0.036$). In the right hemisphere, in the lateral occipital regions ($p = 0.032$), mean temporal ($p = 0.032$), temporal lobes ($p = 0.036$), orbital pairs ($p = 0.036$), supramarginal ($p = 0.036$), Lower parietal ($p = 0.042$), Mean rostral frontal ($p = 0.049$). As for volume, it was found in the region of the nucleus accumbens ($p = 0.037$) and occipital Lobes ($p = 0.049$). The correlations showed associations of structures and functions that integrate the parietal-temporal-occipital associative networks, frontoparietal and prefrontal cortex, indicating damages with statistical significance. **Conclusion:** the study provided elements to characterize the anatomical and functional profile of children and adolescents with ICLP who participated in the study, as well as, provided an increase in the knowledge of the peculiarities of the development of ICLP phenotype, as a subsidy for refuting the cognitive impairment of this population as a secondary consequence, however, the construct is still in process of construction and confirmation for new propositions.

Keywords: Cleft Lip. Cleft Palate. Central Nervous System. Neuropsychology. Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	(A) Face lateral do hemisfério cerebral e do tronco encefálico e uma parte da medula espinal. As diferentes cores correspondem às áreas funcionais do córtex. (B) Destaque para os quatro lobos do córtex cerebral e o lobo insular. (C) Face medial cerebral.....	31
Figura 2 -	IRM T1 no plano mediano sagital, direita, ex. cavidade do Septo Pelúcido visível em fatia coronal e esquerda medição dessa cavidade.....	32
Figura 3 -	Localização das áreas e unidades do córtex cerebral, segundo Lúria (1970).....	37
Figura 4 -	Fluxograma de formação da amostra em grupos durante a subdivisão em Estudo 1 e 2.....	49
Figura 5 -	Aquisições de IRM de sujeitos excluídos da amostra, (A) por artefatos de susceptibilidade magnética e (B) presença de ruído nas imagens.....	56
Figura 6 -	Segmentação e classificação tecidual da morfometria baseada em <i>voxels</i>	58
Figura 7 -	Etapas para estimativa da espessura cortical.....	59
Figura 8 -	<i>Templates</i> anatômicos utilizados para estimar os volumes (a- <i>neuromorphometrics</i>) e espessuras (b - DK40) das regiões de interesse.....	59
Figura 9 -	Distribuição percentual de participantes por tipo de fissura.....	63
Figura 10 -	Distribuição percentual de participantes por tipo de fissura.....	69
Figura 11-	Mapa de valores do teste estatístico <i>t student</i> para comparação da espessura cortical, <i>voxel a voxel</i> (para $p < 0,001$, não corrigido para múltiplas comparações).....	70
Figura 12-	Mapa de valores do teste estatístico <i>t student</i> , para comparação da espessura cortical, <i>voxel a voxel</i> , regiões destacadas maiores em grupo comparativo.....	71
Figura 13-	Mapa de valores do teste estatístico <i>t</i> para comparação da espessura cortical, por regiões de interesse (ROIs), dos grupos G1.1 e G2.1. Aplicado $p < 0,05$ (corrigido para múltiplas comparações). As regiões destacadas apresentam espessura cortical maior em grupo comparativo (G2).....	72
Figura 14-	Mapas individuais da espessura cortical em mm do grupo clínico com FLPNS (G1.1).....	73
Figura 15-	Mapas individuais da espessura cortical em mm do grupo participantes do grupo comparativo (G2.1).....	73
Figura 16-	Correlações negativas entre o desempenho no teste WSCT, no critério fracasso em manter o contexto (FMC) e a espessura do giro supramarginal (E) área verbal (rede associativa parieto temporo occipital) e Lobo Temporal direito (D) (área não verbal) e o teste WSCT nos critérios fracasso em manter o contexto (FMC) e Aprendendo a aprender (AA).....	75

Figura 17-	Correlações entre os QIT obtidos no teste de inteligência geral RAVEN, WISC IV e Rey (M) com a espessura do giro supramarginal esquerdo e parietal inferior e superior (E) - rede associativa supramodal têmporoparietal.....	76
Figura 18-	Correlações entre valores da espessura da região parietal superior (E) com WISC (IVP), Figuras Complexas de Rey (C) e (M) - rede associativa supramodal têmporoparietal e córtex associativo parietal.....	77
Figura 19-	Correlações entre os desempenhos WISC IV (IOP) E RAVEN (QIT) e a espessura do córtex do Lobo Temporal (D) (área associativa supramodal têmporoparietal).....	78
Figura 20-	Correlações entre o desempenho REY (M) e a espessura do córtex frontal médio rostral (D) e Parietal inferior (D)- rede associativa frontoparietal.....	79
Figura 21-	Correlações entre os desempenhos REY (M) e a espessura do córtex Temporal, médio e superior (D) e Giro supramarginal (D) - rede associativa parieto-têmporo-occipital.....	80
Figura 22-	Correlações entre a espessura do córtex temporal (D) e desempenho no WSCT (ensaios/FMC) - rede associativa parieto-têmporo-occipital.....	80
Figura 23-	Correlações entre os desempenhos REY (M), WISC IV (IVP/IOP) e WSCT (EC1ª categoria) e a espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D) - áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral.....	81
Figura 24-	Correlações entre os desempenhos WISC IV (QIT) E RAVEN (QIT) e a espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D) -áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral).....	82
Figura 25-	mapa de valores de <i>t student</i> do teste estatístico, quando comparado o volume, <i>voxel a voxel</i> , dos grupos, ($p < 0,003$), sendo que as regiões destacadas apresentam volume maior no grupo comparativo.....	83
Figura 26-	mapa de valores realizados pelo teste <i>t student</i> (estatístico) quando comparados o volume, por regiões de interesse, pelo atlas anatômico, <i>neuromorphometrics</i>	84
Figura 27-	Correlações entre os desempenhos REY (M) e o volume da estrutura do Tálamo região (D).....	87
Figura 28-	Correlações entre os desempenhos WISC (QIT) e REY (QIT) e o volume do lobo temporal (E) e dos desempenhos WISC (IOP) e o volume do Giro orbital médio e Lobo Temporal (E) e desempenhos REY (M) e o volume do Giro orbital lateral (D) - Áreas associativas pré-frontal e têmporoparietal.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados percentuais sociodemográficos dos grupos G1 e G2, clínico e participantes do grupo comparativo, respectivamente.....	62
Tabela 2 -	Comparação percentual de participantes dos grupos G1 e G2, de acordo com a classificação de percentis sobre o Quociente de Inteligência Geral RAVEN e WISC IV (Classificação-MIOTTO,2012).....	64
Tabela 3 -	Comparação das porcentagens de participantes avaliados de acordo com os ranks percentis dos domínios e Quociente de Inteligência Geral do WISC IV (Classificação– MIOTTO,2012).....	65
Tabela 4 -	Comparação do G1 e G2, referente às porcentagens de participantes de acordo com os percentis obtidos nas categorias de análise do Teste Wisconsin.....	66
Tabela 5 -	Comparação do percentual de participantes de acordo com os percentis de análise das tarefas de reprodução de cópia e de memória do Teste Figuras Complexas de Rey.....	67
Tabela 6 -	Regiões cerebrais com espessura cortical significativamente menor em pacientes, após correção para múltiplas comparações ($p\text{-FDR} < 0,05$). Utilizou-se o atlas anatômico DK40 para segmentação cortical e análise.....	69
Tabela 7 -	Valores com significância estatística (em negrito) da correlação entre espessura cortical e desempenho na avaliação neuropsicológica em participantes com FLPNS (G1.1).....	72
Tabela 8 -	Correlações com significância estatística entre estruturas cerebrais e índices obtidos nas avaliações neuropsicológicas no grupo participantes do grupo comparativo (G2.1).	74
Tabela 9 -	Regiões cerebrais com volume significativamente maior em grupo comparativo ($p\text{-FDR} < 0,1$). Destacam-se duas regiões com significância menor do que 0,05 (em negrito).....	82
Tabela10-	Dados sociodemográficos e resultados obtidos das análises das imagens de ressonância magnética. Valores de espessura cortical e volume para regiões com diferenças estatísticas.....	85
Tabela11-	Correlação entre as medidas de volume das estruturas cerebrais, com o desempenho na avaliação neuropsicológica do G1.1.....	86
Tabela12-	Correlações entre medida de volume de estruturas cerebrais e desempenho em avaliação neuropsicológica, nas funções executivas, velocidade de processamento e quociente intelectual total em grupo comparativo (G2.1).....	87
Tabela13-	Análise de covariância das regiões de interesse, pelo teste estatístico ancova, para regiões com significância estatística para G1.1	89

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AA	Aprendendo a Aprender
ADC	Alteração de Densidade Celular
AT	Atenção
C	Cópia
CI	Controle Inibitório
CSF	Líquido Cefalorraquidiano
D	Direito
DK40	Desikan-Killiany 40
DP	Desvio Padrão
E	Esquerdo
E	Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones
CLAMC	Congénitas
FC	Flexibilidade Cognitiva
FE	Funções Executivas
FL	Fissura de Lábio
FLDLPE	Fissura Lábio direita e lábio e Palato esquerda.
FLP	Fissura de Lábio e Palato
FLPB	Fissura Lábio e Palato bilateral
FLPNS	Fissura de Lábio e Palato não síndrômicas
FLPUD	Fissura Lábio e Palato unilateral direita
FLPUE	Fissura Lábio e Palato unilateral esquerda
FMC	Fracasso em Manter o Contexto
FOV	Field of View
FP	Fissura de Palato
FPNS	Fissura de Palato não síndrômicas
GM	Gray Matter
hd	Hemisfério direito
he	Hemisfério esquerdo
HRAC	Hospital de Reabilitação e Anomalias Craniofaciais

ICV	Índice Compreensão Verbal
IMO	Índice Memória Operacional
IOP	Índice Organização Perceptual
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IU	Intrauterina
IVP	Índice Velocidade de Processamento
M	Memória
mm	Milímetros
MT	Memória de Trabalho
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Planejamento Cognitivo
QI	Quociente geral de Inteligência
QIT	Quociente de Inteligência Total
RBM	Regions-based Morphometry
ROIs	Regions of Interest
SBM	surface-based Morphometry
SD	Standard Deviation
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNS	Sinais Neurológicos Sutis
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIV	Intracraniano Total
USA	United State of the American
USP	Universidade de São Paulo
VBM	Voxel-based Morphometry
WISC IV	Escala Wechsler de Inteligência IV
WM	White Matter
WSCT	Wisconsin Card Sorting Test

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	Fissura Labiopalatina.....	25
	Desenvolvimento embrionário e fetal do sistema nervoso e da face	
2.2	humana.....	26
	Morfologia cerebral na Fissura de Lábio e Palato não	
2.3	sindrômica.....	29
2.4	Neuroimagem por Ressonância Magnética.....	33
	Aspectos neuropsicológicos cognitivos das Fissuras	
2.5	Labiopalatinas.....	34
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	GERAL.....	45
3.2	ESPECÍFICOS.....	45
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	47
4.1	Amostra.....	47
4.2	Local	50
4.3	Instrumentos.....	50
4.4	Procedimentos.....	53
4.4.1	Aspectos éticos	53
4.4.2	Coleta de dados.....	53
4.4.2.1	Avaliação Neuropsicológica.....	53
4.4.2.2	Exame de Ressonância Magnética.....	54
4.4.3	Análise de dados	57
4.4.3.1	Avaliação Neuropsicológica.....	57
4.4.3.2	Exame de Ressonância Magnética.....	57
5	Resultado	61
5.1	Estudo 1 – Análise das Funções Corticais.....	61

5.1.1	Características sociodemográficas e desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com fissura de lábio e palato não sindrômicas.....	61
5.1.2	Quociente de Inteligência Geral: fluida e cristalizada.....	63
5.1.3	Funções executivas e seus subdomínios.....	65
5.2	Estudo 2 – Achados de IRM.....	68
6	DISCUSSÃO.....	91
7	CONCLUSÃO.....	107
	REFERÊNCIAS.....	109
	APÊNDICE	121

No Brasil, um estudo pioneiro registrado sobre fissura de lábio e palato (FLP), foi de Nagem Filho, Moraes e Rocha (1968), que buscou melhores formas de entender e contribuir para a reabilitação, resultando na caracterização da sua incidência e prevalência na população escolar de Bauru (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007). A partir daí, muito se avançou nos registros e admite-se que a incidência atual, na América Latina, de acordo com o ECLAMC (2001) oscile em torno de 1:1000 crianças nascidas vivas.

No contexto internacional, o tratamento da FLP foi preconizado previamente na Dinamarca (1933), US-Lancaster (1938) e Noruega (1947), e mesmo nestes países com condições de saúde dignamente diferenciadas e há muito mais tempo, o sistema de tratamento ainda está longe de ser abrangente e ideal (SHAW et al., 2001). Mundialmente a incidência, também é de 1 para 1000 nascidos vivos em caucasianos (COOPER; RATAY; MARAZITA, 2006).

Nas últimas décadas, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio da elaboração do documento específico: *“Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies”*, requisitou a ampliação do conhecimento para prevenção e reabilitação por meio de evidências científicas para suprir as necessidades, dentre as quais, a definição de parâmetros que expressassem claramente os aspectos e relações psicológicas dos pacientes com FLP, como uma das prioridades para ampliar a compreensão da anomalia, e assim, proporcionar uma reabilitação mais efetiva (WHO, 2002).

Somada à essa necessidade atual apontada pela OMS, muito ainda se tem a avançar cientificamente, na área da Psicologia, para auxiliar o tratamento da FLP aqui no Brasil. Uma das proposições desafiadoras são as dificuldades cognitivas, expressivas nas produções até o momento realizadas, sendo um dos aspectos neuropsicológicos que merece atenção em estudos e que muito pode contribuir para o fenótipo de indivíduos com Fissura de Lábio e Palato não sindrômicas (FLPNS).

Estudos brasileiros (TABAQUIM; JACOB, 2014; PRUDENCIATTI; TABAQUIM, 2015) reforçam a diferenciação funcional nas competências cognitivas atencionais e de linguagem, bem como, nas habilidades necessárias à aquisição da leitura e escrita, indicando maior vulnerabilidade de crianças com FLP para dificuldades na aprendizagem. Tais aspectos mostram perfis abaixo do esperado para a faixa etária, quando avaliado o nível intelectual, apontando defasagens significativas no desenvolvimento de habilidades importantes e necessárias ao desempenho escolar satisfatório, sendo as funções executivas uma das mais prejudicadas, seguida da cognitivo-linguística (TABAQUIM; JOAQUIM, 2013).

A priori, as implicações do mal funcionamento cerebral, começaram a ser reveladas a partir de estudos realizados no *Peg Nopoulos Laboratory*, da Universidade de Iowa (USA), pioneiros nas avaliações destinadas a investigar o desenvolvimento do cérebro de indivíduos com FLP e suas relações com comportamento, cognição e emoção. Os pesquisadores constataram significativa probabilidade de relação no desenvolvimento embrionário anormal da face e do cérebro com correlações à déficits cognitivos (NOPOULOS et al., 2002, 2005 e 2007; CONRAD et al., 2008). As anormalidades assinaladas, são alterações anatômicas antes imperceptíveis, identificadas no cérebro, relacionadas às medidas de volume, espessura e localização de suas estruturas, implicadas nos índices inferiores de Quociente geral de Inteligência (QI), presença de sinais neurológicos sutis, maiores taxas de erros na execução de tarefas e defasagem nos índices de habilidade social nas crianças, adolescentes e adultos com FLP, em comparação a grupos comparativos sem fissura.

Tais evidências sutis só foram passíveis de serem detectadas com a utilização de técnicas avançadas como a de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), introduzida clinicamente nos anos 80 e somente no início dos anos 90 que se descobriu que as mudanças na oxigenação do sangue podiam ser medidas, inaugurando uma nova era de estudos funcionais do cérebro, viabilizando refinamentos técnicos e aplicações diagnósticas antes improváveis (HUETTEL; SONG; MACCARTHY, 2014).

Neste âmbito, os estudos internacionais (NOPOULOS et al., 2000, 2001, 2002, 2005, 2007; SHRIVER et al., 2006; CONRAD et al., 2008, 2010; WEINBERG et al., 2009; VAN DER PLAS et al., 2010; DEVOLDER et al., 2013; CHOLLET et al., 2014), conseguiram elucidar compreensões mais específicas sobre as FLP e suas inferências. Assim, as ciências médicas e outras disciplinas na sua interface, como a Neuropsicologia, tem se beneficiado desses avanços tecnológicos, utilizando-se entre outras, a imagem por Ressonância Magnética (IRM) e a Tomografia Computadorizada (TC), para a realização de diagnósticos e pesquisas.

Apesar dos avanços, ainda é limitada a capacidade da TC diferenciar a substância branca da cinzenta, e pelo seu caráter radioativo, o que dificulta a sua utilização para pesquisas. Por outro lado, a IRM apresenta maior sensibilidade a diferentes tecidos e estruturas, evidenciando mínimas alterações morfológicas em diferentes áreas cerebrais, tornando mais próxima à aplicação clínica dos achados (AMARO JÚNIOR; YAMASHITA, 2001). Possibilita também analisar diferentes aspectos, tais como: morfologia, correlações de ADC (Alteração de Densidade Celular), Espectroscopia de Prótons, que demonstra picos de metabólitos que apresentam diferentes radiofrequências e intensidades. Além disso, é um método não invasivo que, por meio da emissão de ondas de radiofrequência, sem radiação ionizante, permite o estudo do corpo humano com alto grau de precisão (LEITE, 2001).

Utilizando-se da integração da IRM e da avaliação neuropsicológica, tem havido uma melhor condição de investigar as relações estrutura-função cerebral na população com FLP (VAN DER PLAS et al., 2010; DEVOLDER et al., 2013; CHOLLET et al., 2014), permitindo compreensões mais específicas, para assim, serem planejados protocolos de reabilitação de acordo com as particularidades de cada indivíduo e de cada condição resultante do tipo de fissura que acomete a nobre estrutura facial.

Indicativos de limitações anatômicas cerebrais, antes imperceptíveis e pouco conhecidos, que acarretam prejuízos significativos para a vida dessas pessoas, justificam a necessidade de ampliação e investimento nas investigações para

compreensão das funções corticais superiores e suas correlações com estruturas encefálicas envolvidas na produção de aprendizagens acadêmicas.

No Brasil, estudos com FLPNS e utilização de IRM para investigação da relação anátomo e funcional dos aspectos cognitivos são incipientes e inéditos, porém necessários ao refinamento da compreensão sobre a anomalia. Com este propósito e oportunidade de vivenciar a ambiência em centros especializados e experientes como o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para ratificações, ou até mesmo, descobertas empíricas recentes por meio de investigações da morfologia cerebral, o presente estudo aborda os aspectos comportamentais e estruturais, desde a sua formação embrionária, sua morfologia destacando estruturas importantes que evidenciam funções prejudicadas a partir de estudos já realizados, bem como a contribuição da neuropsicologia para o processo de compreensão dos aspectos clínicos, anátomos, funcionais e comportamentais.

2.1 Fissura Labiopalatina

As fissuras congênitas de lábio e/ou palato ocupam lugar de destaque dentre as malformações presentes no nascimento, por serem deformidades craniofaciais comuns que afetam nati-vivos (FREITAS et al., 2012), com impacto importante médico, acadêmico e psicossocial (AMSTALDEN-MENDES et al., 2007). De etimologia latina, “fissura” significa fenda e/ou abertura, e considerando sua topografia anatômica, é expressa por uma abertura normal, não exprimindo necessariamente uma patologia, como por exemplo, o acidente anatômico “*fissura pterigomaxilar*”. No contexto patológico, denota abertura anatômica inata, que diverge do desenvolvimento normal (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007), como no caso da população estudada neste presente estudo.

Assim, as malformações craniofaciais, dentre elas as fissuras faciais, são estabelecidas precocemente na vida intrauterina (IU), no período embrionário e início do fetal, precisamente até a 12ª semana gestacional. Seu diagnóstico é possível mediante ultrassonografia pré-natal, entretanto, ainda não é possível tratá-las na vida IU e tampouco preveni-las precisamente, já que sua etiologia está associada a aspectos multifatoriais (FREITAS et al., 2012; ALTMANN, 1997).

O comprometimento pode acometer os lábios e rebordo alveolar até a 8ª semana, e o palato, até a 12ª semana de vida gestacional, sendo denominada pré-forame quando acomete somente o lábio, pós-forame, o palato, e transforame quando envolve ambos (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

Por ter diferentes características anatômicas e funcionais, houve a necessidade de classificá-la para maior compreensão. Assim, Spina et al. (1972) agregaram prefixos latinos ao termo “Forame Incisivo” com a finalidade de especificar a localização da fissura e evocar sua origem embriológica. Os prefixos pré, trans e pós referem-se, respectivamente às fissuras isoladas de palato primário,

fissuras conjuntas de palatos primário e secundário e finalmente isoladas de palato secundário. Ocorrem também as fissuras desvinculadas do forame incisivo, classificadas à parte em função da sua baixa incidência, denominadas de fissuras raras da face. Esta classificação permite pensar sobre o diagnóstico, reabilitação e prognóstico do tratamento das fissuras, pela lógica do envolvimento anatômico e suas implicações (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

No Brasil, essa classificação foi modificada por Silva Filho et al. (1992) e adotada como Fissura de Lábio (FL), Fissura de Palato (FP) ou Fissura de Lábio e de Palato (FLP). Podem estar associadas ou não às síndromes, e quando não está relacionada a causas primárias sindrômicas são denominadas de Fissura de Lábio e Palato não sindrômicas (FLPNS) (FREITAS et al., 2012 e MOORE; PERSAUD, 2012). Em virtude das alterações decorrentes das FLP, os pacientes necessitam de cirurgias reparadoras tanto para o lábio, quanto para o palato. Estudos reforçam que tais intervenções devem ocorrer em idade precoce, pois comprometem o desenvolvimento de funções, tais como: funcionamento do mecanismo velofaríngeo, audição, deglutição, linguagem e cognição (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

Para a compreensão da FLPNS é necessário revisar conceitos inerentes à formação da face, sistema nervoso e demais processos coincidentes durante o desenvolvimento embrionário do ser humano.

2.2 Desenvolvimento embrionário e fetal do sistema nervoso e da face humana

O final da terceira semana de gestação é caracterizado pelo surgimento das camadas ectoderma, mesoderma e endoderma que originarão respectivamente os sistemas nervoso, musculoesquelético, e demais órgãos do corpo humano. À medida que a linha primitiva se alonga, um acúmulo de células formará o nó primitivo (fosseta primitiva) e em seguida, o sulco primitivo (MOORE; PERSAUD, 2012).

Destaca-se nesta terceira semana, a ocorrência de um dobramento formando os arcos faríngeos, que darão origem ao processo maxilar e mandibular (1º arco) dos músculos da face, processo estilóide (osso temporal), pequenos cornos do hioide e parte posterior do digástrico (2º arco), osso hióide e músculo estilofaríngeo (3º arco) e cartilagens da tireóide, músculos elevadores do palato, úvula, músculos constritores da faringe (4º arco). Neste interim, ocorre o espessamento das células epiteliais do ectoderma intra-embrionários acima da notocorda, formando a placa neural e posteriormente o tubo neural, (primórdio do sistema nervoso) (SCHOENWOLF, 2016).

No ponto em que as bordas se fundem, algumas células neuroectodérmicas perdem sua afinidade pelas células vizinhas e se destacam, deslocando-se lateralmente para constituir a crista neural. Logo, o tubo neural será responsável pelo Sistema Nervoso Central (Encéfalo e Medula Espinal) e a crista neural responderá pela formação do Sistema Nervoso Periférico. Quando se encerra o fechamento do tubo neural, aproximadamente na quarta semana (28 dias), separando-se do ectoderma epidermal ou de superfície, uma população de células da crista neural abandona a parte dorsal do tubo e começa a se espalhar por todo o dorso do tubo neural (SCHOENWOLF, 2016; MOORE; PERSAUD, 2012; LENT, 2008). Ainda nessa quarta semana, enquanto inicia o desenvolvimento do processo fronto nasal e o surgimento do estomodeu (boca primitiva), também ocorre a distinção das flexuras e protuberâncias, e a extremidade cefálica dará origem a três dilatações, distinguindo-se em cérebro anterior (prosencéfalo), cérebro médio (mesencéfalo) e cérebro posterior (obencéfalo).

Na quinta semana, o processo de diferenciação dos processos maxilares e mandibulares e a formação do palato (primário originário da fusão dos processos nasais mediais e o secundário ou definitivo das cristas palatinas derivadas dos processos maxilares), iniciam-se concomitantemente, surgindo diversas regiões, com diferentes estruturas e funções. Dentre essas, o tecido neural induzido tem características mais rostrais e dará origem ao prosencéfalo, e conseqüente ao telencéfalo (hemisférios cerebrais e ventrículos laterais) e diencéfalo (tálamo, hipotálamo, epitálamo e terceiro ventrículo). Assim como, o mesencéfalo e o

rombencéfalo (mielencéfalo e metencéfalo), as diferentes porções do sistema nervoso passam a ter características próprias que vão lhe conferir funções específicas. Essa diferenciação, tanto no eixo rostro-caudal como no eixo dorso-ventral, ocorre sob a influência da expressão diferencial de genes e da secreção localizada de substâncias solúveis, às quais as células neurais são expostas (LENT, 2008).

