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

SHADAY PRUDENCIATTI IKEHARA

**Função cognitiva atencional e marcador genético de
susceptibilidade em crianças com fissura labiopalatina**

**BAURU
2018**

SHADAY PRUDENCIATTI IKEHARA

**Função cognitiva atencional e marcador genético de
susceptibilidade em crianças com fissura labiopalatina**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Ciências da Reabilitação do Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi
Tabaquim

Co-orientadora: Profa. Dra. Lucimara Teixeira das
Neves

**BAURU
2018**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Sílvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Vahan Agopyan – Reitor da USP

Profa. Dr. José Sebastião dos Santos – Superintendente do HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta Tese.

Shaday Prudenciatti Ikehara

Bauru, ____ de _____ de ____.

Prudenciatti-Ikehara, Shaday
N628r Função cognitiva atencional e marcador genético de
susceptibilidade em crianças com fissura labiopalatina /
Shaday Prudenciatti Ikehara. Bauru, 2018.
121 p.; il.; 30 cm.

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

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi
Tabaquim

Co-orientadora: Profa. Dra. Lucimara Teixeira das
Neves

1. Fissura Palatina 2. Neuropsicologia. 3. Atenção.
4. Marcadores Genéticos. 5. DRD4.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Shaday Prudenciatti Ikehara

Tese apresentada ao Programa de Pós graduação em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof.^a(a).Dra.(a)._____

Instituição: _____

Prof.^a(a).Dra.(a)._____

Instituição: _____

Prof.^a(a).Dra.(a