O córtex cerebral, proveniente de um par de invaginações da vesícula prosencefálica primitiva e das duas vesículas telencefálicas, apresenta diversas áreas com funções específicas. Cada uma dessas áreas deve receber conexões precisas de núcleos talâmicos distintos e emitir outras tantas projeções para outras áreas corticais ou para regiões subcorticais (SCHOENWOLF, 2016).

A expansão dos hemisférios cerebrais, direito e esquerdo, cobrirá sucessivamente o diencéfalo, o mesencéfalo, o metencéfalo e o mielocéfalo, sendo que esse crescimento acarretará a formação dos lobos frontal, temporal, parietal e occipital (MOORE; PERSAUD, 2008; SCHOENWOLF, 2016)

Da sexta à oitava semana gestacional, ocorrerão o surgimento das narinas, lábios e a formação do ventrículo, bem como o plexo coroide e o fluído cerebral espinal, os sulcos e giros, em função do rápido crescimento das superfícies cerebrais caracterizando, portanto, o aparecimento do encéfalo maduro. Na décima semana surge o corpo caloso, estrutura fundamental na integração hemisférica (SCHOENWOLF, 2016).

Assim, a partir da 4ª semana, estão sujeitas as malformações de lábios, podendo se concretizar até a 8ª semana, e os processos palatinos se definirão até a 12ª semana. Falhas no fechamento do lábio e/ou palato ocorrem concomitantemente às condições de vulnerabilidade na formação das estruturas cerebrais, uma vez que vivenciam períodos similares no desenvolvimento. Possíveis alterações, sutis ou tênues, poderão ser percebidas no momento da operacionalização das funções corticais superiores, específicas e refinadas (NOPOULOS et al., 2000, 2001).

2.3 Morfologia cerebral na Fissura de Lábio e Palato não síndrômica

Na literatura, tem sido frequente encontrar estudos sobre fatores de risco extrínsecos como contribuintes, e até determinantes, dos prejuízos acometidos em pessoas com FLPNS, tais como, desajustamento psicossocial, falta de comprometimento educacional e inclusivo, dentre outros (CUNHA et al., 2017; FERNANDES, 2014; LEMES, 2010; BACHEGA, 2002), porém, são escassas as investigações sobre as influências de aspectos intrínsecos. Consequentemente, há necessidade de se formular novas proposições, dentre essas, investigações sobre a morfologia e anatomia cerebral que possam auxiliar a desvendar possíveis alterações deficitárias.

Com esse propósito, Nopoulos e seus colaboradores, desde o ano de 2000, nos USA, foram pioneiros em investigações da relação estrutural e comportamental envolvendo a população de indivíduos com anomalias craniofaciais, o que ainda é incipiente no Brasil com essa população. Os quadros (1a e 2a), constantes nos Apêndice A, apresentam uma revisão de estudos que indicam alterações morfológicas e neuropsicológicas encontradas. O Quadro 1a, evidencia a trajetória de estudos realizados com adultos com FLPNS pelo *Nopoulos Laboratory* (Iowa/USA) e seus principais achados de análises de IRM e suas correlações com avaliações neuropsicológicas. E o Quadro 2a, reflete a continuidade das proposições com adultos, porém com amostras de crianças e adolescentes.

Em função das anormalidades apontadas nos estudos de Nopoulos e seus colaboradores, os principais comprometimentos em pessoas com FLPNS, são sinais neurológicos sutis e alterações morfológicas nas seguintes estruturas: lobos frontal, parietal, temporal e occipital; massa cinzenta e branca; cavidade do septo pelúcido; cerebelo e líquido cefalorraquidiano.

O sistema nervoso (SN) constitui um importante sistema regulatório, formado por células neuronais (neurônios) e não neuronais (neuroglia), interconectados e distribuídos no SNC e no SNP. O SNC é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, responsável por processar informações e gerar os mais variados

comportamentos. O SNP, comunica-se com os tecidos corporais, por meio de nervos, gânglios e terminações nervosas periféricas, encarregados da detecção de estímulos, da condução das informações pelo corpo e da ativação dos efetores (SHOLL-FRANCO, 2015).

O cérebro, é a parte mais volumosa do encéfalo e possui inúmeras convolações por ser bastante pregueado. Suas partes mais elevadas denominam-se giros, que são separados por depressões conhecidas por sulcos cerebrais. Possui essa aparência para melhor ajustar-se à cavidade do crânio, podendo ser vista sua segregação pelos corpos celulares dos neurônios e seus prolongamentos, e dessa forma, tanto o encéfalo como a medula espinal possuam duas porções distintas. Uma região mais interna, denominada de substância branca, constituída em sua maioria por prolongamentos de neurônios (axônios envoltos pela mielina) e células da glia, regiões de tráfego de informações, ricas em axônios mielinizados, e outra região, mais periférica, o córtex cerebral (JOTZ et al., 2017).

O córtex é considerado uma das regiões mais importantes do SNC e é composto por neurônios, células glia e pela substância cinzenta. Trata-se de uma fina camada que recobre todas convolações localizadas na superfície do encéfalo, formada sobretudo por corpos celulares dos neurônios e células da glia. Responsável por funções como percepção, controle dos movimentos e das ações, comportamentos e funções cognitivas (aprendizagem, memória, linguagem, inteligência) (ARRUDA, 2015).

Os hemisférios cerebrais dividem o cérebro em esquerdo e direito e são separados um do outro pela fissura longitudinal, porém interconectados pelo corpo caloso na parte medial e central. Além disso, têm-se a subdivisão nos quatro lobos nomeados de acordo com os ossos cranianos que o recobrem: **Frontal**, executor de ações, sua principal função é a coordenação de atividades motoras, responsável pelo pensamento e emoções. **Parietal**, coordena as sensações da pele, a zona anterior, córtex somatossensorial, e possibilita a recepção de sensações (tato, dor, temperatura...) que advém do ambiente e são exteriores ao corpo, e por sua vez, a zona posterior é responsável por analisar, interpretar e integrar as informações recebidas pela zona anterior. **Temporal**, principal função é o processamento da

audição, memória, responsável pelos sons, pela compreensão da linguagem e ainda pela vigília. **Occipital**, responsável, essencialmente pela visão através do córtex primário e ainda pelo processamento e percepção da visão (MARTIN et al., 2013). A Figura 1 representa topograficamente a divisão e localização dos lobos.

Fonte: ANATOMIA/Neuroanatomia-Martin-2013-4ed.

Figura 1 – (A) Face lateral do hemisfério cerebral e do tronco encefálico e uma parte da medula espinal. As diferentes cores correspondem às áreas funcionais do córtex. (B) Destaque para os quatro lobos do córtex cerebral e o lobo insular. (C) Face medial cerebral.

Existem também espaços cerebrais denominados ventrículos e cisternas, onde são preenchidos pelo líquido, conhecido também como líquido cefalorraquidiano ou líquido cerebrospinal, tem aspecto de água, isto é, incolor,

límpido e translúcido. Esse líquido está presente nas cavidades ventriculares do encéfalo e no espaço subaracnóideo em volta da medula espinal e do cérebro. É produzido pelos plexos coróides nas cavidades ventriculares e absorvido pelas granulações aracnóides para os seios da dura-máter e, para a corrente sanguínea. O líquido apresenta várias funções, ou seja, promove a remoção de diferentes metabólitos, protege mecanicamente o encéfalo pois flutua nesse meio, e contém anticorpos e leucócitos, o que auxilia a defesa contra agentes e microrganismos externos (MENEZES, 2015).

O septo pelúcido, outra estrutura evidente nos estudos apresentados, é uma partição transparente vertical, fina, consistindo de duas folhas, separadas por um intervalo estreito chamado de cavidade do septo pelúcido. Este espaço fechado tem dimensões diferentes e mede em média 3 cm de comprimento, sendo sua largura de 2 a 3 mm, geralmente terminando na parte central do corpo caloso. Essa cavidade está presente em todos os recém-nascidos e começa a se fechar pouco antes do nascimento de bebês a termo. Essa cavidade em crianças, com medidas de 0,95 cm e 0,81 cm de profundidade, consideradas como anormalidade da maturação do desenvolvimento das estruturas da linha média do cérebro (DUQUE PARRA, 2012). A Figura 2 demonstra a localização dessa cavidade.

Fonte: Koerte et al., 2016, Journal of Neurotrauma.

Figura 2 – IRM T1 no plano mediano sagital, direita, ex. cavidade do Septo Pelúcido visível em fatia coronal e esquerda medição dessa cavidade.

Outra estrutura é o cerebelo, do latim “*cerebrum*”, que significa pequeno cérebro, e forma junto com o cérebro os dois órgãos suprasegmentares do sistema nervoso central, pois não apresenta a segmentação relativa aos nervos espinais e cranianos. Anatomicamente, o cerebelo situa-se na fossa posterior do crânio, dorsalmente em relação ao tronco cerebral, e é formado por uma parte ímpar, mediana, o vermis, e pelos seus hemisférios cerebelares. Divide-se em 3 lobos separados por 2 fissuras: o *lobo anterior*, o *lobo posterior* e o *lobo flocculonodular*. Classicamente, está relacionado com as funções de regulação do tônus muscular e da postura, apresentando importantes conexões com o córtex cerebral motor, envolvido no controle de movimentos mais complexos e elaborados (ARRUDA, 2015). O cerebelo também tem sido implicado em funções cognitivas, de áreas associativas dos hemisférios cerebrais, com circuitos em regiões pré-frontais, occipito-parietal, temporal e límbica (BUGALHO; CORREA; VIANA-BAPTISTA, 2006; BENATI; TABAQUIM, 2018).

Assim, a partir da combinação da análise das IRM e avaliação neuropsicológica dessas estruturas cerebrais, tornam-se valiosos e sensíveis os métodos que possibilitam auxiliar no preenchimento da lacuna existente na literatura, do padrão de desenvolvimento morfológico das estruturas cerebrais e os seus comprometimentos nas funções percepto-motoras e executivas em crianças e adolescentes com FLPNS.

2.4 Neuroimagem por Ressonância Magnética

Uma das grandes descobertas tecnológicas de apoio a investigações, nas últimas décadas, foi a imagem por Ressonância Magnética (IRM), garantindo melhores condições para a compreensão das funções cerebrais, contribuindo de forma expressiva para novos achados no campo da Neuropsicologia, assim como, o seguimento prospectivo-evolutivo dos distúrbios cognitivos (ARCURI; McGUIRE, 2001).

Os exames de IRM são recursos auxiliares valiosos na identificação de alterações anatômicas e variações no fluxo sanguíneo em resposta à atividade neural, tornando-se assim importante ferramenta de apoio ao diagnóstico e prognóstico de patologias, principalmente as cerebrais (COVOLAN et al., 2004). As neuroimagens assumem aplicações de curva ascendente, não invasivas e flexíveis, avaliando desde estruturas até conectividade funcional (LEONI et al., 2012).

Entre outras vantagens desse exame, destaca-se a quantidade de informações que disponibiliza sobre o órgão em análise, por não utilizar radiação para gerar as imagens. Além disso, amplia sua aplicação e abre a perspectiva para serem criados novos padrões na avaliação de disfunções neurológicas, mapeando regiões cerebrais responsáveis por funções primárias sensório-motoras, da linguagem, memória, dentre outras. Ademais, sem ser invasiva, permite estudar voluntários sadios para elucidar diferentes aspectos neurofisiológicos cerebrais (COVOLAN et al., 2004).

É reconhecida, na literatura, a importância da integração de fatores estruturais e funcionais na promoção do desenvolvimento e na adaptação do indivíduo (DIXON et al., 2011). Estudos norte-americanos longitudinais com pacientes com FLPNS, utilizando-se da neuroimagem, com o objetivo de avaliar o desenvolvimento do cérebro e sua relação com comportamento, cognição e emoção, revelaram correlações entre o desenvolvimento anormal da face com alterações no funcionamento cerebral, decorrentes de condições primárias atípicas em processos primitivos, durante o período da embriogênese (NOPOULOS et al., 2000, 2001, 2002, CHLOE et al., 2014; RICHMAN et al., 2012).

2.5 Aspectos neuropsicológicos cognitivos das Fissuras Labiopalatinas

Além dos aspectos estruturais e estéticos das FLPNS, há de se considerar outros achados clínicos, cognitivos e comportamentais, apontados por estudos longitudinais. No geral, há indicadores consistentes de maior propensão para déficits

cognitivos, com significativa discrepância quando comparados ao grupo sem fissura, sem fissura manifestando escores inferiores, principalmente nas medidas de *inteligência geral* (NOPOULOS et al., 2000, 2001, 2002, 2007; SHIRIVER et al., 2006; CONRAD et al., 2008; WEHINBERG et al., 2012; CHOLLET et al., 2014; FERRO, 2015; TABAQUIM; VILELA; BENATI, 2016), *linguagem* (CONRAD et al., 2010; JACOB; TABAQUIM, 2014; FERRO, 2015; PRUDENCIATTI, 2015; CAVALHEIRO, 2016; TABAQUIM; VILELLA; BENATI, 2016; PRUDENCIATTI; HAGE; TABAQUIM, 2017) *funções executivas* (GANNAN; TEIXEIRA; TABAQUIM, 2015; TABAQUIM; VILELLA; BENATI, 2016, JOAQUIM, 2017; FERREIRA, 2017) e *perceptovisomotora* (CONRAD et al., 2008; TABAQUIM; FERRARI; SOUZA, 2015; SOUZA, 2016) .

Notoriamente, déficits nas funções supracitadas interferem na competência da pessoa com ou sem FLPNS em aprender, sejam nas tarefas acadêmicas, quando em fase escolar, ou em tarefas do cotidiano, ao longo do desenvolvimento. O processamento da informação (ROTTA, 2007), caracteriza-se por déficits associados à inteligência e a cognição, dois componentes distintos, porém inter-relacionados para a aprendizagem eficaz. Compreende-se a inteligência relacionada ao raciocínio do indivíduo e a cognição decorrente do conhecimento adquirido por meio dos recursos intrínsecos e extrínsecos.

Logo, inteligência originária do latim “*intelligentia*”, significa aprender ou compreender, e cognição, do latim “*cognitio*”, significa conhecer ou ter o mundo (FARIA, 1992). Frequentemente são conceitos muito discutidos teoricamente, porém concorda-se que inteligência envolve toda capacidade de raciocinar e compreender ideias complexas, para resolução de problemas, não desprezando evidências que sugiram interferência genética e ambiental (NISBETT et al., 2012).

Cabe salientar, que na primeira metade do século passado existiam duas posições extremas sobre inteligência: Spearman (1927) definindo que toda a atividade intelectual se exprime num fator geral (g) e a de Thurstone (1938) chamada teoria das aptidões primárias, defendendo a inexistência de um fator geral e, no lugar disso, um conjunto de habilidades básicas ou primárias. Entretanto, na segunda metade do século passado esta concepção polarizada, evoluiu para um

modelo integrado hierárquico chamado de Teoria Gf-Gc (inteligência fluida e cristalizada) iniciada por Cattell (1941, 1971), desenvolvida e aprimorada por um de seus estudantes chamado Horn (1991).

Já a cognição seria um processo mental composto por diversas capacidades necessárias para a realização de tarefas referentes a obtenção e aquisição do conhecimento. Dessa forma, mecanismos específicos são desenvolvidos por meio do funcionamento cerebral, determinando que, sem a capacidade de cognição, não se pode demonstrar a inteligência (NISBETT et al., 2012).

Assim, entre os métodos para se compreender e medir a inteligência e a cognição, a Neuropsicologia teve importante contribuição, identificando as alterações no desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro e sua relação com o comportamento, por meio do emprego de instrumentos padronizados (escalas e testes neuropsicológicos) e não padronizados (entrevistas, observações, etc) para a investigação de recursos cognitivos, tais como: habilidades atencionais, perceptivas, linguísticas, raciocínio, abstração, memória, visuoespaciais, afetivas, percepto-motoras, executivas, dentre outras, utilizados durante o desenvolvimento e conduta do indivíduo, bem como, possibilitando a construção do quociente geral, que seria a inteligência (FROTA et al., 2016).

A preservação ou prejuízo dessas funções estariam cerceadas pela eficiência na conectividade em rede das regiões cerebrais. Para entender esse funcionamento, no presente estudo, utilizou-se os conceitos de Luria (1966), originários das ideias de Vygotsky, um dos primeiros teóricos interessados pelo dano orgânico do cérebro, que mais tarde, teria suas ideias transformadas em sistema funcional por Luria, revelando assim a Neuropsicologia contemporânea.

A proposição fundamental introduzida pela ciência psicológica soviética, seria da teoria da “localização dinâmica” das funções mentais superiores, sem uma área específica para cada função. Nesse caso, localização seria distinguir regiões do cérebro, que integradas, resultariam em uma atividade mental complexa (LURIA, 1973). Como exemplo, áreas responsáveis pela linguagem se tornam

funcionalmente conectadas a regiões vinculadas ao processamento visual e motor a partir da invenção da escrita (LURIA, 1976).

A integração dessas áreas, em processos cognitivos, se forma em função do agrupamento de estruturas cerebrais que se operacionalizam como em um “concerto”, expressão dada pelo próprio Lúria, cada uma com sua própria contribuição para a organização desse sistema funcional. Foram denominadas e descritas como, *primeira unidade* funcional, para regular o tono ou a vigília (localizada no tronco, do subcortex para baixo), mantém consciência e atividade; *segunda unidade* responsável em obter, processar e armazenar as informações que chegam do mundo exterior (localizada no lobo occipital, temporal e parietal, seus neurônios são determinados, modais e polimodais); e *terceira unidade* funcional para programar, regular e verificar a atividade mental (localizada na frente no lobo frontal), considerada a mais complexa (AKHUTINA, 1970) (Figura 1).

O princípio estrutural e sistêmico dessas funções psicológicas superiores, representa uma complexa cooperação entre zonas cerebrais. No córtex, pode-se encontrar as *áreas primárias*, aonde se realiza a projeção (recebe impulsos da periferia e os reenvia novamente à ela); *áreas secundárias*, de projeção e associação (recebem os estímulos e são processados) e as *áreas terciárias*, zonas de superposição e execução (responsáveis pelas formas mais complexas de atividade mental, executando as informações processadas) (LURIA, 1973).

Fonte: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/301895/mod_resource/content/1/Teoria_do_Sistema_Funcional_texto
 Figura 3 - Localização das áreas e unidades do córtex cerebral, segundo Lúria (1970)

A avaliação neuropsicológica se estruturou para identificar distúrbios das funções superiores produzidos por alterações cerebrais, desencadeando respostas comportamentais, diagnóstico diferencial e identificação do comprometimento das funções cognitivas. O uso de protocolos de avaliação neuropsicológica em pessoas com FLPNS, auxilia no mapeamento das redes neurais distintas, porém integradas, possibilitando uma análise aprimorada dos recursos intelectuais e cognitivos nesta população.

Para garantir e assegurar confiabilidade na compreensão dos sistemas funcionais cerebrais, a partir dos dados observados nos estudos já realizados, encontra-se com frequência, prudência quanto à diversificação na escolha e uso dos testes para integralizar protocolos de investigação desses domínios cognitivos. Esse cuidado garante maior abrangência quanto às funções e domínios investigados, bem como, proporciona comprovações que previnem sutis variações nos resultados.

As investigações realizadas na população com FLP e outras anomalias craniofaciais, tem se utilizado de vários instrumentos, quando se refere ao *Quociente de Inteligência Geral*, os mais comumente utilizados tem sido o teste WISC IV (COELHO; MORETTI; TABAQUIM, 2012), Matrizes Progressivas de RAVEN (FERRO, 2015; JOAQUIM, 2017; PRUDENCIATTI, 2018) e o R2 (TABAQUIM; VILELA; BENATI, 2016); para os processos de *linguagem*, a Bateria de Avaliação de Pré-Competências para Leitura e Escrita – BACLE (TABAQUIM; VILELA; BENATI, 2016, PRUDENCIATTI, 2015), provas verbais do WISC IV (COELHO; MORETTI; TABAQUIM, 2012), TDE (BODONI; TABAQUIM, 2018), Perfil de Habilidades Fonológicas, o Boston *Naming Test* (PRUDENCIATTI; HAGE; TABAQUIM, 2017) e o Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* (TVIP), (JACOB; TABAQUIM, 2014); *Funções Executivas*, WISCONSIN (JOAQUIM, 2017; FERRO, 2015; GANNAN; TEIXEIRA; TABAQUIM, 2015); *percepto-visomotor*, Teste visomotor de Bender (TABAQUIM et al., 2014), Bateria Psicomotora (BPM), (SOUZA; PEREIRA; TABAQUIM, 2018), e Exame neuropsicológico infantil (TABAQUIM; FERRARI; SOUZA, 2015).

Dentre as funções corticais superiores, destacam-se as Funções Executivas (FE), responsáveis pelo desempenho das crianças em idade escolar e que

acompanhará o indivíduo ao longo do seu desenvolvimento (CIASCA et al., 2015). Sua estrutura anatômica compreende a região frontal, especificamente a pré-frontal, conhecida como centro executivo, região que alcança o ápice do seu desenvolvimento na segunda infância (6-10 anos), completando sua mielinização somente no período de início da adolescência e entrada na fase adulta (10-23 anos).

O constructo teórico das FE é multifatorial, formado por habilidades cognitivas responsáveis pela capacidade de autogerenciamento e autorregulação, indispensáveis para o controle e equilíbrio das emoções, ações e pensamentos. (BARROS; HAZIN, 2013).

Na literatura, observa-se certa diversidade em relação ao conjunto de subdomínios que compõem as FE. Contudo, boa parte desses componentes tem conformidades de acordo com os principais constructos teóricos. Dentre os modelos cognitivos que explicam as FE, pode-se destacar o de Kerr e Zelazo (2004), que propôs a divisão em quentes (processos que demandam a regulação do afeto e da motivação) e frias (aspectos puramente cognitivos). O modelo psicométrico de Miyake et al. (2000), especifica-as em três principais funções: flexibilidade cognitiva, monitoramento das representações da memória de trabalho e controle e inibição de respostas dominantes. A revisão mais recente realizada por Diamond (2013), apontou como os principais componentes das FE, a inibição ou controle inibitório, controle de interferência ou distratores, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. Entre todos esses constructos, há consenso de que os componentes principais das FE são: flexibilidade cognitiva (FC), planejamento cognitivo (PC), controle inibitório (CI), memória de trabalho (MT) e atenção (AT).

Assim a flexibilidade cognitiva, é entendida como a capacidade de alterar a estratégia e os objetivos em função de opções anteriores malsucedidas, incluindo a capacidade de alterar a trajetória da ação e alternar a atenção dispensada. Seu mal funcionamento pode impossibilitar a habilidade de abstração (LEÒN et al., 2013; GANNAM; TEIXERA; TABAQUIM, 2015), manipulação de informações concorrentes, atenção, formação de conceitos e memória de trabalho (DIAS et al., 2015; GARRETO, 2015; CARISSIMI et al., 2017).

O planejamento cognitivo, de acordo com o modelo evolutivo-neuropsicológico das FE de Barkley (1997, 2001, 2006/2008), é entendido como habilidade intencional de definir e estruturar ações para atingir um objetivo. Oliveira e Nascimento (2014) propuseram uma organização baseada em oito componentes: consciência do objetivo, geração de possibilidades, escolha de uma alternativa, estabelecimento dos passos, antecipação das consequências, hierarquização dos passos, determinação dos recursos e monitoramento das ações.

O controle inibitório, envolve a capacidade de controlar a atenção, o comportamento, os pensamentos e emoções, para anular a predisposição interna ou atração externa em atrapalhar a execução de uma ação apropriada ou necessária. Sem o controle inibitório, as ações ficam suscetíveis aos impulsos, aos velhos hábitos de pensamento ou às respostas condicionadas (DIAMOND, 2013).

A atenção, relaciona-se com a capacidade do indivíduo responder predominantemente aos estímulos que lhe são significativos, mantendo a informação em mente por vários segundos, denominando-se atenção concentrada. Sua base neural inclui o sistema pré-frontal-parietal, região facilitadora para manter foco seletivo, desligando pensamentos irrelevantes (DIAMOND, 2013; BARBOSA; MIRANDA; BUENO, 2014). O processo de desenvolvimento dos componentes da atenção, uma das funções indispensáveis para aprendizagem, envolve diferentes regiões corticais, dentre as quais a região pré-frontal tem papel magistral (TOLEDO et al., 2015). É compreendida por quatro subcategorias interdependentes: *seletiva*, responsável pela eleição do estímulo-alvo; *sustentada*, que mantém o foco atencional por determinado intervalo de tempo, em meio a uma série de estímulos; *alternada*, que reveza o foco atencional entre diferentes estímulos e *dividida*, que desempenha duas tarefas simultaneamente (RUEDA; MONTERO, 2013).

Logo a memória de trabalho, distingui-se pelos seus conteúdos, verbal (linguagem) e não-verbal (viso espacial), que abrangem a manutenção das informações por um curto período de tempo e a capacidade de manipulá-las mentalmente, para sua reorganização, compreensão de instruções, inclusão de novas informações, conexões entre diferentes propriedades e distinção entre elementos integrados. Sendo a memória de trabalho um constructo com

multicomponentes, diversas vias compõem os substratos neurais utilizados para sua execução. Estudos de neuroimagem buscam mapear a localização cortical e as conexões subjacentes ao funcionamento da memória de trabalho, tais como o de Diamond, et al., (2007) e os de Baddeley e Hitch (1974), que revelaram sua ativação, no córtex pré-frontal dorsolateral.

Algumas atividades motoras finas, como a escrita cursiva, dependem tanto do desenvolvimento percepto-visomotor, quanto do desenvolvimento da atenção para sua execução. A percepção visual requer a interação entre a atenção voluntária e a capacidade de programação e reprogramação dos órgãos que irão realizar a atividade motora, em decorrência da integridade de estruturas corticais (STENICO; CAPELLINI, 2013).

A integração das habilidades de atenção e percepto-visomotora facilitam a entrada de estímulos sensoriais por mecanismos de seleção e captação de estímulos. Tais funções cognitivas funcionam por meio de redes neuronais, formando um circuito indispensável para a aquisição da aprendizagem (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010).

A Linguagem é também uma função que envolve habilidades corticais, que, por meio dela, a comunicação torna-se possível para expressar ideias, emoções e desejos, além de contribuir para o desenvolvimento de outras competências, como na cognição. Alterações genéticas ou adquiridas podem impedir a sua aquisição e desenvolvimento normal (PERANI et al., 2011). Segundo o modelo de Wernicke-Geschwind, existem duas áreas corticais para a linguagem: anterior e posterior, ambas de associação. Na área anterior está a região de Brocca, que compreende a expressão da linguagem, e na parte posterior, a de Wernicke, que se situa na junção entre os lobos parietal e o temporal, e corresponde a área 22 de Brodmann. Relaciona-se com a percepção da linguagem, aonde o fascículo arqueado serve como “ponte”, por meio do qual, as informações da expressão da linguagem passam da área de Brocca para a área de Wernicke (KERTESZ, 2006).

Outro conceito que deve ser levado em consideração em meio à organização teórica dessas funções tão importantes para o desenvolvimento cognitivo é o termo

“sinais neurológicos sutis” (SNS), que aparece em estudos sobre o desenvolvimento anormal do cérebro (PEDROSO; SALGADO; TEIXEIRA, 2010; CONRAD et al., 2008) e que muito contribui para a atuação da Neuropsicologia. Criado, em 1947, pela neuropsiquiatra norte-americana Laretta Bender, em referência à observação de alterações no exame neurológico de crianças com esquizofrenia em função da ausência de lesões estruturais observáveis no sistema nervoso central (KAPLAN; SADOCK, 2007).

O termo “sutil”, portanto, não se refere à pouca gravidade clínica ou decorrente de poucos sinais presentes no decorrer da patologia (TREMOLIZZO et al., 2015). O termo foi adotado pela baixa capacidade de localização da alteração. Os sinais sutis podem indicar fatores de risco para os transtornos psiquiátricos e até sugerirem disfunções em redes neurais particulares, pois fornecem informações adicionais em relação à fisiopatologia das desordens. Assim, a presença dos sinais sutis nas interconexões neurais, podem derivar de desequilíbrios anatômicos.

A interferência das otites de repetição nas crianças com FLPNS devem ser consideradas nas avaliações neuropsicológicas, pois podem indicar riscos para o desenvolvimento no processamento auditivo, linguagem, fala e aprendizagem, apresentando assim diferenças significativas no desempenho das atividades relacionadas ao funcionamento cognitivo e progresso escolar (MORAES et al., 2011). Crianças com otites de repetição, durante a infância, tendem a apresentar diferenças importantes no desempenho das atividades envolvendo a percepção e memória auditiva, aquisição de linguagem oral e competência escolar (ASBJORSEN et al., 2000; BALBANI; MONTOVANI, 2003).

Indicadores recentes, baseados na combinação de protocolos robustos de avaliações neuropsicológicas e IRM podem direcionar para uma melhor compreensão das relações entre estrutura, conectividade cerebral e desempenho cognitivo, uma vez que alterações no cérebro de pessoas com FLPNS, estiveram correlatos a comprometimentos cognitivos, prejuízos em quociente intelectual geral, função perceptivomotora e funções executivas (NOPOULOS et al., 2000, 2001, 2002, 2005, 2007, 2010; SHIVRER et al., 2006; CONRAD et al., 2008, 2010;

WEHINBERG et al., 2009, 2012; DEVOLDER et al., 2013, 2015; CHOLLET et al., 2014).

Dessa forma, além das evidências apontadas em investigações com bases estruturais e funcionais, descritas sobre indivíduos com FLPNS, verifica-se a necessidade de continuidade e abrangência de estudos inovadores que possam fortalecer os achados e contribuir para o avanço da ciência.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Identificar o perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipo de crianças com fissura labiopalatina transforame, numa relação clínico-anátomo-funcional.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Caracterizar as funções cognitivas relacionadas à percepção visomotora e as funções executivas, nos seus domínios: atencional, memória operacional, controle inibitório, planejamento cognitivo e flexibilidade mental;

3.2.2 Analisar a estrutura multiplanar e volumétrica encefálica decorrentes de imagens tridimensionais;

3.2.3 Identificar alterações morfológicas cerebrais e relacionar com o desempenho neuropsicológico dos participantes com fissura transforame não síndrômica. As alterações poderão ser verificadas a partir das seguintes correlações:

3.2.3.1 medidas volumétricas e de espessura cortical dos lobos cerebrais e demais estruturas com os índices de desempenho das funções executivas e percepto-visomotoras;

3.2.3.2 medidas volumétricas da massa cinzenta e branca com os índices de QI geral e de velocidade de processamento;

3.2.3.3 medidas da distância da cavidade do septo pelúcido com índice de QI geral.

Trata-se de um estudo transversal de sujeitos com Fissura de Lábio e Palato não sindrômicas. Partiu-se da hipótese de que crianças e adolescentes com fissura de lábio e palato não sindrômicas apresentariam sutis alterações morfológicas cerebrais em áreas corticais específicas, resultando em déficits nos desempenhos relacionados às funções percepto-motoras e executivas.

4.1 Amostra

A amostra do presente estudo foi composta por dois grupos: clínico e comparativo. Para composição do grupo clínico com FLPNS (G1), os participantes foram recrutados no ambulatório de fissuras e anomalias craniofaciais do Hospital de Reabilitação de anomalias craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC). Sendo assim, a abordagem destes pacientes para convidá-los à participação da pesquisa ficou direcionada à presença de fissura transforame diagnosticada por equipe interdisciplinar desde sua matrícula no hospital e reparada com procedimentos cirúrgicos anteriores (estéticos e funcionais).

De outro modo, o segundo grupo, denominado grupo comparativo (G2), incluiu participantes sem a FLPNS, com idades e distribuição sociodemográficas semelhantes aos participantes do grupo clínico, recrutados em uma clínica de neuroimagem e convidados a participarem do estudo.

Assim sendo, foram recrutados inicialmente 40 participantes, submetidos ao protocolo de avaliação deste estudo, acompanhado de consentimento formal.

Para todos os voluntários desta pesquisa foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade:

Grupo clínico com FLPNS (G1), estar matriculado no Hospital de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP); ter diagnóstico de fissura lábio e palato

não síndrômica reparada; estar na faixa etária do estudo (10 anos à 16 anos e 11 meses); frequentar a Educação Básica; consentir formalmente com a participação por meio dos procedimentos éticos (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido [TALE]).

Grupo comparativo sem FLPNS (G2), estar matriculado e frequentar a Educação Básica; não ter diagnóstico de fissura de lábio e palato, estar na faixa etária do estudo (10 anos à 16 anos e 11 meses), ter realizado exame de ressonância magnética a partir de 2017 ou realizá-la em 2018 e consentir formalmente com a participação, por meio dos procedimentos éticos (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento).

Quanto aos critérios de Exclusão para ambos os grupos:

Apresentarem sintomas ou diagnóstico psiquiátrico, sensorial ou síndrômico, de acordo com o prontuário hospitalar ou entrevista inicial com os pais ou responsáveis; presença de comportamentos limitantes à cooperação e instrumentação da pesquisa. Especificamente o grupo comparativo, que seriam selecionados a partir de exames de neuroimagem já realizados a partir dos últimos anos (2017-2018), não poderiam apresentar diagnósticos que interferissem na estrutura e funcionalidade cerebral, ou seja, que não estivessem enquadrados em condições de normalidade.

Dos quarenta participantes recrutados para esse estudo, após a realização dos exames e das avaliações neuropsicológicas foi necessário excluir, 08 IRM do G1 (FLPNS) e 05 IRM do G2 (comparativo) devido a artefatos, susceptibilidade magnética e falta de sequências para compor imagem 3d, que afetaram substancialmente regiões do lobo frontal e outros 03 do G2 foram excluídos para que o grupo fosse pareado por idade e sexo. A Figura 4. representa o fluxograma da organização da amostra em grupos e nos estudos para as análises realizadas.

Figura 4 – Fluxograma de formação da amostra em grupos durante a subdivisão em Estudo 1 e 2.

4.2 Local

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo - HRAC/USP, no seu Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Fissuras e Anomalias Craniofaciais, para avaliação neuropsicológica do grupo com FLPNS.

Clínica de Exames de Neuroimagem para avaliação neuropsicológica do grupo comparativo e realização do exame de Ressonância Magnética (IRM) de ambos os grupos.

4.3 Instrumentos

O protocolo de avaliação neuropsicológica foi escolhido para contemplar a investigação do desempenho nos seguintes domínios cognitivos: atenção seletiva e sustentada, memória operacional auditiva e não verbal, memória visual, recente e tardia, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, planejamento cognitivo, funções percepto-motoras e quociente geral de inteligência, pelos seguintes instrumentos:

1. *WISC IV* - Escala *Wechsler* de Inteligência para Criança e adolescente (6-16 anos e 11 meses e 29 dias) Configura-se em um instrumento de aplicação individual que objetiva avaliar a capacidade intelectual das crianças e o processo de resolução de problemas. É composto por 10 subtestes (Cubos, Semelhanças, Dígitos, Conceitos Figurativos, Código, Vocabulário, Sequência de Números e Letras, Raciocínio Matricial, Compreensão e Procurar Símbolos) 4 subtestes suplementares. São avaliados quatro aspectos: Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Memória Operacional e Velocidade de Processamento, bem como o Quociente Inteligência Total (QI);

2. *Wisconsin Card Sorting Test (WSCT)* - Utilizado a partir dos 6 anos o instrumento foi desenvolvido em 1948 para avaliar a capacidade do indivíduo

raciocinar abstratamente e modificar suas estratégias cognitivas como resposta a alterações nas contingências ambientais. Para tanto, o teste é composto de dois baralhos idênticos com 64 cartas cada e quatro cartas-estímulo, fornecendo escores quanto aos acertos, assim como apontando fontes de dificuldade nas tarefas. Em função dessa estruturação interna da atividade, o respondente precisa adaptar suas estratégias com base no *feedback* fornecido pelo avaliador durante a realização da tarefa. A realização deste teste, segundo Heaton et al. (2005), possibilita avaliar a capacidade de adaptação das estratégias cognitivas diante das alterações das contingências ambientais, assim como avaliar a capacidade de raciocínio abstrato. Além de avaliar a capacidade de raciocínio abstrato, o WCST também tem sido progressivamente utilizado em pesquisas sobre lesões e disfunções do lobo frontal.

3. Figuras Complexas de Rey - O Teste das Figuras Complexas de Rey foi idealizado por André Rey em 1942 para auxiliar o *"diagnóstico diferencial entre a debilidade mental constitucional e o déficit adquirido em consequência de traumatismo cranioencefálico"* (Rey, 1999, p. 9). As Figuras Complexas de Rey possuem duas formas. A forma "A" da figura é direcionada à avaliação de pessoas com idade entre 5 e 88. A forma "B" é utilizada na avaliação de crianças pequenas, com idade entre 4 a 7 anos (Rey, 1999). O teste é composto por uma figura geométrica complexa e abstrata. O objetivo do teste é avaliar a atividade perceptiva e a memória visual, verificando o modo como o examinando apreende os dados perceptivos que lhe são apresentados e o que foi conservado espontaneamente pela memória. A aplicação do teste apresenta duas partes. Inicialmente solicita-se que o paciente reproduza a cópia da figura, em uma folha branca na posição horizontal. Em seguida, o paciente terá que reproduzir de memória a figura copiada. O intervalo entre essas duas partes do processo de aplicação varia de acordo com o interesse de investigação do aplicador, porém não deve exceder 3 minutos (Rey, 1999);

4. Matrizes Progressivas Coloridas de Raven – Escala Especial (RAVEN, 1979). Esta escala avalia o desenvolvimento intelectual de crianças na faixa etária de 5 – 11 anos e 8 meses. É uma escala composta por 3 séries de 12 itens: A, AB e B, dispostos em grau de dificuldade ascendente. Estes itens são constituídos por um desenho ou matriz faltando uma parte, que deverá ser identificada pelo examinando

por uma das seis alternativas expostas. Na interpretação dos resultados é considerada a porcentagem das populações e agrupada em escore, classificando o desempenho pelo escore obtido, da seguinte forma: (I) Intellectualmente superior (escore de 95 ou superior); (II) definidamente acima da média (75-94); (III) Intellectualmente médio (74 – 26, sendo III + com escore entre 50 e 74 e III- com escore entre 26 e 49); (IV) Definidamente abaixo da média (25-6, sendo IV – com escore entre 6 e 10); (V) intelectualmente Deficiente (Escore 5 ou inferior);

5. *Matrizes Progressivas Raven – Escala Geral.* Com indicação para Avaliação de Potencial Intellectual, com o objetivo de avaliar a capacidade imediata para observar e pensar com clareza, aferir o desenvolvimento intellectual, a capacidade de aprendizagem e a deficiência mental. Na sua mais recente versão, o Raven – Escala Geral trata-se de um teste de medida do potencial intellectual, podendo ser aplicado a indivíduos de qualquer nível cultural, não importando a escolaridade. Essa versão é utilizada também nos estudos de involução intellectual e no diagnóstico de deficiência mental. Sua estrutura estimula o desenvolvimento de um método sistemático de raciocínio. Quando aplicado sem tempo marcado para a execução constitui-se num teste de “potencial intellectual”, com tempo marcado passa a ser um teste de “eficiência intellectual”. Formas de aplicação: individual ou coletiva. Idade de aplicação: a partir de 11 anos.

6. Avaliação sócio econômica (GRACIANO; LEHFELD, 2010) - Foi utilizado, como instrumento de triagem sócio-econômica, tanto em consulta ao prontuário para o G1 quanto coletado diretamente com o responsável para o G2. Foi utilizado unicamente para a identificação dos seguintes indicadores (não realizada análise social): situação socioeconômica, número de membros da família, escolaridade, ocupação e habitação, sistematizados em uma tabela, denominada “Instrumental de avaliação socioeconômica”. A partir do sistema de pontuação simples, resultou em seis estratos: Baixa Inferior (BI), Baixa Superior (BS), Média Inferior (MI), Média (M), Média Superior (MS) e alta (A).

4.4 Procedimentos

4.4.1 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC/USP, pelo parecer nº 2.512.073. O consentimento informado foi obtido por escrito de todos os participantes do estudo.

O convite aos participantes na pesquisa ficou condicionada à indicação de pacientes com FLPNS, pelo setor de agendamento do HRAC/USP, assim todos os pacientes agendados no período de agosto/2017 a agosto/2018 que preenchessem os critérios de elegibilidade, bem como possibilidade de encaixe de 2h30 min de consulta no decorrer dos seus atendimentos, seriam recrutados. Pela resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS- 466/2012, anterior ao início da avaliação, os participantes foram convidados a comporem a amostra do estudo e em concordância, assinaram o TCLE e TALE, formalizando a participação na pesquisa, considerando a liberdade de escolha espontânea no estudo. Em concordância, após a leitura e esclarecimentos, deu-se assinatura do termo.

As informações coletadas e utilizadas neste estudo foram tratadas de forma anônima e mantidas em sigilo pelos pesquisadores, para preservação de identidade e confidencialidade.

4.4.2 Coleta de dados

4.4.2.1 Avaliação Neuropsicológica

A coleta de dados para o G1 referente à avaliação neuropsicológica ocorreu no Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento, Fissuras e Anomalias

Craniofaciais do HRAC-USP e para o G2 no mesmo laboratório e na Clínica Imagem, onde os instrumentos foram aplicados e interpretados de acordo com as suas normativas.

O encontro foi agendado previamente, em horário alternativo aos tratamentos clínicos do protocolo de rotina hospitalar, em duas sessões de até 1 hora, que poderiam ser realizadas no mesmo dia, em tempos diferentes, dependendo da disponibilidade física e emocional do participante, ou então, em outras oportunidades de retorno aos atendimentos ambulatoriais.

A aplicação do Teste das Matrizes Progressivas RAVEN tem um tempo médio previsto de 10', Rey de 30', o WISC-IV de 60' e o WCST 20'.

4.4.2.2 Exame de Ressonância Magnética¹

As crianças e os adolescentes, com Fissura Labiopalatina (G1), acompanhados por seus responsáveis, foram encaminhados pela área médica do Setor de Genética do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais HRAC/USP, para realização do Exame de Ressonância Magnética na Clínica Imagem – Diagnósticos Médicos, situada na cidade de Bauru. Foram oferecidas as alternativas para o transporte, à escolha do participante: transporte público (ida/volta HRAC-Clínica-HRAC); ou carro da pesquisadora, que se disponibilizou para esse transporte (HRAC-Clínica-HRAC). O tempo previsto para a locomoção e realização do exame foi de 60 minutos aproximadamente, uma vez que o participante teve horário previamente agendado.

O Grupo controle (G2) com crianças e adolescentes sem fissura, que participaram da pesquisa, foram convidados pela própria pesquisadora. A seleção

¹ Esta pesquisa contou com financiamento de parte dos dados: 57,5% - Clínica Imagem diagnósticos, 25% - verba PROAP/USP e 17,5% recursos próprios da pesquisadora.

desses participantes, inicialmente foi pela procura espontânea à Clínica Imagem para realização de ressonância magnética, a partir daí eram convidados a participar, preenchendo o critério de elegibilidade, porém apenas 2 crianças foram recrutadas dessa maneira. Pela ausência de procura espontânea de crianças e adolescentes para realização de ressonância magnética do crânio na clínica, foi necessário utilizar outra estratégia para compor o grupo comparativo.

Foram convidados crianças e adolescentes a partir dos critérios de pareamento por características sociodemográficas, em contrapartida foi oferecida a avaliação neuropsicológica e IRM.

Após seleção da amostra, os participantes do G1 e do G2 foram preparados para que houvesse adesão e redução de ansiedade antecipatória, bem como prevenção de outros imprevistos. Destaca-se que o modo como foi conduzido a realização do exame, tanto para o participante quanto para o acompanhante foi tranquilo e seguro.

A preparação aconteceu da seguinte forma:

(1) anterior à execução do exame: método educativo por instrução verbal e visual;

(2) no momento do exame: mediação parental com assistência psicológica;

Os 40 participantes realizaram os exames e as avaliações sem intercorrências, entretanto, foi necessário excluir algumas IRM, devido a artefatos de susceptibilidade magnética e presença de ruídos, que afetaram substancialmente as imagens, principalmente regiões do lobo frontal. Na Figura 5 seguem critérios de exclusão, que foram necessários para serem compostos os grupos finais.

Figura 5 - Aquisições de IRM de sujeitos excluídos da amostra, (A) por artefatos de susceptibilidade magnética e (B) presença de ruído nas imagens.

Além da exclusão de 08 IRM do G1 (FLPNS) e 05 IRM do G2 (comparativo), outros 03 do G2 foram excluídos para que o grupo fosse pareado por idade e sexo. O grupo final, nessa análise, consistiu de doze participantes com FLPNS, constituindo o G1.1 (5 femininos, 7 masculinos), com média de idade 13 anos ($DP \pm 2$) e doze comparativo, formando o G2.1 (5 femininos, 7 masculinos), média de 13 anos ($DP \pm 1$).

As imagens de todos os participantes foram adquiridas em um equipamento de 1,5 T (Philips Achieva) na clínica Imagem Diagnósticos Médicos. Imagens anatômicas ponderadas em T1 foram adquiridas com uma sequência 3D eco de gradientes usando os seguintes parâmetros: TR/TE = 3,77/1,7 ms, ângulo de excitação = 8° , matriz = 256×256 , FOV (*field of view*) = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, número de fatias = 100 ou 155, espessura da fatia = 2,2 mm, intervalo entre fatias = 2,2 mm.

4.4.3 Análise de dados

4.4.3.1 Avaliação Neuropsicológica

A correção dos testes foi realizada de acordo com as normas dos instrumentos adotados, armazenados em planilhas de dados e analisados por programa específico de estatística.

Foi realizada apenas descrição do perfil sociodemográfico, contemplando sua média, desvio padrão e significância estatística. A análise estatística inferencial comparou as médias, percentis e z-score e as classificações dos grupos. Foi necessário utilizar testes paramétricos (t-student) e não paramétricos (mann-whitney) na comparação do desempenho nos instrumentos, como também o teste Qui-quadrado para análise do sexo.

4.4.3.2 Exame de Ressonância Magnética

Todo o processamento e análise das imagens foram realizados no software *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12), gratuitamente disponível (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>), sendo uma extensão do *Statistical Parametric Mapping Software* (SPM12, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Três análises morfométricas foram realizadas, baseadas em *voxels* (VBM), superfície (SBM) e regiões (RBM).

VBM fornece uma estimativa *voxel a voxel* do volume local de um compartimento de tecido específico (ASHBURNER, 2005), sendo normalmente utilizado para investigar a distribuição local de substância cinzenta. Essa análise incorpora alguns passos de pré-processamento das imagens: (1) registro espacial com um atlas de referência (*template*); (2) segmentação do tecido em substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal; (3) correção de viés devido a não

uniformidade de intensidade nas imagens; e, (4) modulação da segmentação pelo escalonamento com a quantidade de alterações de volume devido ao registro espacial, de modo que a quantidade total de substância cinzenta na imagem modulada permaneça a mesma que seria na imagem original (Figura 6).

Fonte: (adaptado de <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>)

Figura 6 - Segmentação e classificação tecidual da morfometria baseada em voxels

SBM fornece uma estimativa da espessura cortical e da superfície central dos hemisférios direito e esquerdo baseando-se na espessura baseada em projeções (DAHNIKE et al., 2012). As etapas incluem correção topológica (YOTTER et al., 2010), mapeamento esférico (YOTTER; THOMPSON; GASER, 2011), estimativa da complexidade da superfície local (YOTTER et al., 2011) e da girificação local (LUDERS et al., 2006). Foi utilizado um método totalmente automático para medir espessura cortical e reconstruir a superfície central em uma etapa. Por meio da segmentação tecidual, estimou-se a distância da substância branca, e então projetou-se os máximos locais, que são iguais à espessura cortical para outros voxels de substância cinzenta usando uma relação vizinha descrita pela distância da substância branca. Esse método permite considerar as informações de volume parcial, borramento e assimetria de sulcos (Figura 7).

(Fonte: adaptado de <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>)

Figura 7 - Etapas para estimativa da espessura cortical

RBM permite a estimativa dos volumes de tecido regional e, opcionalmente, valores de espessura cortical, para diferentes mapas (*templates*) baseados em volume e superfície. O conceito desse método é que regiões de interesse (*regions of interest*, ROIs) definidas em um atlas do cérebro e mapeados para os cérebros individuais usando registro espacial de alta dimensão. Foi utilizado o mapa denominado *neuromorphometrics* (Figura 8) para volumes e o *Desikan-Killiany* (DK40) para espessura cortical. Os valores de volume e espessura cortical das regiões que diferiram entre grupo clínico com FLPNS e grupo comparativo foram utilizados para realizar correlações com as medidas dos testes neuropsicológicos.

Fonte: Atlas *neuromorphometrics* e DK40

Figura 8 - *Templates* anatômicos utilizados para estimar os volumes (a – *neuromorphometrics*) e espessuras (b – DK40) das regiões de interesse.

Com os resultados de VBM, as imagens de substância cinzenta suavizadas de ambos os grupos foram comparadas com um modelo estatístico de teste t, de

Student de duas amostras, usando o volume intracraniano total (TIV) como confundidor para corrigir para diferentes tamanhos de cérebros. Após estimar o modelo estatístico, o contraste, comparativo > paciente, foi definido para conseguir os resultados da análise, corrigindo para múltiplas comparações ($p\text{-FWE} < 0,01$). Para a análise das medidas de superfície, foi utilizado modelo de segundo nível como para o caso de VBM, porém não utilizando o TIV como covariante. A espessura cortical média foi comparada entre os grupos por teste t de *Student* de duas amostras, usando a análise de modelo geral linear específica de vértices. Finalmente, para a análise de ROIs, foi selecionado o contraste, comparativo > paciente, e, correção para múltiplas comparações ($p\text{-FDR} < 0,05$).

Os valores de volume e espessura cortical das regiões que diferiram entre os grupos foram correlacionados com as medidas (z-scores) dos testes neuropsicológicos. Primeiramente, a normalidade de cada variável foi testada pelo teste *Shapiro-Wilk* ($p < 0,05$). Correlação de *Pearson* foi utilizada para variáveis com distribuição normal, enquanto a de *Spearman* foi utilizada para correlação não paramétrica.

5 Resultado

A organização dos resultados foi realizada por meio de tabelas, figuras e gráficos, os dados foram analisados de acordo com os parâmetros dos respectivos instrumentos, bem como submetidos à análise estatística e sua apresentação está disposta em dois estudos distintos e inter-relacionados.

O primeiro estudo referente a análise das Funções Corticais pelas Avaliações Neuropsicológicas do Grupo Clínico (G1) e do Grupo comparativo (G2). Sua apresentação foi realizada em cinco sessões: (1) Características sociodemográficas; (2) Análise do Quociente de Inteligência Geral, constituídas pela inteligência fluida não verbal e Inteligência cristalizada; (3) Caracterização dos domínios das Funções Executivas; (4) Análise do desempenho das Funções percepto-motoras; e, (5) Correlações entre todas as funções anteriormente analisadas.

Para o segundo estudo, foram apresentadas as análises referentes às IRM, para os grupos clínico (G1.1) e comparativo (G2.1), organizadas em cinco sessões: (1) análise de medida de espessura do córtex cerebral; (2) análise de volumetria das estruturas cerebrais; (3) verificação e análise da distância da cavidade do septo pelúcido; e, (4) correlações entre as estruturas cerebrais que apresentaram alterações e suas funções corticais.

5.1 Estudo 1 – Análise das Funções Corticais

5.1.1 Características sociodemográficas e desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com fissura de lábio e palato não síndrômicas

A amostra foi composta por 40 participantes, submetidos à avaliação cognitiva. O G1 foi composto por 11 participantes do sexo feminino e 09 do

masculino média de idade em 12 anos e 6 meses (DP=1,67). O G2, pareado em idade (12,60) ao G1 (DP=1,87), foi formado por 10 participantes de cada sexo. A distribuição por sexo, idade, escolaridade e nível socioeconômico, está especificada por grupo, na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na comparação por idade, sexo, nível sócio econômico e escolaridade ($p=0,929$, $p=0,751$, $p=0,860$ e $p=1,000$, respectivamente).

Tabela 1- Dados percentuais sociodemográficos dos grupos G1 e G2, clínico e comparativo, respectivamente.

Fatores	G1				G2				
Sexo	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino		p=0,751
	55		45		50		50		
Idade	Média/anos				Média/anos				p= 0,929
	12,65 (dp=1,87)				12,60 (dp=1,67)				
Escolaridade	EF1	EF2	EM		EF1	EF2	EM		p=0,839
	20	65	15		15	70	15		
Nível Socioeconômico (NSE)	M	MI	BS	BI	M	MI	BS	BI	p=0,860
	15	10	50	25	5	40	40	15	

Legenda - EF1(Ensino Fundamental 1) EF2 (Ensino Fundamental 2) EM (Ensino Médio); M(Média) MI (Média Inferior) BS (Baixa Superior) BI (Baixa Inferior)

A condição socioeconômica da amostra, indicou classificação baixa para 75% dos participantes do G1 e 55% do G2, representando nível mais prejudicado para o grupo clínico do estudo.

A amostra do estudo que constituiu o G1 foi formada por participantes com o tipo de fissura de lábio e palato. Ao analisar os subtipos predominantes, verificou-se maior incidência da fissura de lábio e palato bilateral (45%) e a menor taxa ocorreu no tipo de fissura de lábio e palato unilateral à direita (5%). A distribuição por subtipos está representada na Figura 9.

Figura 9 – Distribuição percentual de participantes por tipo de fissura.

5.1.2 Quociente de Inteligência Geral: fluida e cristalizada.

Para a comparação do nível de inteligência geral dos grupos estudados, foram extraídos resultados das avaliações realizadas pela utilização dos testes: (1) Matrizes Progressivas de Raven (geral e coloridas), que avaliou a inteligência e raciocínio lógico não verbal, bem como indicadores de percepção visoespacial não verbal; e, a (2) Escala *Wechsler* Infantil (WISC IV), que mensurou o quociente total por meio de quatro domínios: compreensão verbal (ICV), organização perceptual (IOP), memória operacional (IMO) e velocidade de processamento (IVP). Foram consideradas as categorias de classificação de acordo com os percentis de cada teste. A Tabela 2 apresenta a comparação percentual e de classificação dos grupos estudados.

Tabela 2- Comparação percentual de participantes dos grupos G1 e G2, de acordo com a classificação de percentis sobre o Quociente de Inteligência Geral RAVEN e WISC IV (Classificação - MIOTTO, 2012).

percentil	Classificação	RAVEN (N=20)			WISC IV (N=20)		
		G1	G2	p-value	G1	G2	p-value
≥ 97	Muito superior	5	5		0	10	
≥ 90 < 97	Superior	10	10		10	30	
≥ 73 < 90	Média superior	0	20		0	35	
≥ 24 < 73	Média	35	35	<0,001	55	10	0,020
≥ 8 < 24	Média inferior	40	30		10	15	
>2 < 8	Limítrofe	5	0		10	0	
≤ 2,0	Deficitário	5	0		15	0	
%		100	100		100	100	

Por meio do teste das Matrizes Progressivas de Raven, considerando as categorias do protocolo, empregou-se o teste estatístico *t Student*, tendo sido identificado diferença estatística significativa entre os grupos. Os dados indicaram resultados distintos entre os grupos clínico e comparativo, com 90% do G1 e 100% do G2, inteligência fluida não verbal com parâmetros de normalidade. No entanto, verificou-se que o G1 teve 50% de seus participantes com escores rebaixados à média, classificados na média inferior (40%), limítrofe (5%) e deficitário (5%). No grupo comparativo (G2), 30% também tiveram média inferior, porém, sem registro para as demais classificações de prejuízo intelectual (Tabela 2).

Resultados da avaliação sobre a inteligência cristalizada, avaliada pelo teste WISC IV, os grupos obtiveram resultados diferenciados e comparativamente com significância estatística. Do G1, 65% apresentaram recursos intelectuais preservados, na média e acima dela; porém, 35% evidenciaram-se rebaixados, na média inferior (10%), limítrofe (10%) e deficitários (15%), indicando prejuízos cognitivos relevantes. No grupo comparativo (G2), sem registro de percentis limítrofes ou deficitários.

Quando observadas as pontuações obtidas pelos grupos, referentes à Escala Wechsler, considerou-se na análise os índices relacionados à compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento, que

caracterizaram o funcionamento de diversas funções cognitivas. A Tabela 3 apresenta os percentis obtidos em cada domínio, pelos G1 e G2.

Tabela 3 - Comparação das porcentagens de participantes avaliados, de acordo, com os ranks percentis dos domínios e Quociente de Inteligência Geral do WISC IV (Classificação – MIOTTO, 2012)

Percentil	Classificação	Índice de Compreensão Verbal N=20			Índice de Organização Perceptual N=20			Índice de Memória Operacional N=20			Índice de Velocidade de processamento N=20		
		G1	G2	p-value	G1	G2	p-value	G1	G2	p-value	G1	G2	p-value
≥ 99	Muito superior	0	10		0	5		5	0		0	10	
≥91 < 99	Superior	5	30		0	10		5	10		5	25	
≥75 < 91	Média superior	10	35		20	25		10	25		25	10	
≥25 < 75	Média	30	15	<0,001	50	45	0,019	40	50	0,057	35	45	0,006
≥9 < 25	Média inferior	30	10		10	10		10	10		20	10	
< 9	Limítrofe	15	0		10	5		15	5		5	0	
≤ 2	Deficitário	10	0		10	0		15	0		10	0	
%		100	100		100	100		100	100		100	100	

Os desempenhos do G1, quando comparados ao G2, foram inferiores em todos os índices avaliados. Diferenças significantes foram encontradas nos ICV ($p=0,001$), tendo o G1 55% dos seus participantes com percentis abaixo de 25, indicando prejuízos, e o G2, 10%; IOP ($p=0,019$), 30% do G1 obtiveram percentis abaixo de 25, enquanto o G2 15%; IMO ($p=0,057$), tendo 40% dos participantes do G1 com percentis abaixo de 25, e o G2, 15%; e, IVP ($p=0,006$), o G1 com 35% abaixo do percentil 25, e o G2, 10%.

5.1.3 Funções executivas e seus subdomínios

Como medida complementar e indispensável para o delineamento do perfil neuropsicológico como fenótipo de pessoas com FLPNS, foram avaliados os

subdomínios das funções executivas, obtidos por meio do Teste *Wisconsin* de Classificação de Cartas (WSCT), conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação do G1 e G2, referente às porcentagens de participantes de acordo com os percentis obtidos nas categorias de análise do Teste *Wisconsin*.

Per-centil	Classificação	Números de categorias completadas N= 20 %		Números de ensaios para completar a primeira categoria N= 20 %		Fracasso para manter o contexto N= 20 %		Aprendendo a Aprender N= 20 %		Não completaram mais que 2 categorias N= 20 %	
		G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
>16	Esperado	75	70	75	70	75	65	80	70	10	30
11-16	Defeito médio-ligeiro	5	0	15	0	0	15	0	0		
6-10	Defeito médio-moderado	10	10	5	10	0	0	5	0		
2-5	Defeito Médio-moderado a severo	10	15	5	10	15	10	5	0		
≤1	Defeito severo-rigidez neurocognitiva	0	5	0	10	10	10	0	0		
		p-value =0,623		p-value =0,644		p-value = 0,312		p-value = 0,267			

Na comparação entre os grupos, considerando os subdomínios das FE pelo WSCT, não houve diferença estatisticamente significativa, porém, os escores ponderados demonstraram maior domínio da função no G1 em todas as modalidades testadas. Assim, como resultado ponderado, esperado na normalidade, em *Categorias completadas* (p=0,623), indicou 75% de participantes do G1 e 70% do G2; *“Ensaio para completar a primeira categoria”* (p=0,644), 75% do G1 e 70% do G2; *“Fracasso para manter o contexto”* (p=0,312), 75% do G1 e 65% do G2; e, *“Aprendendo a aprender”* (p=0,267), 80% do G1 e 70% do G2.

Os indicadores com percentil <2, ou seja, escores significativamente abaixo da média esperada indicando prejuízos moderado a severo e rigidez neurocognitiva, verificou-se que na *categoria completada*, o G1 teve 10% da sua amostra e o G2, 20%; em *ensaio para completar a primeira categoria*, como medida de velocidade de habilidade dedutiva, o G1 teve 5% e o G2, 20%; *“Fracasso para manter o contexto”*, que mediu controle inibitório, flexibilidade cognitiva, atenção seletiva,

memória e planejamento, o G1 teve 25% e o G2, 20%; e, em “*aprendendo a aprender*”, que avaliou o quanto o sujeito aproveitou as variáveis externas para conseguir atingir seu objetivo, o G1 teve 5% de participantes nesta condição de prejuízo (defeito) moderado a severo, e o G2 não teve participante nesta condição. Considera-se que este domínio somente poderá ser pontuado quando for preenchido, no mínimo, três categorias exigidas no teste, caso contrário, não poderá ter seu percentil calculado. Neste caso, 10% dos participantes do grupo clínico (G1) e 30% dos comparativos (G2) não obtiveram o percentil, e daqueles que conseguiram preencher o critério, apenas 5% do grupo clínico obteve percentil <2 (Tabela 4).

Complementando o perfil das funções cognitivas percepto-visomotoras e executivas, os participantes foram submetidos à execução de atividades de cópia e memória, utilizando-se do teste Figuras Complexas de Rey, considerando o registro do tempo e a qualidade do planejamento, traçado e organização percepto-motora no desempenho. A Tabela 5 demonstra os percentuais de acerto dos grupos do estudo.

Tabela 5 - Comparação do percentual de participantes de acordo com os percentis de análise das tarefas de reprodução de cópia e de memória do Teste Figuras Complexas de Rey.

Percentil	Classificação	CÓPIA Riqueza e exatidão N= 20 %		CÓPIA Tempo N= 20 %		MEMÓRIA Riqueza e exatidão N= 20 %		MEMÓRIA Tempo N= 20 %	
		G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
75-100	Superior	10	15	10	10	15	35	15	20
60-70	Média Superior	20	0	10	20	15	15	15	15
50	Média	10	15	25	30	15	0	20	40
25-40	Média Inferior	30	30	15	20	15	15	10	10
	Inferior Média								
10-20		30	40	40	20	40	35	40	15
p-value = 0,516									
p-value = 0,181									

Os resultados comparados não tiveram significância na análise estatística, porém, os dados absolutos e ponderados na avaliação neuropsicológica, demonstraram que ambos os grupos tiveram prejuízos na função perceptomotora e

de memória. Os participantes do G1, na tarefa de cópia ($p=0,516$) tiveram 60% com percentis <40 e o G2, 70%. Nessa mesma prova, em relação ao tempo de execução, tiveram percentil <20 (inferior), 40% do G1 e 20% do G2.

Na tarefa de memória ($p=0,181$), 55% do G1 e 50% do G2, obtiveram percentil <40 . Nessa mesma prova, em relação ao tempo de execução, 40% do G1 e 15% do G2 tiveram percentil <20 .

Na comparação de todos os testes entre grupos G1 e G2, as funções com mais significância estatística, foram: ICV ($p=0,00002$), IOP ($p=0,019$) IMO ($p=0,057$) IVP ($p=0,006$), WISC QIT ($p=0,0002$) e Raven QIT ($p=0,020$).

5.2 Estudo 2 – Achados de IRM

A amostra do Estudo 2, foi composta por 24 participantes, submetidos à avaliação cognitiva e IRM. O G1.1 foi composto por 5 participantes do sexo feminino e 7 do masculino, com média de idade de 13 anos ($DP\pm 2$). O G2.2, pareado em idade ao G1 ($DP\pm 1$), foi formado por 5 femininos, 7 masculinos. A distribuição por sexo, idade, escolaridade e nível socioeconômico, está especificada por grupo, na Tabela 6. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na comparação por idade, sexo, nível sócio econômico e escolaridade ($p=0,929$, $p=0,751$, $p=0,860$ e $p=1,000$, respectivamente), conforme Tabela 6.

Tabela 6- Dados percentuais sociodemográficos dos grupos G1.1 e G2.1, clínico e comparativo, respectivamente, para o Estudo 2.

(%)	Clínico N=20			DP	Comparativo N=20			DP	p-value
	Feminino	Masculino			Feminino	Masculino			
Sexo	41,06	58,34			41,06	58,34			0,673
Idade (anos)	Média			2	Média			1	0,809
	13				13				
Escolaridade	EF1	EF2	EM		EF1	EF2	EM		1,000
	16,66	75,00	8,34		8,34	91,66	0		
Nível sócio econômico	M	MI	BS	BI	M	MI	BS	BI	0,525
	25,00	16,66	50,00	8,34	0	33,33	58,34	8,33	

Legenda - EF1(Ensino Fundamental 1) EF2 (Ensino Fundamental 2) EM (Ensino Médio); M(Média) MI (Média Inferior) BS (Baixa Superior) BI (Baixa Inferior)

A amostra do Estudo 2, que constituiu o G1.1 foi formada por participantes com o tipo de fissura de lábio e palato. Ao analisar os subtipos predominantes, verificou-se maior incidência da fissura de lábio e palato bilateral (50%) e a menor taxa ocorreu no tipo de fissura de lábio e palato unilateral à direita e de lábio direita e lábio e palato esquerda (8,33%). A distribuição por subtipos está representada na Figura 10.

Figura 10 – Distribuição percentual de participantes G1.1 por tipo de fissura.

O estudo estatístico não indicou diferença significativa dos dados sociodemográficos referentes a idade ($p = 0,809$), sexo ($p = 0,673$), escolaridade ($p = 1,000$) e nível socioeconômico ($p = 0,525$), das médias dos grupos.

As análises gerais nos volumes intracraniano total (TIV), substância cinzenta (GM), substância branca (WM) e líquido cefalorraquidiano (CSF), não apresentaram diferenças estatísticas.

A espessura cortical média foi significativamente menor no G1.1 ($p = 0,018$). A Figura 11 apresenta o mapa de valores de *T-Student* do teste estatístico, para comparação da espessura cortical, *voxel a voxel*, dos grupos clínico com FLPNS (G1.1) e comparativo (G2.1). Cores quentes mostram as áreas com espessura cortical maior nos participantes sem fissura, e cores frias mostram o contrário.

Figura 11 - Mapa de valores do teste estatístico *t student* para comparação da espessura cortical, *voxel a voxel* (para $p < 0,001$, não corrigido para múltiplas comparações).

A partir do mapa da Figura 11, aplicando um corte para $p < 0,001$, a Figura 12 apresenta as regiões com espessura cortical significativamente maior em participantes do grupo comparativo.

Figura 12 - Mapa de valores do teste estatístico *t student*, para comparação da espessura cortical, voxel a voxel, regiões destacadas maiores em participantes comparativos.

Ao utilizar uma abordagem comparativa (G1.1 X G2.1) para hemisférios esquerdo e direito, o destaque em amarelo foi para áreas aumentadas aos participantes do G2.1. Os resultados, neste caso, não foram corrigidos para comparações múltiplas (correção baseada em *cluster*). Evidenciaram-se valores mais baixos na espessura cortical no G1.1, em regiões do hemisfério (E), giros supramarginais e parietal superior e inferior, em regiões do hemisfério (D), occipital lateral, temporal médio e superior, giros orbitais e supramarginais, parietal inferior e frontal médio rostral.

Utilizando uma abordagem de análise baseada em regiões de interesse, verificou-se que as regiões, destacadas na Figura 13, confirmaram a espessura cortical maior no G2.1 (comparativos). Na tabela 6, estão listadas as regiões destacadas na Figura 12, com os respectivos valores de *p* obtidos após correção para múltiplas comparações.

Figura 13 - Mapas de valores do teste estatístico t para comparação da espessura cortical, por regiões de interesse (ROIs), dos grupos G1.1 e G2.1. Aplicado $p < 0,05$ (corrigido para múltiplas comparações). As regiões destacadas apresentam espessura cortical maior em grupo comparativo (G2.1).

Tabela 7 - Regiões cerebrais com espessura cortical significativamente menor em participantes com FLPNS (G1.1), após correção para múltiplas comparações ($p\text{-FDR} < 0,05$). Utilizou-se o atlas anatômico DK 40 para a segmentação cortical e análise.

Estruturas	p
Supramarginal (E)	0,036
Parietal superior (E)	0,036
Parietal inferior (E)	0,036
Occipital lateral(D)	0,032
Temporal médio (D)	0,032
Lobo temporal (D)	0,036
pares orbitais (D)	0,036
supramarginal(D)	0,036
Temporal superior (D)	0,036
Parietal inferior (D)	0,042
Frontal médio rostral (D)	0,049

E: hemisfério esquerdo; D: hemisfério direito.

Correspondente aos mapas individuais de espessura cortical, seguem nas Figuras 14 e 15, os valores individuais da amostra do segundo estudo (G1.1 e G2.1). As cores indicam os valores em milímetros (mm) da espessura do córtex cerebral. Corroborando com as análises anteriores, a espessura do córtex cerebral no G1.1 foi menor, em comparação com o G2.1

Figura 14- Mapas individuais da espessura cortical em mm do grupo clínico com FLPNS (G1.1).

Figura 15- Mapas individuais da espessura cortical em mm do grupo comparativo (G2.1).

Quando realizada a análise da espessura cortical e sua correlação com o desempenho do G1.1 na avaliação neuropsicológica, verificaram-se algumas correlações significantes. Os dados estão representados na Tabela 8.

Tabela 8 – Valores com significância estatística (em negrito) da correlação entre espessura cortical e desempenho na avaliação neuropsicológica em participantes com FLPNS (G1.1).

	WSCT Ensaio 1ª categ.	WSCT Fracasso	WSCT AA	REY cópia	REY Memória	WISC ICV	WISC IOP	WISC IVP	WISC QI total	RAVEN
giro supramarginal (E)	0,462	-0,638	-0,099	0,461	0,754	0,577	0,461	0,326	0,551	0,618
giro supramarginal (D)	0,413	-0,511	-0,098	0,363	0,707	0,581	0,334	0,176	0,487	0,524
parietal superior (E)	0,304	-0,440	-0,188	0,286	0,683	0,479	0,289	0,190	0,411	0,509
parietal inferior (E)	0,458	-0,328	0,163	0,321	0,615	0,643	0,426	0,263	0,608	0,591
parietal inferior (D)	0,360	-0,416	-0,020	0,307	0,695	0,578	0,280	0,264	0,484	0,501
temporal médio (D)	0,402	-0,324	-0,031	0,335	0,701	0,529	0,349	0,396	0,488	0,516
lobo temporal (D)	0,234	-0,585	-0,844	0,440	0,552	0,399	0,662	0,372	0,563	0,586
par orbital (D)	0,662	-0,405	-0,042	0,678	0,881	0,720	0,678	0,740	0,720	0,718
temporal superior (D)	0,238	-0,359	-0,085	0,167	0,598	373	0,272	0,216	0,339	0,364
frontal médio rostral (D)	0,430	-0,546	-0,194	0,342	0,635	0,502	0,309	0,200	0,465	0,544

As análises realizadas dos resultados obtidos pelo G1.1 foram correlacionados, tais associações indicaram correlações negativas fortes e moderadas entre o desempenho nas funções executivas, avaliadas pelo teste WSCT, no critério “*fracasso em manter o contexto*” (FMC), com a espessura do córtex do giro supramarginal esquerdo ($r = -0,638$). Também foram encontradas entre os critérios, (AA) ($r = -0,844$) e o FMC ($r = -0,585$) com o lobo temporal direito, estruturas que compõe a rede associativa supramodal parieto temporal, responsável pelas conexões estratégicas com diversas regiões unimodais do córtex cerebral. Correspondente a associação de menor espessura cortical do giro supramarginal e do lobo temporal, com maior escore no controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Esses achados são representados na Figura 16.

Figura 16 - Correlações negativas entre o desempenho no teste WSCT, no critério fracasso em manter o contexto (FMC) e a espessura do giro supramarginal (E) área verbal (rede associativa parieto-temporo-occipital) e Lobo Temporal direito (D) (área não-verbal) e o teste WSCT nos critérios fracasso em manter o contexto (FMC) e Aprendendo a Aprender (AA).

No grupo comparativo, considerando os mesmos critérios e estruturas relacionadas na Figura 16, obteve-se valor positivo moderado, na espessura maior do lobo temporal ($r=0,685$) em comparação ao G1.1, associado a prejuízos no aproveitamento de variáveis externas para atingir o objetivo proposto, implicados nas FEs.

Na Figura 17, as análises de associações entre as medidas de espessura cortical e desempenho intelectual total, foram realizadas por grupo. Destaca-se que a espessura cortical do giro supramarginal (E) do G1.1 esteve associada moderadamente, tanto com o QIT do WISC IV ($r=0,551$), como com a aferição pelo RAVEN ($r=0,618$). Estiveram associados moderadamente também a espessura da

região parietal inferior (E) com o QIT do WISC IV ($r=0,608$), parietal inferior (E) e Rey (M) ($r=0,615$), regiões que integram a rede associativa supramodal temporoparietal.

Figura 17 - Correlações entre os QIT obtidos no teste de inteligência geral RAVEN, WISC IV e Rey (M) com a espessura do giro supramarginal esquerdo e parietal inferior (E) - rede associativa supramodal temporoparietal.

Importante destacar a correlação moderada negativa para o G2.1, entre a região parietal superior (E) com índices do teste Figuras Complexas de Rey (m) ($r= - 0,445$), (C) ($r= - 0,634$) e com o WISC IV (IVP) ($r= - 0,651$); parietal inferior (E)

com índices do teste WISC IV (IVP) ($r = -0,623$), áreas associativas supramodal temporoparietal (Figura 18).

Figura 18 - Correlações entre valores da espessura da região parietal superior (E) com WISC (IVP), Figuras Complexas de Rey (C) e (M) - rede associativa supramodal temporoparietal e córtex associativo parietal.

No hemisfério direito, foi observada correlação moderada entre valores de espessura da região temporal e o teste WISC-IV no G1.1, associada à escores

inferiores de organização perceptual ($r=0,662$), e do quociente geral intelectual com o teste RAVEN ($r=0,586$), correspondentes a área associativa supramodal temporoparietal, conforme ilustradas na Figura 19.

Figura 19 - Correlações entre os desempenhos WISC IV (IOP) E RAVEN (QIT) e a espessura do córtex do Lobo Temporal (D) (área associativa supramodal temporoparietal)

Novamente, os participantes com FLPNS (G1.1), tiveram desempenhos mais inferiores em memória operacional (teste REY) associada moderadamente com valores da espessura das regiões do córtex parietal posterior (D) e do córtex frontal médio rostral (D) - rede associativa frontoparietal (Figura 20).

Também, a espessura do córtex parietal posterior (D), ($r = 0,695$) e frontal médio (D) ($r = 0,639$), estiveram moderadamente correlacionadas com prejuízos na percepção visuoespacial, na conectividade das redes frontoparietal, função aferida pelo teste Figuras complexas de Rey (M), em participantes do G1.1, conforme Figura 20.

Figura 20 - Correlações entre o desempenho REY (M) e a espessura do córtex frontal médio rostral (D) e Parietal inferior (D)- rede associativa frontoparietal.

Demonstrando os achados de participantes com FLPNS (G1.1), as Figuras 21 e 22, respectivamente, apontam prejuízos nas medidas de memória não verbal aferidas pelo Rey e WSCT, associadas positivamente (moderadas e fortes) com medidas de espessura do lobo temporal (D) ($r=0,552$), da porção média do lobo temporal (D) ($r=0,701$), lobo temporal superior (D) ($r=0,598$) e giro supramarginal (D) ($r=0,707$), estruturas correspondentes à rede associativa parieto-têmporo-occipital.

Figura 21 - Correlações entre os desempenhos REY (M) e a espessura do córtex Temporal, médio e superior (D) e Giro supra marginal (D) - rede associativa parieto-têmporo-occipital.

Figura 22 - Correlações entre a espessura do córtex temporal (D) e desempenho no WSCT (ensaios/FMC) - rede associativa parieto-têmporo-occipital.

As análises das correlações apresentadas na Figura 23, apontaram fortes evidências de associações entre espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D), correspondentes a áreas associativas pré-frontal (orbitofrontal e dorsolateral) e

desempenho perceptivo-visuomotor, memória visual, auditiva e somáticas e inibição de distratores pelos resultados dos testes REY (C: $r = 0,678$) (M: $r = 0,881$), WISC IV (IVP: $r = 0,740$ / IOP: $r = 0,678$) e WSCT ($r = 0,662$).

Figura 23 - Correlações entre os desempenhos REY (M), WISC IV (IVP/IOP) e WSCT (EC1ª categoria) e a espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D) - áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral.

As mesmas evidências de fortes correlações foram encontradas entre a espessura do córtex dos giros orbitofrontais direito e áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral com o desempenho intelectual geral nos testes WISC IV ($r=0,720$) e RAVEN ($r=0,718$), conforme demonstrado na Figura 24.

Figura 24 - Correlações entre os desempenhos WISC IV (QIT) E RAVEN (QIT) e a espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D) - áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral)

Quando realizada a análise da espessura cortical e sua associação com o desempenho nas avaliações neuropsicológicas no G 2.1, verificou-se correlações negativas médias e fortes, que estão representadas na Tabela 9.

Tabela 9 – correlações com significância estatística entre estruturas cerebrais e índices obtidos nas avaliações neuropsicológicas com participantes do grupo comparativo (G2.1)

Comparativo/ espessura	WSCT Ensaio	WSCT Fracasso	REY Cópia	WISC IVP
parietal superior (E)	-0,337	-0,219	-0,635	-0,652
parietal inferior (E)	-0,007	-0,039	-0,304	-0,624
occipital lateral (D)	-0,733	-0,327	-0,576	-0,422
lobo temporal (D)	0,091	0,685	-0,018	0,352
frontal médio rostral (D)	0,028	-0,093	-0,164	-0,656

O presente estudo explorou diferenças volumétricas de estruturas cerebrais entre grupos clínico e comparativo, considerando a comparação, *voxel a voxel*, e foi possível constatar, que, o G2.1 evidenciou maior volume das estruturas cerebrais do que o G1.1 ($p < 0,003$, tamanho mínimo de cluster = 10 voxels e não corrigido para múltiplas comparações).

O mapeamento foi realizado a partir dos valores obtidos pelo teste *t student*. Quando comparados os volumes de diferentes regiões dos grupos, foi possível verificar as regiões que apresentaram diferenças de volume (Figura 25).

Figura 25 - mapa de valores de *t student* do teste estatístico, quando comparado o volume, voxel a voxel, dos grupos, ($p < 0,003$), sendo que as regiões destacadas apresentam volume maior nos participantes do grupo comparativo.

Quando comparado os volumes, por região de interesse, utilizando o Atlas Anatômico Neuromorphometrics para estimar por região, foram confirmados os resultados já obtidos pelo teste *T Student*, em que o G2.1 obteve valores maiores, comparados ao G1.1, nas regiões destacadas nas imagens apresentadas na Figura 26.

Figura 26 - mapa de valores realizados pelo teste *t student* (estatístico) quando comparados o volume, por regiões de interesse, pelo atlas anatômico, *neuromorphometrics*.

Em última análise, a mesma segmentação por imagem, vista nas Figuras 25 e 26, foi organizada em função do hemisfério esquerdo (he) e direito (hd) e das regiões de cada um deles com valores volumétricos com significância estatística ($p < 0,1$ - FDR corrigido para múltiplas comparações). Esses dados são apresentados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - Regiões cerebrais com volume significativamente maior em participantes do grupo comparativo ($p\text{-FDR} < 0,1$). Destacam-se duas regiões com significância menor do que 0,05 (em negrito).

Núcleo accumbens (E)	0,059	Núcleo accumbens (D)	0,037
Tálamo (E)	0,068	Lobo occipital (D)	0,049
Giro orbital frontal inferior (E)	0,068	Giro orbital lateral (D)	0,059
Giro orbital Lateral (E)	0,068	Giro reto (D)	0,059
Giro angular (E)	0,068	Tálamo (D)	0,07
Giro orbital médio (E)	0,070	Giro occipital inferior (D)	0,076
Giro occipital Inferior (E)	0,072	Núcleo caudado(D)	0,072
Lobo occipital (E)	0,072	Giro orbital frontal inferior (D)	0,076
Giro temporal médio (E)	0,072	Opérculo parietal (D)	0,076
Lobo temporal (E)	0,079	Giro orbital médio (D)	0,076
Giro angular frontal inferior (E)	0,079	Giro fusiforme Occipital (D)	0,078
Núcleo caudado (E)	0,098	Opérculo frontal (D)	0,079

E: hemisfério esquerdo; D: hemisfério direito.

Tabela 11 – Dados sociodemográficos e resultados obtidos das análises das imagens de ressonância magnética. Valores de espessura cortical e volume para regiões com diferenças estatísticas.

Dados sociodemográficos	Clínico – G1.1 (N=12)		Controle – G 2.1 (n=12)		p-value
	média	DP	Média	DP	
Idade	12,50	1,88	12,67	1,44	0,809
Sexo	41,06/58,34		12,67		0,673
Escolaridade	16,66/75,00/8,34		41,06/58,34		1,000
Nível sócio econômico	25/16,66/50/8,34		8,34/91,66/0		0,525
Espessura Cortical (mm)					
Parietal Inferior (E)	2,664	0,272	2,905	0,110	0,036
Parietal Inferior (D)	2,618	0,344	2,908	0,109	0,042
Occipital Lateral (D)	2,153	0,168	2,374	0,111	0,032
Temporal Médio (D)	3,092	0,276	3,370	0,099	0,032
Par orbital (D)	2,952	0,328	3,321	0,246	0,036
Frontal médio rostral (D)	2,627	0,310	2,860	0,110	0,049
Parietal Superior (E)	2,393	0,266	2,616	0,081	0,036
Temporal Superior (D)	3,089	0,228	3,303	0,167	0,036
Giro Supramarginal (E)	2,803	0,206	2,993	0,117	0,036
Giro Supramarginal (D)	2,750	0,268	2,995	0,089	0,036
Lobo Temporal (D)	3,523	0,816	4,282	0,353	0,036
Volume (cm3)					
Núcleo Accumbens (D)	0,407	0,053	0,469	0,036	0,037
Lobo Occipital (D)	2,321	0,442	3,056	0,801	0,049
Valores Totais					
Qualidade Média Ponderada (%)	76,45	5,84	80,50	3,30	
Espessura Cortical (mm)	2,74	0,19	2,89	0,07	0,018
TIV (cm3)	1434	125	1457	168	0,70
Massa Cinzenta (cm3)	692	77	724	60	
Massa Cinzenta (%)	48,3	4,07	49,9	2,47	0,27
Massa branca (cm3)	496	61	491	50	
Massa branca (%)	34,6	2,70	33,8	1,8	0,40
Líquido cefalorraquidiano (cm3)	246	74	241	73	
Líquido cefalorraquidiano (%)	17,1	5,0	16,3	3,29	0,59

TIV – volume intracraniano total; F – feminino; M- masculino; EF1- Ensino Fundamental 1; EF2 – Ensino Fundamental 2; EM – Ensino Médio; M- média; MI – Média Inferior; BI – Baixa Inferior; BS – Baixa Superior.

As análises de associação de medidas de volume das estruturas cerebrais, foram obtidas pelo processamento das IRM ponderadas T1 e do desempenho cognitivo dos G1.1 e G2.1. Os participantes que compuseram o grupo clínico (G1.1), evidenciaram volume menor em diversas estruturas cerebrais, associado a

desempenhos cognitivos prejudicados, aferidos pelos testes neuropsicológicos (Tabela 12).

Tabela 12 – Correlação entre as medidas de volume das estruturas cerebrais, com o desempenho na avaliação neuropsicológica do G1.1

	WSCT Fracasso	REY memória	WISC ICV	WISC IOP	WISC QIT	RAVEN QIT
região do tálamo (E)	-0,356	0,58408	0,456	0,383	0,440	0,503
giro orbital lateral (D)	0,098	0,59726	0,442	0,478	0,419	0,478
giro orbital medial (E)	-0,021	0,503	0,54	0,559	0,539	0,538
lobo Temporal (E)	-0,067	0,394	0,479	0,611	0,561	0,632
opérculo parietal (D)	0,571	-0,056	0,167	0,201	0,149	0,136

A medida volumétrica do tálamo, que tem papel importante nos múltiplos circuitos, que dão suporte às funções atribuídas ao córtex cerebral, sensoriais, relacionadas à emoção, motricidade, ativação cortical, dentre outras, esteve associada moderadamente aos índices da tarefa de memória do teste, Figuras Complexas de Rey ($r=0,584$). Todas as funções de que o córtex cerebral participa são produtos de operações no interior de circuitos e das interações entre redes, que envolvem também estruturas subcorticais, como o tálamo (Figura 27).

Figura 27- Correlações entre os desempenhos REY (M) e o volume da estrutura do Tálamo região (D).

As análises de correlação destacadas na Figura 28, mostram associações com significância estatística moderadas entre medidas volumétricas de participantes do G1.1 no lobo temporal (E) e valores de quociente de inteligência intelectual geral (RAVEN $r = 0,632$ / WISC $r = 0,561$) e medidas volumétricas do giro medial e temporal (E) com índices obtidos no WISC (IOP), respectivamente ($r = 0,559$ / $r = 0,611$). A mesma correlação foi encontrada no giro orbital lateral (D) e desempenho na prova de memória das Figuras complexas de Rey ($r = 0,597$), apontando correlação moderada entre baixo desempenho relacionado às conexões na rede associativa pré-frontal e temporoparietal, com volume dessas estruturas analisadas.

Figura 28 - Correlações entre os desempenhos WISC (QIT) e REY (QIT) e o volume do lobo temporal (E) e dos desempenhos WISC (IOP) e o volume do Giro orbital médio e Lobo Temporal (E) e desempenhos REY (M) e o volume do Giro orbital lateral (D) - Áreas associativas pré-frontal e têmporoparietal.

Quanto analisadas associações do volume das estruturas cerebrais com a significância estatística e o resultado obtido nas avaliações neuropsicológicas das funções executivas, velocidade de processamento e quociente intelectual geral, apontaram correlações negativas moderadas e fortes no G2.1 (comparativo), conforme Tabela 13.

Tabela 13 – Correlações entre medida de volume de estruturas cerebrais e desempenho em avaliação neuropsicológica, nas funções executivas, velocidade de processamento e quociente intelectual total em participantes comparativos (G2.1).

	Aprendendo a Aprender	WISC IVP	Raven QIT
Giro angular (E)	-0,291	-0,695	-0,231
Giro orbital medial (E)	0,009	-0,671	-0,265
Giro angular frontal inferior (E)	-0,723	-0,255	-0,018
Giro reto (D)	0,538	-0,630	-0,135
Opérculo frontal (D)	0,444	-0,364	-0,607

Quanto à medida da cavidade do septo pelúcido no grupo clínico, (m=48,141/dp=2,920) comparado ao grupo comparativo (m=49,230 / dp=2,662), não foram encontradas diferenças com significância estatística (p=0,35) no presente estudo, e as medidas estiveram de acordo com o esperado, em relação à idade dos participantes.

A partir dos resultados preliminares obtidos, foi realizada pelo teste estatístico ancova, a análise de covariável, confirmando a diferença entre grupos e com significância estatística (p<0,001) para algumas delas, conforme Tabela 14.

Tabela 14 – Análise de covariância das regiões de interesse, pelo teste estatístico ancova, para regiões com significância estatística para G1.1.

		f	p
WISC – ICV	giro supramarginal (E)	13,738	0,0001
WISC – ICV	parietal Inferior (E)	12,232	0,0003
WISC – IVP	par-orbital (D)	4,123	0,0308
WISC - QI total	par-orbital (D)	10,125	0,0008
RAVEN	par-orbital (D)	7,742	0,0030

De acordo com a análise das covariáveis, estruturas cerebrais significantes estatisticamente, foi possível obter uma análise de suas interferências na dinâmica entre as variáveis (G1.1 e z score das funções/testes neuropsicológicos). Por meio, da análise estatística, realizada pelo teste Ancova foi possível verificar com maior precisão e ajustar a significância entre regiões do he, giro supramarginal e parietal inferior, responsáveis pela compreensão verbal e pares orbitais da região pré-frontal (D) com velocidade de processamento e QIT não verbal, no grupo clínico (G1.1).

Este estudo teve como objetivo identificar o fenótipo de indivíduos com fissura de lábio e palato, relacionado às competências neuropsicológicas de funções cognitivas percepto-motoras e executivas, numa análise clínico-anátomo-funcional. Foram apresentados resultados das funções executivas e perceptomotoras, e medidas de espessuras e volumes de estruturas cerebrais corticais das IRM, possibilitando a descrição de associações e correlações para o delineamento do perfil clínico, anatômico e funcional de crianças e adolescentes com FLPNS. Dessa forma, em correspondência com os resultados apresentados a discussão foi organizada na mesma estrutura sequencial adotada anteriormente.

A hipótese de que a dificuldade na aprendizagem apresentada por crianças e adolescentes com FLPNS esteja associada à prejuízos em domínios cognitivos específicos, já foi identificada há anos por diferentes estudos nacionais (TABAQUIM; JACOB, 2004; PRUDENCIATTI, 2015, PERSSON, 2018) e com presença de alterações morfofuncionais cerebrais, por estudos internacionais (NOPOULOS et al., 2000, 2001, 2002; CONRAD et al., 2008; WATKINS, 2018).

De acordo com tal proposição e apoio nesses dados científicos já produzidos, essa pesquisa procurou ser pertinente na composição do grupo comparativo, tendo todo cuidado e rigor com a sua organização por pareamento de idade, sexo, escolaridade e nível social para uma comparação fidedigna com o grupo clínico de crianças e adolescentes com FLPNS.

Assim, a amostra foi proporcionalmente equivalente no número de participantes e em suas características sociodemográficas, não apresentando diferença estatística significativa. Quanto ao tipo de fissura, todos os participantes do grupo clínico (G1) tiveram a classificação da fissura do tipo transforame, calcado em estudos científicos que postulam que tipos diferentes de fissuras podem resultar em

perfis neurocognitivos diferentes (DEVOLDER et al., 2015; LINEAWEAVER et al., 2018).

Quando analisados os dados sociodemográficos, essa equivalência entre os participantes foi conveniente para que ambos os grupos tivessem comparações justas, já que o desenvolvimento anatômico e funcional do cérebro é diferenciado ao longo do desenvolvimento humano. As principais funções cognitivas, como as executivas, imprescindíveis para a aprendizagem, continuam o seu aprimoramento até o final da adolescência (DIAMOND, 2007). Por isso, a comparação por equivalência de idade foi fundamental.

Os níveis socioeconômicos exercem influência no desenvolvimento cognitivo, na aquisição e aprimoramento das funções executivas (PICCOLO et al., 2017, 2018 e BRITO; NOBLE, 2014), uma vez que, ao parear as condições sociodemográficas dos grupos participantes, houve maior controle dessa variável.

Neste estudo, o desempenho cognitivo geral foi obtido por meio de duas valências, ou seja, pelo raciocínio lógico abstrato não verbal percepto visoespaço-temporal da inteligência fluida (avaliada pelo teste RAVEN), e também, pelas competências do indivíduo empregar diferentes habilidades na execução de tarefas, compondo a inteligência cristalizada (avaliada pelo teste WISC IV), ambos com valores de quociente total em percentis, que se complementaram para melhor compreender os recursos intelectuais do grupo com FLPNS.

A representação dos desempenhos (indicada na Tabela 2, com significância estatística), demonstrou prejuízos no grupo alvo quanto ao raciocínio abstrato não verbal educativo (10%) e na inteligência cristalizada (25%). Esses comprometimentos indicaram que além dos 10% dos participantes com prejuízos em ambas inteligências (fluida e cristalizada), tiveram mais 15% da amostra que, mesmo com inteligência fluida preservada, apresentaram outros déficits cognitivos relacionados aos desempenhos nos domínios do WISC IV. Esse dado trouxe indicadores da presença de prejuízos cognitivos, que merecem atenção específica, no decorrer da reabilitação à indivíduos com essa anomalia.

Em consonância com esses achados, estudos com indivíduos com FLPNS reparada (TABAQUIM; FERRARI; SOUZA, 2015; TABAQUIM; JOAQUIM, 2013; FERRO, 2015; NIQUERITO, 2013; PRUDENCIATTI, 2015), encontraram resultados similares, destacando que o raciocínio lógico viso-espacial e edutivo na maioria das amostras estavam preservados, em contraste com outros domínios cognitivos. Ferreira (2017), verificou prejuízos cognitivos e os denotou como primários aos aspectos referentes à linguagem, e não secundários. Ferro (2015) corroborou com o presente estudo, identificando que, mesmo com a inteligência geral fluida preservada, relevantes prejuízos em outras funções, dentre essas a função atencional sustentada, foram evidenciados em sua amostra.

A identificação da estrutura cerebral atípica em crianças e adultos com FLPNS, com diferenças no volume global do cérebro, distribuição cortical, valores diferenciados entre substância branca versus substância cinzenta, volumes do cerebelo e volumes da estrutura subcortical (NOPOULOS et al., 2000, 2007), apontam déficits cognitivos diretamente associados com essas anormalidades estruturais, levando-se em consideração que dos problemas mais recorrentes em pessoas com FLPNS (fala, cognição e comportamento) existem ao menos uma correlação com medida cerebral (SHRIVER et al., 2006, NOPOULOS et al., 2002; BOES et al., 2007; LIPINSKI et al., 2010).

Diante dessa condição, entender os prejuízos apontados pela avaliação do quociente total do teste WISC IV, será bastante esclarecedora. O desmembramento dos seus domínios: (a) índice de compreensão verbal (ICV), índice de organização perceptual (IOP), índice de memória operacional (IMO) e índice de velocidade de processamento (IVP), proporcionou uma análise circunstanciada para melhor descrição dos domínios cognitivos, o que evidenciou índices inferiores e significância estatística em cada um deles, no grupo clínico (G1), em comparação com o grupo comparativo (G2), no desempenho das tarefas.

Contudo, o índice de memória operacional o mais prejudicado com 30% da amostra clínica, seguido de 25% em compreensão verbal, 20% em organização perceptual e 15% em velocidade de processamento, classificados em limítrofes e deficitários, bem como, outra porcentagem com índices abaixo do percentil 25, que

sugere desempenho inferior à média (IVP=30%,IOP=10%,IMO=10% IVP=20%). Esses dados podem justificar o motivo pelo qual muitas intervenções fonológicas não evoluíram de forma satisfatória conforme o prognóstico (DEVOLDER, 2015). Da mesma forma, dificuldades em diferentes aspectos da linguagem, acompanham o desenvolvimento das crianças e adolescentes com FLPNS, e quando adultos, passam a ser vistos como maus falantes, apesar das terapias intensivas (CAVALHEIRO, 2016). Tal asserção, está em função das dificuldades cognitivas não serem priorizadas como comprometimentos primários, dificultando a sua reabilitação, bem como, de outros aspectos associados a elas.

Quanto as funções executivas, avaliadas pelo teste WSCT, não mostraram prejuízos significativos e nem significância estatística. Nesta amostra, tanto o grupo clínico como o grupo comparativo tiveram desempenhos esperados para mais de 70% de seus participantes nos quatro critérios avaliados: (a) números de categorias completadas (medida de flexibilidade cognitiva), (b) ensaio para completar a primeira categoria (velocidade da habilidade dedutiva), (c) fracasso em manter o contexto (controle inibitório, atenção seletiva, memória operacional, planejamento) e (d) aprendendo a aprender (quanto de aproveitamento de variáveis externas o sujeito tem para atingir o objetivo). Essa performance foi sugestiva de que os índices obtidos em relação à capacidade de utilização de estratégias adaptativas para situações problemas, no caso da criança e adolescente com FLPNS, pela sua vulnerabilidade social, são favorecidos por desenvolverem estratégias adaptativas para enfrentamento desta condição, impostos por circunstâncias de preconceito, *bullying*, estigma, cuja habilidade estaria relacionada ao *coping* (JOAQUIM, 2017).

Outro aspecto relevante a ser apontado nessas avaliações das funções executivas é a suposição de que o índice abaixo do esperado, obtido por uma minoria da amostra, deva-se pela existência de práticas parentais não facilitadoras, como as de superproteção (GALVÃO; GRACIANO; GRIGOLLI, 2015), que desencadeiam condições dificultadoras para lidar com a autonomia, diante dos desafios.

Contrariamente aos resultados obtidos pelo WSCT, foram observados prejuízos em ambos os grupos na investigação da memória visual, habilidade

visuoespacial, perceptomotora e algumas funções de planejamento e execução de ações, por meio dos desempenhos nas provas do teste das Figuras Complexas de Rey (cópia e memória), não sendo encontradas significâncias estatísticas. Os participantes do grupo clínico (G1), na tarefa de cópia, tiveram 60% da sua amostra com percentis < 40 e o grupo comparativo 70%. Na tarefa de memória, pode-se verificar que 55% do grupo clínico obteve percentil < 40 e 50% do grupo comparativo. Tais índices, reforçam a análise de que ambos os grupos apresentaram prejuízos relevantes, não possuindo competência para efetivação da integração sensório-motora. É relevante considerar que a educação de base pode não estar sendo suficientemente eficiente para promover na criança e adolescente oportunidades ao seu desenvolvimento percepto-motor e treinos sistemáticos que promovam a competência para atividades acadêmicas que envolvam a integração da informação sensorial com a resposta motora, em tarefas de reprodução, cópia de traçados e organização de linhas, etc.

Similarmente a esse achado, estudos encontraram prejuízos nas mesmas funções cognitivas, avaliadas em indivíduos com FLPNS (GOODWIN et al., 2017; FERREIRA, 2017), relacionado à comparação entre desempenhos de crianças de escolas particulares e públicas. O desempenho da escola particular foi melhor, pois provavelmente possuam melhores aquisições de pré-competências para a aprendizagem acadêmica, justificado por ambientes cujas diretrizes pedagógicas sinalizaram uma melhor qualidade de ensino, enquanto os alunos das escolas públicas, tiveram desempenhos mais rebaixados, reconhecendo que as condições socioeconômicas desfavoráveis, estariam associadas às limitadas oportunidades socioculturais.

Em função do tamanho da amostra do presente estudo, os dados aqui apresentados que indicaram crianças e adolescentes com FLPNS do grupo clínico com desempenho de suas funções cognitivas significativamente prejudicado, quando comparados à participantes sem fissura, devem ser vistos com a devida cautela. Essa afirmação sugere controvérsias quanto ao desenvolvimento desses prejuízos cognitivos. Por muito tempo as evidências estiveram relacionadas a prejuízos secundários, como anatomia anormal das estruturas vocais, perda

auditiva, efeitos psicossociais, etc. (CUNHA et al., 2017; CHAPMAN, 2011). Entretanto, essa compreensão levou à falta de atenção ao alto risco quanto às dificuldades de aprendizagem e problemas de comportamento, acarretam impacto significativo sobre a qualidade de vida desta população com FLPNS. É pertinente considerar que tais achados e posicionamentos não devem ser menosprezados, embora possam ser questionados e retestados, pois é assim que a ciência avança, e fundamentalmente porque, as evidências sobre as consequências primárias, como a malformação do cérebro durante a embriogênese, tem sido mais investida e divulgada cientificamente (DEVOLDER, 2015).

Dessa forma, em busca de indícios que proporcionem uma melhor compreensão, e principalmente, contribua em processos de reabilitação de pessoas com FLPNS, estudos por meio de análises clínico-anátomo-funcional do cérebro podem contribuir com proposições ainda pouco esclarecidas.

Os participantes deste estudo foram preparados para a realização do exame de ressonância magnética, por meio de instruções verbais e visualização da foto do equipamento no termo de assentimento livre e esclarecido e sonorização do equipamento. Por serem adolescentes a partir dos 10 anos de idade, não houve problemas para o aceite e nem para a realização do exame, nenhum dos participantes solicitou interrupção ou apresentou algum mal-estar, foram todos realizados sem contratempos.

Por meio das medidas de espessura cortical e volume de estruturas cerebrais, na comparação por grupos (clínico X comparativo) e obtidos por meio de três análises morfométricas, baseadas em (1) *voxels* (VBM), (2) superfície (SBM) e (3) regiões (RBM), tanto a espessura cortical quanto o volume de determinadas regiões, os resultados apresentaram significância estatística, apontando que o grupo comparativo (G2.1) teve valores de medidas maiores, comparado ao grupo clínico (G1.1). A espessura cortical média foi significativamente menor no G1.1 ($p= 0,018$), sem diferença estatística nos volumes TIV, GM, WM e CSF. Van Der Plas et al.; (2010), em seu estudo realizado com crianças com fissuras, encontrou que o volume de substância branca estava reduzido corroborando e o da massa cinzenta ampliada, contrastando com o presente achado.

Uma série de estudos, compilados por Nopoulos e seus colaboradores trouxeram evidências semelhantes, que se aproximaram das aqui encontradas, com participantes próximos a faixa etária estudada, indicando, evidência de lobo frontal reduzido em volume (NOPOULOS, 2007), menos tecido cerebral no giro reto (BOES et al, 2007), lobo frontal estreito e reorientação de área de Brocca (CHOLLET, et al., 2014), diminuição da ativação cerebral no giro frontal inferior esquerdo (CONRAD; RICHMAN; NOPOULOS, 2016), porém alguns outros estudos da mesma equipe, tiveram resultados contrários, indicando estruturas com volume e espessura aumentados em grupos de crianças com FLPNS, tais como o lobo parietal, temporal e occipital e matéria cinzenta cerebral ampliada em rapazes com fissura direita (NOPOULOS et al., 2007, VAN DER PLAS et al., 2010) e aumento do corpo caloso (CHOLLET et al., 2014). Evidenciando a importância da continuidade de exploração dos resultados, bem como ampliação de retestagens.

Quanto as explorações de correlações entre valores da espessura cortical, associados aos índices obtidos pelo desempenho nos testes neuropsicológicos, representados pelos z-score obtidos pela aferição de cada instrumento, foram encontradas no grupo clínico, associações negativas moderadas e fortes (com significância estatística) entre desempenhos esperados nos subdomínios das FE (controle inibitório e flexibilidade cognitiva) e menor espessura do córtex do giro supramarginal esquerdo e lobo temporal direito (D).

Neste caso, o raciocínio é alterado pela reorganização neurológica, ou seja, pela plasticidade de redes neurais, para que as demais áreas tenham um bom funcionamento. Existem vários fatores subjacentes, como a motivação e as oportunidades de aprendizagem, que podem interferir no desenvolvimento das funções, mesmo que hajam déficits que se sobressaiam ao desenvolvimento (TABAQUIM, 2016). Mesmo que as estruturas apresentem diferenciações no tamanho, é possível que os efeitos no desenvolvimento das funções executivas ocorram conforme o esperado, podendo estar relacionado à capacidade de adaptação das crianças e adolescentes com FLPNS em relação a aspectos ambientais, pois são crianças que experienciam mais condições adversas. Ainda

pode-se considerar o fato das funções executivas se desenvolverem até a fase adulta, facilitando condições de neuroplasticidade (TAMNES, 2010).

Contrariamente, outras associações indicaram valores de espessura cortical menor, com maior prejuízo cognitivo. Dentre essas, as medidas de espessura cortical do giro supramarginal (E) e da região parietal inferior (E) dos participantes com FLPNS, esteve associada moderadamente com o QIT (WISC IV e RAVEN). Corroborando com esses dados, estudos apontam defasagens significantes QIT e comprovação de baixo desempenho acadêmico. (WATKINS et al., 2018; WESTLYE et al., 2010). Conrad et al. (2009) não encontrou significância estatística em comparação aos grupos clínicos e comparativos no QIT, porém, o quociente verbal apontou prejuízos. DeVolder (2015) confirmou o achado tendo encontrado prejuízos relacionados à associações entre regiões temporais inferiores (E), giro supramarginal (E) e occipital, áreas específicas para integração da linguagem, com escores mais baixos em compreensão verbal e, principalmente, na execução de processos de leitura, porém, mesmo sem significância para o QIT, o grupo clínico teve índices menores que os participantes do grupo comparativo.

Adicionalmente, no hemisfério direito dos participantes com FLPNS, foram encontradas correlações moderadas entre espessura menor da região temporal com prejuízos na organização perceptual e índices de QIT, aferido pelos testes WISC e RAVEN. Estudos constatarem índice de quociente verbal menor que o de execução, porém, mesmo sem significância estatística, o grupo com FLPNS não teve desempenhos melhores que os controles (CONRAD et al., 2009; LINEAWEAVER et al., 2018).

Os participantes com FLPNS (G1.1) tiveram piores desempenhos em memória não verbal, percepção visuoespacial e atenção (REY, WISC IV e WSCT) associados (moderadas e fortes) com valores de medidas de menor espessura das regiões do córtex parietal superior (D), córtex frontal médio rostral (D), lobo temporal (D), região medial do lobo temporal (D), lobo temporal superior (D), giros orbitofrontais (D) e giro supramarginal (D).

Estes resultados corroborando com o estudo de Becker et al. (2008) com relação à IRM funcional e pacientes infantis esquizofrênicos, apontaram três diferenças principais, respostas no córtex pré-frontal (D), giro do cíngulo e giro temporal (D), semelhantes em grupos com FLPNS.

As mesmas evidências com fortes correlações, foram encontradas entre menor espessura do córtex dos giros orbitofrontais (D), relacionados às áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral com o desempenho intelectual geral nos testes WISC IV e RAVEN. Este resultado indica que, existem prejuízos em redes atencionais e de memória, que acarretam prejuízos na execução geral da cognição do grupo com FLPNS. Na literatura, estudos bem estabelecidos também mostram prejuízos cognitivos generalizados em coortes tanto adultos quanto pediátricos com FLPNS, revelando anormalidades cerebrais estruturais coexistentes que interferem no desempenho acadêmico desse público (NOPOULOS et al., 2005; DESIKAN et al., 2006; WESTLYE et al., 2010).

Estudo com fIRM, obteve padrão consistente de ativação frontal esquerda (Brocca) e occipital esquerda, grupo com FPNS teve ativação aumentada no giro frontal superior direito e médio esquerdo, bem como, no giro do cíngulo esquerdo, giro supramarginal direito e giro fusiforme esquerdo, apresentando diminuição da ativação em comparação com os controles no giro frontal inferior esquerdo e no giro lingual esquerdo (CONRAD; RICHMAN; NOPOULOS, 2016). Nopoulos et al. (2010) em estudo com crianças e adolescentes teve achados muito parecidos, em que o volume maior do córtex pré-frontal ventromedial teve menores índices de habilidades sociais; já o grupo controle, quanto menor o volume córtex pré-frontal ventromedial, maior foi o escore.

Adamson et al. (2014) realizaram um estudo com alguns dados que contradizem os achados do presente estudo, porém, com crianças de uma faixa etária mais nova (6-14 anos). Na análise de espessura, identificou as regiões com resultados estatisticamente significantes para maiores valores no grupo com FLPNS, por hemisfério, e encontraram, (he) pares opercularis, pares orbitais, giro pré-central, pares triangulares, frontal médio rostral; (hd) parietal inferior, sulco pericalcarino, precuneus, parietal superior e temporal transversal. Em contraste, o córtex frontal

superior direito (D), exibiu diminuição da espessura. Tais dados sugeriram discussões do ponto de vista do neurodesenvolvimento, em que estudos em coortes, nessa idade, revelariam que a espessura cortical geralmente aumenta desde a primeira infância, atinge seu pico aproximadamente no início da puberdade e depois, progressivamente, a rarefação, como consequência da poda sináptica, até atingir um estado estável na idade adulta (GOGTAY et al., 2004; TAMNES et al., 2010)

Quanto a análise das medidas de volume, o presente estudo encontrou associações entre o volume diminuído da região talâmica (E) e o desempenho de memória (REY). O estudo de Chollet et al. (2014), com grupos de indivíduos com FLPNS, evidenciaram aumento do corpo caloso e deslocamento núcleo caudado e tálamo, corroborando o presente achado.

Associações com significância estatística moderadas foram encontradas entre medidas volumétricas do lobo temporal (E) e QIT (RAVEN, WISC). Também foram encontradas associações entre as medidas volumétricas do giro medial e temporal (E) com dificuldade na execução de organização perceptual obtidos no WISC. A mesma correlação foi encontrada entre o giro orbital lateral (D) e dificuldade com memória não verbal (REY) no G1.1, com FLPNS. Vários estudos encontraram as mesmas correlações significativas entre a microestrutura da substância branca no hemisfério (E), correspondentes as áreas têmporo-parietais e a execução de habilidades de leitura em crianças e adultos com FLPNS (DEUTSCH et al., 2005; NIOGI; MCCANDLISS, 2006). O lobo temporal esquerdo foi significativamente menor em comparação aos controles ($p = 0,009$) (DeVOLDER et al., 2015).

Quanto à medida da cavidade do septo pelúcido no grupo clínico, ($m=48,141/dp=2,920$) comparado ao grupo comparativo ($m=49,230 / dp=2,662$), não foram encontradas diferenças com significância estatística ($p=0,35$) no presente estudo. Já Nopoulos et al. (2001) encontrou diferenças em análise com grupo de adultos com FLPNS, cuja incidência da medida da cavidade do septo pelúcido foi de 8%, significativamente maior do que no grupo controle. Porém, em função da diferença de idade entre os grupos, do estudo da Nopoulos em comparação com o presente é importante retestagens com grupos pareados para comparação.

Quanto às análises realizadas com o G2.1, na comparação com G1.1 foram encontradas correlações negativas médias e fortes, do parietal superior (E), e índices do teste REY e de velocidade de processamento, com o WISC IV. Outras associações, do parietal inferior (E) e frontal médio rostral (D), com velocidade de processamento. Tais achados, indicam que nos participantes do grupo comparativo o tamanho maior dessas estruturas, está associado ao baixo índice de prejuízos nas funções indicadas. Estudos como de Conrad et al. (2009), corroboram com os achados aqui encontrados, em sua pesquisa o grupo controle sem fissura de lábio e palato tiveram índices melhores em QI verbal.

Resultados de correlação positiva, foram encontrados no occipital lateral e FE, o G2.1 apresentou estruturas com maiores medidas e resultados com mais prejuízos nas FEs, referentes à avaliação do controle inibitório, atenção e memória. Richman, Tammy e Thomasin (2005) encontraram resultados divergentes desses achados, no grupo comparativo, esses índices estavam preservados, principalmente no subdomínio de memória operacional. Nopoulos et al. (2010) também evidenciou índices esperados em controles nos subdomínios da atenção e controle inibitório, comparados ao grupo clínico com fissura.

Quanto analisadas associações no G2.1, do volume das estruturas cerebrais com a significância estatística e o resultado obtido nas avaliações neuropsicológicas, evidenciou-se correlações do giro angular (E) , giro orbital medial (E) com velocidade de processamento (WISC IV), giro angular frontal inferior (E) com FE no critério AA (capacidade de aproveitar variáveis externas para alcançar uma meta proposta), Opérculo frontal (D) e o QIT do RAVEN. Tais resultados se assemelham com estudos realizados, que apontaram as mesmas funções cognitivas preservadas no grupo controle (RICHMAN; TAMMY; THOMASIN, 2005; CONRAD et al., 2009).

A partir dos resultados do teste estatístico ancova, a análise de covariável, confirmou a diferença entre grupos, com significância estatística ($p < 0,001$) para menor tamanho do giro supramarginal (E), parietal Inferior (E) com compreensão verbal, pares-orbitais (D) e prejuízos na velocidade de processamento, QIT (WISC IV) e RAVEN nos participantes do grupo com FLPNS (G1.1). Estudos realizados no laboratório de Iowa, realizaram a mesma análise, constatando os mesmos

resultados (CONRAD et al., 2009; NOPOULOS et al., 2007, 2010; BOES, et al., 2008)

As evidências inicialmente destacadas impulsionaram a análise subsequente, visto que, foram encontradas fortes e moderadas correlações entre menor espessura cortical e volume de estruturas cerebrais em participantes com FLPNS, associados à prejuízos em diferentes domínios cognitivos. Desta forma, tornou-se essencial compreender a participação de cada uma dessas estruturas cerebrais na integração de redes associativas cerebrais, responsáveis pela execução das funções cognitivas.

De acordo com Lúria (1981), o funcionamento do cérebro ocorre pela integração de diferentes regiões corticais, portanto, afim de compreender esse funcionamento no grupo clínico com FLPNS, as estruturas cerebrais estratificadas que apresentaram diferenças e significância estatística foram analisadas de maneira integrada, de acordo com as diferentes redes associativas, permitindo compreender que os prejuízos foram evidenciados em funções mais refinadas compostas na segunda unidade lúriana.

Assim, com o intuito de diferenciar o perfil neuropsicológico perceptomotor e executivo no grupo clínico com FLPNS, os resultados foram analisados de forma exploratória quanto às diferenças morfológicas e o desempenho cognitivo. Tais resultados revelaram comprometimento das redes associativas no grupo com FLPNS, quando comparados aos sem FLPNS.

Na complexidade da integração da rede associativa parieto-temporo-occipital, de suma importância para as funções sensoriais e de execução (KANDEL, 2014), compreende-se a recepção de informações do núcleo pulvinar do tálamo e das áreas corticais sensoriais distintas, essencial para a percepção e orientação sensorial do movimento e da resposta adaptativa. As regiões com menor espessura no grupo clínico do presente estudo, que compuseram essa rede, foram: giro supramarginal (D e E), parietal inferior (E), temporal (D), parietal superior (D), lobo temporal médio (D) e temporal superior (D) e volumes menores: temporal (E) e tálamo (E).

Mediante este achado, salienta-se que a integridade das conexões dessa rede tem papel decisivo no desempenho da atenção, compreensão verbal e habilidades perceptomotoras. Este achado foi elucidado pelas associações positivas entre os valores menores das estruturas cerebrais acima mencionadas, e, pelos desempenhos prejudicados na compreensão verbal, organização perceptual (WISC) e percepção-visomotora (REY). O estudo realizado por DeVolder (2015) indicou diferença significativa na conectividade entre grupos dentro da rede de interesse, e demonstraram um aumento na conectividade entre o giro supramarginal (D) e regiões subcorticais nos hemisférios direito e esquerdo, incluindo o núcleo caudado e o putâmen, bilateralmente. Diferenças nos mapas de conectividade apontaram diminuição entre regiões temporais inferiores, com escores baixos de compreensão verbal.

Nas redes têmporo-parietais e occipito-temporais, os participantes com FPNS tiveram hiperativação no giro supramarginal (D), nos achados de estudos com dislexia (CONRAD; RICHMAN; NOPOULOS, 2016). Neste caso, estudo com modelos de funcionamento de redes cerebrais para dislexia, são parâmetros utilizados para os pacientes com fissura, já que em ambos os casos há diminuição da capacidade de leitura e linguagem, os mecanismos que levam a esses déficits não são claros, mas foram postulados como similares.

Os mesmos resultados foram encontrados em crianças com dislexia, na qual os valores de espessura das regiões têmporoparietal frontal esquerdo estavam diminuídos e associados ao mal desempenho da linguagem (RIMRODT et al., 2010).

Associações negativas entre desempenhos esperados nos subdomínios das FE (controle inibitório e flexibilidade cognitiva) pela aferição no WSCT e menor espessura do córtex do giro supramarginal (E) e lobo temporal (D), também foram relevantes. Estudos dinâmicos do mapeamento do desenvolvimento cortical humano, contribuem muito para compreensões de implicações clínicas, pois, o desenvolvimento do córtex pré-frontal tem relação com desenvolvimento cognitivo e funcional, em que as partes do cérebro, associadas a funções mais básicas, amadurecem mais cedo. Somente mais tarde, as áreas envolvidas nas funções executivas, principalmente o lobo pré-frontal, se tornam maduras na sua

funcionalidade, e assim, essa região tem uma suscetibilidade maior para plasticidade neural entre 10-16 anos, o que pode ser a confirmação da hipótese para o resultado aqui encontrado (GOGTAY, 2004 e TAMNES, 2010).

Na análise do grupo de participantes com FLPNS, a conectividade da rede associativa frontoparietal, conhecida como rede de atenção frontoparietal, e intimamente relacionada ao desempenho da memória operacional (PTAK, 2012), teve achados relacionados às medidas de menores proporções de espessuras das regiões parietal inferior (E), parietal superior (D), frontal médio rostral (D), giros orbitais (D) e de volume no giro medial (E), giro orbital lateral (D), opérculo parietal (D). Essas estruturas estiveram associadas aos baixos desempenhos em memória operacional, velocidade de processamento (WISC), atenção e memória (REY), demonstrando prejuízos no funcionamento desta rede associativa. Mediante este achado, justifica-se que o desempenho das conexões da rede frontoparietal poderia levar às melhores conectividades da rede associativa pré-frontal.

Nos participantes com FLPNS, as regiões associadas às espessuras menores foram: frontal médio rostral (D), giros orbitais (D) e com relação ao volume menor: giro medial (E), giro orbital lateral (D). Esses achados mostraram-se relevantes na identificação de preditores de dificuldade em cálculo matemático, apontados com índices abaixo do esperado em memória visuo-espacial, memória de trabalho, atenção sustentada e organização visuo-espacial em participantes com FLPNS, sendo que essas funções integram o córtex orbito frontal e frontal medial (GOODWIN et al., 2017).

Por este ser um estudo em processo de desenvolvimento em seu constructo, vale destacar as limitações encontradas no seu percurso, que auxiliarão nas próximas retestagens, tais como:

- *O número pequeno da amostra.* Estudos com grandes amostras que necessitam de investimentos maiores para a sua implementação, exigem o apoio regular para a sua sustentação. No presente estudo, foi uma das limitações na realização de exames de imagem para o incremento da amostra;

- *Tempo restrito para a realização da pesquisa no programa inserido*, por ser uma coleta de dados com exames que requerem encaminhamentos médicos, preparo, financiamento, como também, equipamentos e instrumentalização específica para o processamento das imagens. No presente estudo, foi necessário conciliar horários de agendamento da clínica participante, os quais eram muito disputados, com os atendimentos ambulatoriais do hospital. Outro aspecto interferente na questão de tempo, foi a necessidade em contar com uma equipe técnica especializada no processamento das imagens, sendo somente possível, pela parceria com a Faculdade de Física Médica da USP de Ribeirão Preto;

- *Maior rigor no critério de elegibilidade para a realização das IRM*, que deverá ser considerado qualquer tipo de artefato, bem como, a idade dos adolescentes, principalmente os participantes com FLPNS, já que aos 13 anos, iniciam intensivamente o tratamento ortodôntico, e, portanto, com presença de artefatos metálicos que constituem exclusão da amostra.

Todas essas limitações não interferiram específica e fundamentalmente nos resultados encontrados, porém, foi fator restritivo para o incremento da amostra. Os resultados aqui analisados e integrados como uma rede funcional permitiu traçar o perfil clínico-anátomo-funcional do grupo de participantes com FLPNS, condizente com a literatura nacional e internacional da área, embasada pelas evidências científicas. Somam-se assim, tais dados, aos estudos anteriores referenciados, como subsídios para, cada vez mais, corroborar as habilidades cognitivas, como também, contribuir para esclarecimentos sobre os prejuízos do funcionamento cortical, como consequência primária ou secundária. O constructo, porém, ainda está em processo de construção e maiores estudos de comprovação.

6 Conclusão

Os resultados obtidos pelo grupo clínico (G1) em comparação com participantes do grupo comparativo (G2), permitiram concluir que:

- Para os componentes cognitivos avaliados foram encontrados prejuízos significativos no desempenho do QIT, relacionado à capacidade de integrar diferentes habilidades na execução de tarefas;
- Quanto ao perfil das funções executivas, foram constatados prejuízos nos subdomínios de atenção sustentada, memória operacional e planejamento cognitivo, com impacto na capacidade de aprendizagem;
- Os prejuízos nas funções percepto-motoras evidenciaram índices abaixo do esperado para percepção visuoespacial, capacidade de planejamento e execução de ações motoras finas;
- Foram encontrados desempenhos esperados nos subdomínios das FE, controle inibitório e flexibilidade cognitiva;
- Não foram identificadas diferenças nos volumes intracraniano total, substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano;
- As alterações morfológicas encontradas, com relação à espessura cortical foram: no hemisfério direito (menor espessura das regiões do córtex parietal superior [D], córtex frontal médio rostral [D], lobo temporal [D], região medial do lobo temporal [D], lobo temporal superior [D], giros orbitofrontais [D] e giro supramarginal [D]), com prejuízos em áreas responsáveis pela atenção, memória não verbal, organização perceptual e de QIT não verbal;
- Alterações nas áreas associativas pré-frontal orbitofrontal e dorsolateral, nos giros orbitofrontais (D);
- Volume diminuído da região talâmica (E) e o desempenho de memória operacional;

- As alterações verificadas a partir das correlações entre medidas volumétricas na região temporal (E) com prejuízos na compreensão verbal;
- Alterações na rede associativa parieto-têmporo-occipital, correlacionadas as diferentes medidas no giro supramarginal (D e E), parietal inferior (E), temporal (D), parietal superior (D), lobo temporal médio (D) e temporal superior (D) e volumes menores: temporal (E) e tálamo (E);
- Correlação sobre as espessuras menores do córtex do giro supramarginal (E) e lobo temporal (D), das funções de controle inibitório e flexibilidade cognitiva sugerindo a possibilidade de ações de sistemas adaptativos e de plasticidade em áreas do executivo pré-frontal;
- Prejuízos na associação da rede frontoparietal e menores proporções de espessuras das regiões parietal inferior (E), parietal superior (D), frontal médio rostral (D), giros orbitais (D) e de volume no giro medial (E), giro orbital lateral (D), opérculo parietal (D);
- Não foram encontradas alterações quanto as medidas da distância da cavidade do septo pelúcido e índices de QIT.

Portanto, o estudo forneceu subsídios para caracterizar dados anátomo-clínicos e funcionais que proporcionaram ampliação do conhecimento de crianças e adolescentes com Fissura de Lábio e Palato, não sindrômicos.

- ADAMSON, C. L. et al. Regional Brain Morphometric Characteristics of Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. **Developmental Neuroscience**, v. 36, n. 6, p. 490–498, 2014.
- AKHUTINA, T.V. VYGOTSKY and LURIA: Foundations of Neuropsychology. **Journal of Russian and East European Psychology**, v. 41, n. 3, p. 159–190, 2003.
- ALTMANN, E.B.C. Fissuras Labiopalatinas. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, São Paulo, p. 555, 1997.
- AMARO JÚNIOR, E.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, SÃO PAULO, p. 2-3, 2001.
- AMSTALDEN-MENDES, L. G; MAGNA, L. A; SILVA-LOPES, V. L.G. Neonatal care of infants with cleft lip and/or palate: Feeding Orientation and Evolution of Weight Gain in a Nonspecialized Brazilian Hospital. **The Cleft Palate - Craniofacial Journal**, v. 44, n. 3, p. 329-334, 2007.
- ARRUDA, W. O. O neurônio e o tecido nervoso. In: MENEZES, M. S. et al.; **Neuroanatomia aplicada**, cap.2, 3ed. Curitiba: Grupo Editorial Nacional, p. 17-368, 2015.
- ARCURI S.M.; MCGUIRE P.K. Ressonância magnética funcional e sua contribuição para o estudo da cognição em esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 1, São Paulo, p.38-41, 2001.
- ASBJORNSSEN A. et al. Lasting auditory attention impairment after persistent middle ear infections: a dichotic listening study. **Develop Med Child Neurol**, v. 42, n.7, p.481-486, 2000.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Unified segmentation. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 839–851, 2005.
- BACHEGA, M.I. **Indicadores psicossociais e repercussões na qualidade de vida de adolescentes com fissura labiopalatal**. 2002. 224f. Tese (Tese de doutorado), Pós-Graduação em Pediatria, Área de Concentração em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. 2002
- BADDELEY, A., HITCH, G. Working Memory. **Psychology of Learning and Motivation**, v. 8, p. 47-89, 1974.
- BALBANI, A.P.S.; MONTOVANI, J.C. Impacto das otites médias na aquisição da linguagem em crianças. **J. Pediatr**, Porto Alegre, v. 79, n. 5, p. 391-396, 2003.

BARBOSA, D. L. F., MIRANDA, M. C., BUENO, O. F. A. Tradução e adaptação do Pay Attention - um programa de treinamento dos processos da atenção para crianças. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 27, n. 4, p. 775-783, 2014.

BARKLEY, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. **Psychological Bulletin**, v. 121, n. 1, p. 65-94, 1997.

BARKLEY, R. A. The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. **Neuropsychology Review**, v.11, n.1, p.1-29, 2001.

BARKLEY, R.A. Uma teoria para o TDAH. In R. Barkley, **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**: Manual para diagnóstico e tratamento. 3. ed. R. Costa, cap. 7, Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 309-348.

BARROS, P.M.; HAZIN, I. Avaliação das Funções Executivas na Infância: Revisão dos Conceitos e Instrumentos. **Psicologia em Pesquisa**, v.7, n.1, p.13-22, 2013.

BECKER T.M. et al. Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a stroop task. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 2619–2625, 2008.

BENATI, E.R.; TABAQUIM, MLM. Adaptive fine motor cognitive ability of children with cleft lip and palate. **Rev. Psicopedag**, v. 35, n. 106, p. 35-4, 2018.

BODONI, P.S.B.; TABAQUIM, M.L.M; Implicações de fatores atencionais no desempenho na leitura e escrita em escolares com fissura de lábio e palato. **Revista Psicopedagogia**, v. 35 – Ed 108, 2018.

BOES, A.D. et al. Social Function in Boys with Cleft Lip and Palate: Relationship to Ventral Frontal Cortex Morphology. **Pediatrics**, USA, v. 181, n. 2, p. 224-231, ago. 2007.

BRITO, N.H., NOBLE, K.G. Socioeconomic status and structural brain development. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, n. 276. p.1-12, 2014.

BUGALHO, P.; CORREA, B.; VIANA-BAPTISTA, M. Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais: Bases Científicas e Modelos de Estudo. **Acta Med Port**. v. 19, p. 257-268, 2006.

CARISSIMI A. et al.; Physical self-efficacy is associated to body mass index in schoolchildren. **J Pediatr**, Rio J. p. 93-64, 2017.

CATTELL, R.B. Some theoretical issues in adult intelligence testng. **Psychological Bulletin**, v. 38, n. 592, 1941.

CATTELL, R.B. **Abilities**: their structure, growth and action. Boston: Houghton-Mifflin, 1971.

CAVALHEIRO M.G. **Habilidades do desenvolvimento infantil e linguagem de crianças com fissuras labiopalatina**. 2016. Dissertação (Mestrado em ciências da reabilitação) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, USP. Bauru, 2016.

CHAPMAN K.L. The relationship between early reading skills and speech and language performance in young children with cleft lip and palate. **Cleft Palate. Craniofac. J**, v. 48, n. 3, p. 301-311, 2011.

CHOLLET M.B. et al. Morphometric Analysis of brain shape in children with nonsyndromic cleft lip and/or palate. **J Child Neurol**. Dec, v. 29, n. 12, p. 1616-1625, 2014.

CIASCA S.M. et al. **Transtornos de Aprendizagem: Neurociência e Interdisciplinaridade**. Ribeirão Preto: Book Toy, 2015. p.390.

COELHO D.S.; MORETTI C.N.; TABAQUIM M.L.M.; Programa de remediação neuropsicológica em adolescentes com fissura labiopalatina. **Mimesis**. v. 33, n. 2, p. 99-112, 2012.

CONRAD A.L, CANADY J, RICHMAN L, AND NOPOULOS P. Incidence of neurological soft signs in children with isolated cleft of the lip or palate. **Percept Mot Skills**. Feb, v.106, n.1, p.197-206, 2008.

CONRAD A.L. et al. Neuropsychological Functioning in Children with Non-Syndromic Cleft of the Lip and/or Palate. **Child Neuropsychol**. Sep; v.15, n. 5, p. 471-484, 2009.

CONRAD A. et al. Cerebellum Structure Differences and Relationship to Speech in Boys and Girls with Nonsyndromic Cleft of the Lip and/or Palate. **Cleft Palate Craniofac J**. v.47, n.5, p.469-75, 2010.

CONRAD A.L.; RICHMAN L.; NOPOULOS P. Reading Achievement in Boys with Non-Syndromic Cleft Palate Only: Relationship to Neuropsychological Skill and Neurocircuitry. **Dev Neuropsychol**, v. 40, n. 7-8, p. 395-406, 2016.

COOPER, M.E.; RATAY, J.S.; MARAZITA, M.L. Asian oral-facial cleft birth prevalence. **Cleft Palate Craniofac. J**, v. 43, n. 5, Sep, p. 580-589, 2006.

COVOLAN, R. et al. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. **Cienc. Cult**, v. 56, n. 1, p. 40-42, 2004.

CUNHA, E.V. et al. Aspectos psicológicos relacionados ao indivíduo com fissura labiopalatal: uma revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1105-1127, 2017

DAHNIKE, R., YOTTER, R. A., GASER, C. Cortical thickness and central surface estimation. **NeuroImage**, v. 65, p. 336–348, 2013.

DESIKAN R.S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, Jakson Hole, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

DEUTSCH G.K. et al. Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. **Cortex**, v. 41, n. 3, p. 354-363, 2005.

DEVOLDER, I.J. et al. Abnormal cerebellar structure is dependent on phenotype of isolated cleft of the lip and/or palate. **Cerebellum**, London, England, v. 12, n. 2, p. 236-244, 2013.

DEVOLDER, I.J. **Language and reading dysfunction in boys with isolated cleft lip and/or palate: a relationship to abnormal structural and functional connectivity in the brain**. 2015, thesis, PhD (Doctor of Philosophy), University of Iowa, 2015.

DIAMOND A. Interrelated and interdependent. **Developmental Science**, v.10, n.1, p.152-158, 2007.

DIAMOND, A. et al. Preschool program improves cognitive control. **Science**, v. 318, p.1387-8, 2007.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**. v. 64, p.135-168. 2013.

DIAS, N.M.; et al. Investigação da estrutura e composição das funções executivas: análise de modelos teóricos. **Psicologia: teoria e prática**, v.17, n. 2, p. 140-152, 2015.

DICKERSON B.C.; EICHENBAUM H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n.1, p. 86-104, 2010.

DIXON, M.J. et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and enviromental influences. **Nat Rev Genet**, v.12, p.167-78, 2011.

DUQUE PARRA, J. E. Cavum septum pellucidum: hallazgo mediante disección neuroanatômica. *Int. J. Morphol*, v.30, n.4, p.1508-1511, 2012.

FARIA, E. **Dicionário escolar latino-português**. 6.ed. Rio de Janeiro, FAE, 1992.

FERNANDES, T.F.S. **As repercussões sociais em indivíduos com distúrbios da comunicação associados às fissuras labiopalatinas com e sem perda auditiva**.2014. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia). Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais. Fissuras Orofaciais e Anomalias relacionadas, USP, Bauru, 2014.

FERREIRA, F.R. TABAQUIM, M.L.M, Habilidades cognitivas de escolares do ensino público e privado: estudo comparativo de pré-competências para a aprendizagem acadêmica. **Rev. Psicopedagogia**, v. 34, n.104, p.126-36, 2017.

FERREIRA, F.R. **Influência da inteligibilidade de fala nas pré-competências cognitivas para a alfabetização de crianças com fissura labiopalatina**. 2017 128p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Bauru, SP, Brasil. 2017.

FERRO, M.R. **Funções Atencionais da Criança com Fissura Labiopalatina**. 2015. 81f. Tese (Doutorado em Ciências). Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Bauru, SP, 2015.

FREITAS J.A.S.; et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. **Journal of Applied Oral Science** (Impresso), v. 20. p.9-15, 2012.

FROTA N.A.F. **Neurologia Cognitiva e do envelhecimento do conhecimento básico à abordagem clínica**. São Paulo, 1ª Ed. OMNI Farma, 2016. p.433.

GALVÃO, K.A.; GRACIANO, M.I.G.; GRIGOLLI, A.A.G. Família e fissura labiopalatina e seus aspectos psicossociais: revisão sistemática da literatura. **Construindo o Serviço Social**, Bauru, v. 19, n. 36, p. 68-83, 2015.

GANNAM, L.M.; TEIXEIRA, M.F.; TABAQUIM, M.L.M. Função atencional e flexibilidade cognitiva em escolares com fissura labiopalatina. **Psicologia da Educação**, São Paulo, n.40, p. 87-101, 2015.

GARRETO, A.K.R. **O desempenho executivo em pacientes que apresentam automutilação**. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. 2015.

GOODWIN, J.W. et al. Arithmetical calculation and related neuropsychological skills in subjects with isolated oral clefts. **Neuropsychology**, v.31, n.7, p.834–841, 2017.

GOGTAY N. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. **Proc Natl Acad Sci, USA**, v. 101, n. 22, p. 8174–8179, 2004.

GRACIANO M.I.G.; LEHFELD N.A.S. Estudo socioeconômico: indicadores e metodologia numa abordagem contemporânea. **Serv Social Saúde**. v. 9, n. 9, p.157-85, 2010.

HEATON, R. K., CHELUNE, G. J., TALLEY, J. L., KAY, G. G. e CURTISS, G. **Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005. p.346.

HORN, J. L. Measurement of Intellectual Capabilities: A Review of Theory. In K. S. McGrew, J. K. Werder, R. W. Woodcock (Eds.), **Woodcock-Johnson Technical Manual**. Chicago, IL: Riverside. p. 197-232, 1991.

HUETTEL, A.; SONG W.; MCCARTHY G. Functional Magnetic Resonance Imaging, Third Edition. **Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press**, 2014.

JACOB, M.F.; TABAQUIM, M.L. Mi. Atenção e linguagem em crianças com fissura labiopalatina. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**. v. 2, n. 1 p.15-27, 2014.

JOAQUIM, R.M. **Funções Executivas e níveis de estresse na tomada de decisão: um estudo de indivíduos com Fissura Labiopalatina**. 2017. 68p.Tese (Doutorado em Ciências) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Bauru, SP, Brasil, 2017.

JOTZ, G.P. et al. **Neuroanatomia clínica e funcional: anatomia, fisiologia e patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p.352.

KANDEL, E.R et al. **Princípios de Neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p.954.

KAPLAN B.J.; SADOCK V.A. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria**, 2. clínica. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.p.432.

KERR, A.; ZELAZO, P. Development of “Hot” Executive Function: The Children’s Gambling Task. **Brain & Cognition**, v. 55, p. 148-157, 2004.

KERTESZ, A. **Wernicke-Geschwind Model**. Encyclopedia of Cognitive Science, 2006.

KOERTE, I.K. ET AL. Cavum septi pellucidi in syntomatic former professional football players, **Journal of neurotrauma**, 15 February, v. 33, n. 4, p. 346-53, 2016.

LEITE, Claudia da Costa. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 34, n. 1, Feb., p. 5-6, 2001.

LEMES, A. R. **Fissuras Labiopalatinas**: Como Conviver e educar para o desenvolvimento humano. 2010. 46f. Monografia. (Especialização em Psicopedagogia), Universidade Tuiuti Do Paraná. 2010.

LENT, R. **Neurociência da mente e do comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 374.

LEÒN, C.B.R. et al. Funções executivas e desempenho escolar em crianças de 6 a 9 anos de idade. **Rev. psicopedag.**, São Paulo, v. 30, n. 92, p. 113-120, 2013.

LEONI, R.F. et al., Arterial spin labeling measurements of cerebral perfusion territories in experimental ischemic stroke. **Transl Stroke Res**, v. 3, n. 1. 2012.

LINEAWEAVER, W.C. et al. Michael. Academic Capacities of Children with cleft lip and palate. **Annals of Plastic Surgery**, Jackson, v. 81, p.627-629, 6 ago. 2018.

LIPINSKI R. J.; SONG C.; SULIK K. K. Cleft lip and palate results from Hedgehog signaling antagonism in the mouse: Phenotypic characterization and clinical implications. **Birth Defects Res a Clin Mol Teratol**, v.88, n.4, p.232-240, 2010.

LUDERS, E. et al. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. **Neuroimage**, v. 29, p.1224-1230, 2006.

LURIA, A. R. **Human brain and psychological processes**. New York, NY: Harper & Row, 1966.

LURIA, A. R. **The working brain**: An introduction to neuropsychology. New York, NY: Basic Books, 1973.

LURIA, A. R. **Cognitive development**: its cultural and social foundations (M. Lopez-Morillas & L. Solotoroff, Trad.s). Cambridge: Harvard University, 1976.

LURIA, A. R. **Fundamentos de neuropsicologia**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos; São Paulo: EDUSP, 1981.

MARTIN, J. H. et al. **Neuroanatomia**: Texto e Atlas. 4. ed. Porto Alegre: Amgh, 2013. p.379.

MENEZES, M. S. et al. **Neuroanatomia aplicada**. 3. ed. Curitiba: Grupo Editorial Nacional, p. 17-368, 2015.

NAZER H, Julio et al . Incidencia de labio leporino y paladar hendido en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en las maternidades

chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) período 1991-1999. **Rev. méd. Chile**, Santiago, v. 129, n. 3, p. 285-293, marzo 2001.

PERANI D. et al. Neural language networks at birth. **Proc Natl Acad Sci, USA**, v. 108, n. 45, p. 1-6, 2011.

PERSSE, M. et al. Female and Male Differences in Academic Achievement in Individuals with Cleft: A Population-Based Register Study. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 55, n. 2, p. 196-203, 2018.

MIYAKE, A. et al. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. **Cogn Psychol**, v. 41, n.1, p. 49-100, 2000.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, tradução de: Adriana Paulino Nascimento, 2012. p. 467.

MORAES, T.F.D et al. Processamento auditivo em crianças com fissura labiopalatina com e sem história de otite. **Arquivos Int. Otorrinolaringol.** (Impr.), São Paulo, v. 15, n. 4, dec. p. 431-436, 2011.

NAGEM FILHO, H.; MORAES, N.; ROCHA, R.G.F. Contribuição para o estudo da prevalência das máis formações congênitas lábio palatais na população escolar de Bauru. **Revista da Faculdade de Odontologia de São Paulo**, São Paulo, v. 2, n. 6, p.111-128, 1968.

NIOGI S.N.; MCCANDLISS B.D. Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. **Neuropsychology**. v. 44, n.11, p. 2178-2188, 2006.

NIQUERITO, A.V. **Remediação Neuropsicológica das funções atencionais em crianças com fissura labiopalatina**. 2013, 148f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. USP. Bauru. 2013.

NISBETT, R. E., et al. Intelligence: New findings and theoretical developments. **American Psychologist**, v. 67, n. 2, p. 130-159, 2012.

NOPOULOS P. et al. Abnormal brain morphology in patients with isolated cleft lip and/or palate: a preliminary analysis. **Cleft Palate Craniofac J**. v. 37, p. 441-446, 2000.

NOPOULOS P. et al. Increased incidence of a midline brain anomaly in subjects with non-syndromic clefts of the lip and/or palate. **J Neuroimaging**. v.4, p. 418-424, 2001.

NOPOULOS P. et al. Structural brain abnormalities in adult males with clefts of the lip and/or palate. **Genet Med**. v. 4, p.1-9, 2002.

NOPOULOS P. et al. Cognitive dysfunction in adult males with non-syndromic clefts of the lip and/or palate. **Neuropsychological**, v. 40, p. 2178-2184, 2002.

NOPOULOS P. et al. Ventral frontal cortex morphology in adult males with isolated orofacial clefts: relationship to abnormalities in social function. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 42, p.138-144, 2005.

NOPOULOS, P. et al. Hyperactivity, impulsivity, and inattention in boys with cleft lip and palate: relationship to ventromedial prefrontal cortex morphology. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 2, n. 4, p. 235–242, 2010.

NOPOULOS P. et al. Abnormal Brain Structure in Children with Isolated Clefts of the Lip and/or Palate. **Arch Pediatr Adolesc Med**. v. 161, n. 8, p. 753-8, 2007.

OLIVEIRA M.D.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.

OLIVEIRA, A.P.A.; NASCIMENTO, E. Construção de uma Escala para Avaliação do Planejamento Cognitivo. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre, v. 27, n.2, p.209-218, 2014.

PEDROSO, V.S.P.; SALGADO, J.V.; TEIXEIRA, A.L. Sinais neurológicos sutis: uma revisão. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 233-237, 2010.

PICCOLO, L.R., NOBLE, K.G. Associations between cortical thickness and neurocognitive skills during childhood vary by family socioeconomic factors. **Brain and Cognition**, v. 116, p. 54–62, 2017.

PICCOLO, L. R., MERZ, E. C., NOBLE, K. G. School climate is associated with cortical thickness and executive function in children and adolescents. **Developmental Science**, e 12719, 2018.

PRUDENCIATTI, S. **Pré-competências para a aprendizagem de leitura e escrita de crianças com fissura labiopalatina**; 2015; 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Universidade de São Paulo, 2015.

PRUDENCIATTI, S.; HAGE, S. R.V.; TABAQUIM, M.L.M. Cognitive language performance of children with cleft lip and palate in reading and writing acquisition phase. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v. 19, n. 1, Feb. p. 20-26, 2017.

PTAK, R. The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain: Action, Saliency, and a Priority Map of the Environment. **The Neuroscientist**, Baltimore, v. 18, n. 5, p. 502–15, 2012.

RAVEN, J.C.; RAVEN, J.; COURT, J.H. **Matrizes Progressivas Coloridas de Raven**. Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo. 1988.

RAVEN, J. C. **Teste das matrizes progressivas escala geral** – manual. Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada. 2008.

RICHMAN, L.C., TAMMY W.; THOMASIN H. Spontaneous Verbal Labeling: Visual Memory and Reading Ability in Children with Cleft.” **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 42, n. 5, p. 565–69, 2005.

RICHMAN L.C. et al. Neuropsychological Behavioral, and Academic Sequelae of cleft Early Developmental, School Age, and Adolescent/young adult Outcomes. **The cleft Palate-Craniofacial Journal**. v. 49, n. 4, p. 387-396, 2012.

RIMRODT S.L. et. al. Cutting LE. White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. **Cortex**, v. 46, n. 6, p. 739-749, 2010.

ROTTA, N.T; OHLWEILER.L; RUDIMAR, S. R. **Transtornos da Aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar**. Artmed. 480p. 2007.

RUEDA F.J.M.; MONTERO R. Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA): desempenho de diferentes faixas etárias. **Psico-USF**, Bragança Paulista. v.18, n.1, p. 99-108, 2013.

SCHOENWOLF, G. C. et al. **Larsen embriologia humana**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p.467.

SCHOENWOLF, G.C.et al. **Embriologia Médica**, Langman. 13ª Edição T. w. Sadler. Editora: Grupo GEN, 2016. p.523.

SHAW, W.C. et al. **The Eurocleft project 1996-2000: overview**. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 29, p.131-40, 2001.

SHOLL-FRANCO, A. Bases morfofuncionais do sistema nervoso in Flávia DOS SANTOS, H.; ANDRADE, S.M.; BUENO, O.F.A. **Neuropsicologia hoje**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, cap 1, p.60-120, 2015.

SHRIVER, A.S. et al. Structure and function of the superior temporal plane in adult males with cleft lip and palate: pathologic enlargement with no relationship to childhood hearing deficits. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, And Allied Disciplines**. England, v. 47, n. 10, p. 994-1002, 2006.

SOUZA, C.T. **Validação de uma bateria de testes de organização psicomotora: análise de constructo e da consistência interna**. 2016. 84p. Tese (Doutorado em Ciências) - Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2016.

SOUZA, C.T.; PEREIRA, M.F.; TABAQUIM, M.L.M.; Caracterização da Maturidade Perceptivo-Motora nas Crianças com Fissura de Lábio e Palato. **Id on Line Rev.Mult. Psic**, v. 12, n. 41, p. 570-582, 2018.

SPEARMAN, C. **The abilities of man**. Oxford, England: Macmillan. 1927.

SPINA V. et al. Classificação das fissuras labiopalatais: sugestão de modificação. **Rev Hosp Clin Faculd Med**. v. 27, p. 5-6, 1972.

STENICO M.B.; CAPELLINI S.A. Habilidades perceptivas visuais e qualidade de escrita de escolares com dislexia. **Revista Psicopedagogia**. v. 30, n. 93, p.169-176, 2013.

TABAQUIM, M. L. M; JOAQUIM, R. M. Avaliação Neuropsicológica De Crianças Com Fissura Labiopalatina. **Archives of Health Investigation**. v. 2, n. 5 . 2013.

TABAQUIM, M. et al. Visual - Constructive Dyspraxia of Children with Cleft Lip and Palate. International **Journal of Humanities and Social Science**. v. 4, n.7, May 2014.

TABAQUIM, M.L.M.; FERRARI, J.B.; SOUZA, C.T. Funções percepto-motoras de crianças com fissura labiopalatina. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**. v. 28, n. 1, p. 89-97, 2015.

TABAQUIM, M.L. M.; VILELA, L.O.; BENATI, E.R. Habilidades cognitivas e competências prévias para aprendizagem de leitura e escrita de pré-escolares com fissura labiopalatina. **Rev. Psicopedag**, São Paulo, v.33, n.100, p. 28-36, 2016.

TABAQUIM, M. L. M. **Avaliação neuropsicológica e análise de funções corticais superiores de crianças com fissura labiopalatina**. Faculdade de Odontologia de Bauru, 2016. 127f. Tese de livre docência - Universidade de São Paulo, Bauru, 2016.

TAMNES C. K. et al. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. **Cerebral Cortex**, New York, v.20, n.2, p. 534–548, 2010.

TOLEDO M.M. et al. Atenção. In: **Transtornos de Aprendizagem: Neurociência e Interdisciplinaridade**. Ribeirão Preto. p. 53-66, 2015.

TREMOLIZZO, S. et al. Neurological soft signs in primary headache patients L. **Neuroscience Letters**, n. 595, p. 41-44, 2015.

THURSTONE, L. L. **Primary mental abilities**. Chicago, IL: University of Chicago Press. 1938.

TRINDADE, I.; ENGLE, K.; SILVA FILHO, O.(coord.). **Fissuras labiopalatinas: uma abordagem interdisciplinar**. São Paulo: Ed. Santos, p. 17-49, 2007.

VAN DERPLAS E.et al. Effects of unilateral clefts on brain structure. **Arch Pediatr Adolesc Med**. v.164, n.8, p.763-8, 2010.

VAN DERPLAS E. et al. Social motivation in individuals with isolated cleft lip and palate. **J Clin Exp Neuropsychol**. v.35, n.5, p.489–500, 2013.

WATKINS, S.E. et al. Academic Achievement Among Children with Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Population-Based Study. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v.55, n. 1, p.12–20, 2018.

WECHSLER, D.WISC IV - **Escala Wechsler de Inteligência para Crianças** - Manual Técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2013.

WEINBERG S.; ANDREASEN N.C.; NOPOULOS P. Three-Dimensional Morphometric Analysis of Brain Shape in Nonsyndromic Orofacial Clefting. **J Anat.** V. 214, n. 6, p. 926-36, 2009.

WEINBERG S.M. et al. Corpus callosum shape is altered in individuals with nonsyndromic cleft lip and palate. **Am J Med Genet A.** v. 161A, n. 5, p.1002-1007, 2012.

WESTLYE L.T et al. Lifespan changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. **Cereb Cortex**, New York, v. 20, n. 9, p. 2055–2068, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies.** Report of WHO Meetings on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies: WHO Human Genetics Programme; Geneva, Switzerland; 2002.

YOTTER, R. A., et al. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. **Human Brain Mapping**, v. 32, n. 7, p. 1109–1124, 2010.

YOTTER, R. A., THOMPSON, P. M., GASER, C. Algorithms to Improve the Reparameterization of Spherical Mappings of Brain Surface Meshes. **Journal of Neuroimaging**, v. 21, n. 2, p.134–147, p.2011.

YOTTER, R. A. et al.; Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 961–973, 2011.

Apêndice

APÊNDICE A - Quadro 1a. Compilação de estudos realizados com adultos pelo Laboratório Peg Nopoulos Iowa/USA.

Quadro 1– Compilação de estudos realizados com adultos pelo Laboratório Peg Nopoulos Iowa/USA				
Autores	Ano	Objetivo	Instrumentos	Resultados FLPNS
Nopoulos, Berg, Canady, Richman, Van Demark E Andreasen	2000	Avaliar a morfologia cerebral das fissuras (lábio e palato) isoladas	Exame de ressonância magnética	-Cerebelo menor; -Lobos temporais e occipitais menores; -Lobo frontal maior;
Nopoulos, Berg, Van Demark, Richman, Canady E Andreasen	2001	Avaliar presença de anomalia específica na linha média cerebral e correlacionar com avaliação neuropsicológica.	Exame de ressonância magnética e WAISS-R	-Alargamento da Cavidade Septo Pelúcido (CSP); -Maior a CSP, menor o QI.
Nopoulos, Berg, Van Demark, Richman, Canady, Andreasen	2002	Avaliar funcionamento neuropsicológico em homens adultos com FLPNS em comparação com GC.	WAISS-R; Figuras Complexas de Rey, Stroop; Tapping Test e Purdue Pegboard Test	QI inferiores; -Velocidade motora, destreza manual e lateralidade escores ligeiramente inferiores; -Escore inferior em tarefas de fluência verbal; -Sem significância nas percepções visuais
Nopoulos, Berg, Canady, Richman, Van Demark E Andreasen	2002	Avaliar morfologia cerebral de homens adultos com FLPNS em comparação a um grupo controle saudável	exame de ressonância magnética e WAISS-R	-Anormalidades estruturais relacionadas à disfunção cognitiva; -Volume menor de LCR; -Cerebelo menor; -Aumento massa cinzenta; -Lobos temporal e occipital diminuídos; -Lobos frontal e parietal aumentados;
Nopoulos, Choe, Berg, Van Demark, Canady E Richman.	2005	Avaliar a morfologia do córtex frontal ventral em homens com FLPNS e correlacionar com a função social.	Exame de ressonância magnética, Bateria de testes neuropsicológicos e Competência Social	- Reduções do córtex orbitofrontal; -Quanto maior a alteração estrutural, maior a disfunção social.
Shriver, Canady, Richman, Andreasen E Nopoulos	2006	Analisar a sub-regiões específicas do lobo temporal;	Exame de ressonância magnética e WAISS-R; Boston Naming Test; Auditivo verbal de Rey, Figuras Complexas de Rey e Stroop	-Diminuição da substância cinzenta do lobo temporal; -Aumento de volume de massa cinzenta do STP e correlação inversa com o QI e linguagem; -Perda auditiva não se correlacionou com a morfologia cerebral;
Goldsberry, O'Leary, Hichwa e Nopoulos	2006	avaliar a neurobiologia da leitura em um grupo de homens com FLPNS em comparação com GC por TC por emissão de pósitrons. Quantificar e comparar a morfologia planar do cérebro	Imagem funcional usando tomografia por emissão de pósitrons (PET);	-Desempenho inferior em tarefas baseadas na linguagem
Weinberg, Andreasen E Nopoulos	2009	Quantificar e comparar a morfologia planar do cérebro	exame de ressonância magnética e tarefas de leitura	-Aumento do encéfalo anterior; -Redução nas porções cerebrais posteriores e/ou inferiores; -Deslocamento posterior do corpo caloso e reorientação do cerebelo. -Alterações na posição médio-lateral dos lobos cerebrais; -Deslocamento lateral do lobo frontal e occipital
Van der Plas, Caspell, Aerts, Tsalikian, Richman, Dawson e Nopoulos.	2011	explorar o papel da pituitária em relação ao crescimento.	ressonância magnética	-Homens com FLPNS tiveram menor IMC; -Não houve diferenças no volume médio da hipófise e nas trajetórias hipofisárias entre os grupos masculinos; -Mulheres com FLPNS eram mais baixas do que as mulheres GC e também tinham taxas de crescimento mais lentas; -Não houve diferenças no volume médio da hipófise ou nas trajetórias hipofisárias nas mulheres;
Weinberg, Parsons, Fogel, Courtney, Conrad E Nopoulos	2012	Realizar uma avaliação morfométrica do corpo caloso e relacionar com o desempenho cognitivo em pacientes com FLPNS	exame de ressonância magnética e WAISS-R	-Diminuição no comprimento total anteroposterior -Correlação entre QI diminuído com corpo caloso dismórfico;
Van der Plas, Caspell, Aerts, Tsalikian, Richman, Dawson e Nopoulos	2012	explorar o papel da pituitária em relação ao crescimento.	exames de ressonância magnética	-O volume da hipófise não diferiu entre homens ou mulheres com e sem FLP

Quadro 2a - Compilação de estudos realizados com crianças e adolescentes pelo Laboratório Peg Nopoulos Iowa/USA

Quadro 2a – Compilação de estudos realizados com crianças e adolescentes pelo Laboratório Peg Nopoulos Iowa/USA.				
Autores	no	Objetivo	Instrumentos	Resultados FLPNS
Nopoulos, Langbehn, Canady, Magnotta e Richman	007	avaliar a morfologia cerebral das fissuras (lábio e palato) isoladas	ressonância magnética, bateria de testes neuropsicológicos e medida altura e perímetro encefálico	-Menor estatura; medidas da cabeça e volumes cerebrais totais menores - Volume cerebral total em meninos é maior; -Matéria branca cerebral é diminuída; - Lobo frontal menor; - Lobo occipital aumentado.
Boes, Murko, Wood, Langbehn, Canady, Richman e Nopoulos	007	avaliar medidas de função social em relação a medidas de autoconceito e morfologia do CVF	exame de ressonância magnética, Self-Description Questionnaire, SDQ-1 general-self scale, Perceived Competence Scale, Social Adjustment Scale, Comprehensive Assessment of Symptoms and History	- Função social prejudicada; - Autoconceito preservado; - Menor lobo frontal; - Menos tecido cerebral no giro reto;
CONRAD, CANADY, RICHMAN e NOPOULOS	008	Avaliar crianças em idade escolar e comparar com um grupo controle por meio de um teste de sinais neurológicos sutis;	exame de ressonância magnética e PANESS; Denckla; NEPSY; cido unpub-versão de 2003	-Níveis altos de sinais neurológicos sutis em todas as variáveis de interesse, incluindo medidas de Dispraxia e cinesia; -Aumento do padrão de marcadores elevados para o desenvolvimento anormal e fortalece a noção de desenvolvimento cerebral anormal;
Conrad, Richman, Nopoulos e Dailey	009	Avaliar o funcionamento neuropsicológico em crianças FLPNS por meio de variância de perfil dentro do tipo de fissura e GC.	Testes neuropsicológicos: WISC III, WAISS-III; NEPSY; Controlled Oral Word Association (COWA); Sentence Repetition; Boston Naming Test; Rapid Automatized Naming E Speech Assessment	-FLPNS QI Verbal e QIEx iguais; -FLPNS menor medida de linguagem expressiva e memória verbal do GC -FPNS QIV menor que o QIEx; -FLNS maior QIV do que o QIEx;
Nopoulos, Boes, Jabines, Conrad, Canady, Richman e Dawson	010	avaliar medidas estruturais do córtex pré-frontal ventromedial em meninos com FLPNS com medidas de hiperatividade, impulsividade e desatenção.	ressonância magnética, Escala de Comportamento Pediátrico, WISC III, WAISS-III; PBS impulse control scale e formulário de história médica	-Volume maior do córtex pré-frontal ventromedial; -FLPNS quanto maior o volume da CPFm, maior o escore HII; -GC quanto menor o volume vmPFC, maior o escore HII; -Meninos com FLPNS, há níveis mais altos de HII em comparação com os controles.
Conrad, Dailey, Richman, Canady, Karnell, Axelson e Nopoulos	010	Identificar as diferenças estruturais regionais cerebelares e determinar se estão relacionadas ao comprometimento da fala.	ressonância magnética e exames fonoaudiológicos: hipernasalidade e hiponasalidade; articulação, inteligibilidade e qualidade de voz e Função Velofaríngea	-Meninos cerebelo menor que o controle; -Tamanho do cerebelo foi correlacionado com a articulação da fala para meninos
Van der Plas, Conrad, Canady, Richman e Nopoulos	010	Avaliar as anormalidades potenciais na estrutura cerebral de crianças e adolescentes com Fissuras unilaterais	ressonância magnética	-Volume de substância branca reduzida em rapazes com fissura direita; matéria cinzenta cerebral ampliada em rapazes com fissura direita;
DeVolder, Richman, Conrad, Magnotta e Nopoulos	012	examinar a estrutura cerebelar de FLPNS e FPNS	ressonância magnética	-FLPNS volumes cerebelo menor; -Meninos mostraram um aumento lobo anterior e diminuição da proporção do lobo posterior superior; -Meninas com FLPNS redução do cerebelo comparados aos controles
Richman, Thomasin McCoy, Conrad e Nopoulos	012	analisar os resultados comportamentais, neuropsicológicos e acadêmicos de indivíduos com fissura na infância, idade escolar e adolescência	Artigo de revisão	-Aumento do risco de déficits de linguagem; -Escore baixos em linguagem receptiva e expressiva, vocabulário e sentenças complexas; -Aumento do risco de déficits

DeVolder, Richman, Magnotta e Nopoulos	013	Avaliar estrutura cerebelar de FLP, FL e FP	exame de ressonância magnética	de linguagem -FLP masculino redução do cerebelo; - FLP femininos não apresentaram anormalidades cerebelares gerais ou regionais; -FP masculino, com mudanças regionais, sem redução global; -FP femininos, volume de cerebelo menor;
Chollet, DeLeon, Conrad, e Nopoulos	014	testar as diferenças na anatomia do cérebro entre as crianças com FP e DLP e controles	exame de ressonância magnética e análise de matriz de distância euclidiana	-FP com lobo frontal estreito e reorientação de área de Brocca; -FP QI mais baixo; -FLP associado com expansão do lobo occipital e redução reorientação do cerebelo; -FLP aumento do corpo caloso e deslocamento núcleo caudado e tálamo.
Conrad, McCoy, DeVolder, Richman e Nopoulos	014	Avaliar a relação fonológica e neuropsicológica da leitura em crianças, adolescentes e adultos jovens com FLPNS	WISC-III e WAIS-III; NEPSY; Conners' Continuous Performance 2nd Edition; Wide Range Achievement Test; Frisette Test of Articulation	-Sujeitos FLPNS apresentaram desempenho pior em leitura de palavras;
Conrad, Richman e Nopoulos	016	Examinar associação entre FLPNS e desempenho no final do ensino em leitura e matemática do terceiro ao oitavo ano	exame de ressonância magnética e fMRI analyses escala de Hollingshead modificada de 5 pontos; WASI-II; Woodcock Reading Mastery Test, 3rd Edition; CTOPP (Wagner et al., 1999), Rapid Digits and Rapid Letters; Color Span Test and Verbal trial of the Color Span Test	-GC padrão consistente de ativação frontal esquerda (Broca) e occipital esquerda; -FPNS variabilidade e ativação do hemisfério direito nas regiões frontal e occipito-temporal superior; -FPNS ativação aumentada no giro frontal superior direito e médio esquerdo, bem como no giro do cíngulo esquerdo, giro supramarginal direito e giro fusiforme esquerdo; -FPNS tiveram diminuição da ativação em comparação com os controles no giro frontal inferior esquerdo e no giro lingual esquerdo;

APÊNDICE B – TCLE para grupo clínico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é Patrícia Soares Baltazar Bodoni, sou psicóloga (CRP/SP: 06/7889) e estou convidando seu filho a participar do estudo: **“Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional”** sob a orientação da Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi Tabaquim. Estamos estudando crianças e adolescentes que estão na idade escolar e procuramos entender a maneira como raciocinam, ou seja, desenvolvem suas habilidades para aprender.

A pesquisa será feita no intervalo das consultas, neste hospital, e seu filho ficará comigo por aproximadamente uma hora e cinquenta minutos (1h50m). Para isso, ele responderá questionários, fará cópia de desenhos e atividades no computador, indicando diferentes escolhas nas situações propostas. O uso do material é considerado seguro, mas é possível que seu filho fique cansado, constrangido ou chateado com algumas perguntas que eu farei a ele, caso não tenha ainda aprendido ou corresponda a uma idade maior que a sua. Caso isso aconteça ele poderá interromper a realização das atividades. A aplicadora é capacitada para lidar com essas situações e, caso seja necessário e de interesse, a criança poderá ser encaminhada para atendimento psicológico na sua cidade de origem.

Para complementar o estudo e nós entendermos melhor como o raciocínio ocorre, seu filho também será submetido a um exame da imagem do seu cérebro, como se fosse uma foto ou filmagem, que não causará nenhuma dor, mas que ele deverá colaborar, seguindo as orientações que nós vamos oferecer, tais como, ficará deitado na superfície de uma máquina, o mais imóvel possível, durante aproximadamente 20 minutos. Esse exame será realizado em uma Clínica especializada, cujo médico imaginologista, responsável pelos exames será colaborador, esse procedimento não trará nenhum custo ao participante e terá toda uma preparação para sua execução, tais como: explicações prévias de como será realizado, acompanhamento pela pesquisadora de toda a sua execução e por fim devolutiva quanto aos resultados. Durante o exame seu (a) filho (a) poderá ficar com os olhos fechados, pensando no que ele gosta, até o seu término. Poderá até dormir, se tiver vontade. Caso ele fique com medo, apavorado ou com receio de ficar em um lugar fechado durante o exame, ele ficará segurando um botão de controle, para que possa apertar em caso de desistir de continuar realizando o exame, que após apertá-lo, imediatamente ele será retirado da máquina, sem problema algum. Eu pesquisadora responsável e vocês pais e/ou responsáveis acompanharemos, bem de perto, todo o tempo.

Vocês precisarão se deslocar até a Clínica Imagem, para a realização da Ressonância Magnética, para esse deslocamento ofereço 4 (quatro passes) de transporte público para você responsável e seu filho(a). Neste dia seu filho (a) ocupará aproximadamente 60 min, o encaminhamento para o exame será realizado conciliando com suas demais consultas na sua rotina do HRAC e principalmente sob sua aprovação. Portanto, não haverá despesas decorrentes da participação na pesquisa, como o gasto com transporte até a Clínica Imagem para a realização das ressonâncias, já que serão oferecidos passes ou será realizada com automóvel particular da própria pesquisadora. Qualquer trajeto envolve um risco de deslocamento, neste caso o automobilístico, porém serão tomados os cuidados cabíveis. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, vocês serão devidamente indenizados, conforme determina a lei.

Nós integrantes da equipe de pesquisa só poderemos ter acesso aos seus dados (nome, idade, exames, imagens, etc) depois que você e seu responsável aceitarem fazer parte da pesquisa e assinarem os TCLEs e o presente termo de assentimento.

As crianças e jovens que irão participar dessa pesquisa têm de 10 a 16 anos de idade, foram escolhidas ao acaso, levando-se em consideração os critérios de elegibilidade. Vocês têm o direito de não aceitar se não quiserem e o atendimento do seu filho no HRAC não será prejudicado por causa disso. Vocês não receberão qualquer quantia em dinheiro para participar deste estudo, mas a participação contribuirá para a melhor

compreensão das consequências geradas pela fissura labiopalatina no desenvolvimento e na aprendizagem do seu filho e de outras crianças e adolescentes com fissura labiopalatina.

Caso precise falar comigo, você pode me procurar pelo telefone (14) 997414341 ou para denúncias e/ou reclamações entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP, à Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária - CEP 17012-900 - Bauru/SP, de segunda à sexta das 8 às 18 h, pelo telefone (14) 3235-8421, ou e-mail: cephrac@usp.br

Ninguém saberá sobre a participação dele(a) na pesquisa. Todos os dados serão sigilosos e manipulados apenas pela pesquisadora. Os resultados da pesquisa serão publicados em revista, mas sem revelar sua identidade ou a do participante. Se você tiver alguma dúvida, pergunte a mim.

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

_____,
portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional. Atesto ainda, que recebi uma via deste termo. Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas na resolução do CNS/MS n. 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

Por estarmos de acordo com o presente termo elaborado em duas vias, que deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____

Assinatura do(a) Responsável pelo menor

Patrícia Soares Baltazar Bodoni

Pesquisadora

APÊNDICE C– TCLE para grupo controle

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é Patrícia Soares Baltazar Bodoni, sou psicóloga (CRP/SP: 06/7889) e estou convidando seu filho a participar do estudo: **“Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional”** sob a orientação da Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi Tabaquim. Estamos estudando crianças e adolescentes que estão na idade escolar e procuramos entender a maneira como raciocinam, ou seja, desenvolvem suas habilidades para aprender.

A avaliação neuropsicológica será realizada na própria clínica Imagem que seu filho fez o exame de ressonância magnética, ele ficará comigo por aproximadamente 1h50m (uma hora e cinquenta minutos). Para isso, ele responderá questionários, fará cópia de desenhos e atividades no computador, indicando diferentes escolhas nas situações propostas. O uso do material é considerado seguro, mas é possível que seu filho fique cansado, constrangido ou chateado com algumas perguntas que eu farei a ele, caso não tenha ainda aprendido ou corresponda a uma idade maior que a sua. Caso isso aconteça ele poderá interromper a realização das atividades. A aplicadora é capacitada para lidar com essas situações e, caso seja necessário e de interesse, a criança poderá ser encaminhada para atendimento psicológico na sua cidade de origem. Os responsáveis e o próprio participante terão devolutiva da avaliação realizada.

Para complementar o estudo e nós entendermos melhor como o raciocínio ocorre, precisaremos ver algumas imagens de um exame que seu filho já realizou na Clínica Imagem (Bauru) a partir do ano de 2016, são como se fossem fotos, que nos mostrará imagens do cérebro, para isso precisaremos que você aceite que tenhamos acesso a elas, conforme convite já realizado pelo seu médico imaginologista e também integrante desta equipe de pesquisa, Dr. Silvio Garcia Meira Junior.

As crianças e jovens que irão participar dessa pesquisa têm de 10 a 16 anos de idade, foram escolhidas ao acaso, desde que preencham nossos critérios de inclusão, como não ter tido nenhum diagnóstico ou alteração no exame de neuroimagem já realizado. Vocês têm o direito de não aceitar se não quiserem não havendo problema algum. Vocês não receberão qualquer quantia em dinheiro para participar deste estudo, mas a participação contribuirá para a melhor compreensão das consequências geradas pela fissura labiopalatina no desenvolvimento e na aprendizagem de outras crianças e adolescentes, bem como terão acesso ao resultado da avaliação neuropsicológica do seu (a) filho (a).

As crianças e adolescentes que serão convidadas a participar deste estudo realizarão a avaliação neuropsicológica na própria clínica Imagem, despesas decorrentes da participação na pesquisa, como o gasto

com transporte até a clínica, será ressarcida no valor de dois passes de transporte público ou o valor dos passes em dinheiro (R\$ 7,00) caso prefira utilizar transporte particular. Qualquer trajeto envolve um risco de deslocamento, neste caso o automobilístico. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, vocês serão devidamente indenizados, conforme determina a lei.

Nós integrantes da equipe de pesquisa só poderemos ter acesso aos seus dados (nome, idade, imagens, etc) depois que você e seu responsável aceitarem fazer parte da pesquisa e assinem os TCLEs e o presente termo de assentimento.

Caso precise falar comigo, você pode me procurar pelo telefone (14) 99741-4341 ou para denúncias e/ou reclamações entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP, à Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária - CEP 17012-900 - Bauru/SP, de segunda à sexta das 8 às 18 h, pelo telefone (14) 3235-8421, ou e-mail: cephrac@usp.br

Ninguém saberá sobre a participação dele(a) na pesquisa. Todos os dados serão sigilosos e manipulados apenas pela pesquisadora. Os resultados da pesquisa serão publicados em revista, mas sem revelar sua identidade ou a do participante. Se você tiver alguma dúvida, pergunte a mim.

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

_____,
portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional. Atesto ainda, que recebi uma via deste termo. Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas na resolução do CNS/MS n. 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013. Por estarmos de acordo com o presente termo elaborado em duas vias, que deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) Responsável pelo menor

Patrícia Soares Baltazar Bodoni

Pesquisadora

APÊNDICE D– TALE para grupo clínico

ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é Patrícia Soares Baltazar Bodoni, sou psicóloga (CRP/SP: 06/7889) e convido você para participar da pesquisa **“Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional”**, sob a orientação da Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi Tabaquim. Estamos estudando crianças e adolescentes que estão na idade escolar e procuramos entender a maneira como raciocinam, ou seja, desenvolvem suas habilidades para aprender.

A pesquisa será feita no intervalo das consultas, neste hospital, e você ficará comigo por aproximadamente uma hora e cinquenta minutos (1h50m). Para isso, responderá questionários, fará cópia de desenhos e atividades no computador, indicando diferentes escolhas nas situações propostas. O uso do material é considerado seguro, mas é possível que você fique cansado, constrangido ou chateado com algumas perguntas que eu farei para você, caso não tenha ainda aprendido ou corresponda a uma idade maior que a sua. Caso isso aconteça você poderá interromper (parar) a sua realização.

Para complementar o estudo e nós entendermos melhor como o raciocínio ocorre, você será submetido a um exame da imagem do seu cérebro, como se fosse uma foto ou filmagem, que não causará nenhuma dor, mas que você deverá colaborar, seguindo as orientações que nós vamos dar a você, tais como, ficar deitado na superfície de uma máquina, como demonstrado abaixo, o mais imóvel possível, durante aproximadamente 20 minutos.

Durante a realização do exame, você ouvirá um barulho constante que é do equipamento fazendo o registro dessa atividade. Não se preocupe que nada mais vai acontecer, além disso. Durante o exame você poderá ficar com os olhos fechados, pensando no que você gosta, até o seu término. Poderá até dormir, se tiver vontade. Você poderá ficar com medo, apavorado ou com receio de ficar em um lugar fechado durante o exame, por isso ficará segurando um botão de controle, como o mostrado na figura acima, para que possa apertar em caso de você desistir de continuar realizando o exame, que após apertá-lo, imediatamente você será retirado da **máquina**, sem problema algum. Eu e seus pais e/ou responsáveis estaremos acompanhando, bem de perto, todo o tempo. É possível que você sinta o desconforto do barulho, do tempo do exame e também por ter que ficar deitado, imóvel. As crianças e jovens que irão participar dessa pesquisa têm de 10 a 16 anos de idade e foram escolhidas ao acaso. Seus pais permitiram que você participasse, mas você tem o direito de não aceitar se não quiser e seu atendimento no HRAC não será prejudicado por causa disso. Vocês não receberão qualquer quantia em dinheiro para participar deste estudo, mas a participação contribuirá para a melhor compreensão dos problemas gerados pela fissura labiopalatina. Você precisará se deslocar até a Clínica Imagem, para a realização da Ressonância Magnética, para esse deslocamento ofereço 4 (quatro passes de transporte público para você e seu responsável. Neste dia você ocupará aproximadamente 60 min o encaminhamento para o exame será realizado conciliando com suas demais consultas na sua rotina do HRAC e principalmente sob sua aprovação.

Portanto, não haverá despesas decorrentes da participação na pesquisa, como o gasto com transporte até a Clínica Imagem para a realização das ressonâncias, já que será realizada com oferecimento de passes de transporte público ou automóvel particular da própria pesquisadora. Qualquer trajeto envolve um risco de deslocamento, neste caso o automobilístico, porém serão tomados os cuidados cabíveis. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, vocês serão devidamente indenizados, conforme determina a lei.

Nós integrantes da equipe de pesquisa só poderemos ter acesso aos seus dados (nome, idade, exames, imagens, etc) depois que você e seu responsável aceitarem fazer parte da pesquisa e assinarem os TCLEs e o presente termo de assentimento.

Caso precise falar comigo, você pode me procurar pelo telefone (14) 99741-4341 ou para denúncias e/ou reclamações entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP, à Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária - CEP 17012-900 - Bauru/SP, de segunda à sexta das 8 às 18 h, pelo telefone (14) 3235-8421, ou e-mail: cephrac@usp.br

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, pois não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser divulgados em revistas e eventos científicos, mas sem revelar sua identidade. Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar para mim.

PAIS/RESPONSÁVEIS - Acompanhei a explicação que foi feita à criança sobre a pesquisa e a mesma concordou em participar.

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

APÊNDICE E– TALE para grupo controle

ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é Patrícia Soares Baltazar Bodoni, sou psicóloga (CRP/SP: 06/7889) e convido você para participar da pesquisa **“Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional”**, sob a orientação da Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi Tabaquim. Estamos estudando crianças e adolescentes que estão na idade escolar e procuramos entender a maneira como raciocinam, ou seja, desenvolvem suas habilidades para aprender. A pesquisa será realizada em apenas um encontro, na própria Clínica Imagem onde você já realizou o exame de RMI, e você ficará comigo por aproximadamente 1h50m (uma hora e cinquenta minutos). Para isso, responderá questionários, fará cópia de desenhos e atividades no computador, indicando diferentes escolhas nas situações propostas. O uso do material é considerado seguro, mas é possível que você fique cansado, constrangido ou chateado com algumas perguntas que eu farei para você, caso não tenha ainda aprendido ou corresponda a uma idade maior que a sua. Caso isso aconteça você poderá interromper (parar) a sua realização. Você e seus responsáveis terão direito a devolutiva das análises realizadas, por este estudo.

Para complementar o estudo e nós entendermos melhor como o raciocínio ocorre, precisaremos ver algumas imagens de um exame que você já realizou na Clínica Imagem (Bauru) a partir de 2016, é como se fossem fotos, que nos mostrará o seu cérebro, ou melhor, dentro da sua cabeça, para isso precisaremos que você concorde em nos mostrar, o convite foi realizado pelo seu médico imaginologista e também integrante desta equipe de pesquisa, Dr. Silvio Garcia Meira Junior. Caso você aceite participar deste estudo, você realizará uma avaliação neuropsicológica na própria clínica imagem, despesas decorrentes da participação na pesquisa, como o gasto com transporte até a clínica, será ressarcida no valor de dois passes de transporte público ou o valor dos passes em dinheiro (R\$ 7,00) caso prefira utilizar transporte particular, para você e seu responsável. Qualquer trajeto envolve um risco de deslocamento, neste caso o automobilístico. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, vocês serão devidamente indenizados, conforme determina a lei.

Nós integrantes da equipe de pesquisa só poderemos ter acesso aos seus dados (nome, idade, imagens, etc) depois que você e seu responsável aceitarem fazer parte da pesquisa e assinem os TCLEs e o presente termo de assentimento.

As crianças e jovens que irão participar dessa pesquisa têm de 10 a 16 anos de idade e foram escolhidas ao acaso. Seus pais permitiram que você participasse, mas você tem o direito de não aceitar se não quiser, mesmo que não concorde não haverá problema algum. Caso precise falar comigo, você pode me procurar pelo telefone (14) 99741-4341 ou para denúncias e/ou reclamações entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP, à Rua Silvio Marchione, 3-20 - Vila Universitária - CEP 17012-900 - Bauru/SP, de segunda à sexta das 8 às 18 h, pelo telefone (14) 3235-8421, ou e-mail: cephrac@usp.br

Vocês não receberão qualquer quantia em dinheiro para participar deste estudo, mas a participação contribuirá para a melhor compreensão dos problemas gerados pela fissura labiopalatina em crianças e adolescentes, além dos resultados e análise da avaliação neuropsicológica que você realizará. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, pois não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão divulgados em revistas e eventos científicos, mas sem revelar sua identidade. Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar para mim.

PAIS/RESPONSÁVEIS

Acompanhei a explicação que foi feita à criança sobre a pesquisa e a mesma concordou em participar.

PARTICIPANTE

Eu, _____ aceito participar da pesquisa **“Perfil neuropsicológico de funções cognitivas percepto-motoras e executivas como fenótipos de crianças com Fissura Labiopalatina, numa relação clínico-anátomo-funcional”**. Fui informado(a) sobre os desconfortos e as coisas boas que podem acontecer com a minha participação. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que a qualquer momento, posso desistir. A pesquisadora tirou minhas dúvidas e conversou com os meus responsáveis. Recebi uma via desse termo de assentimento e concordo em participar da pesquisa.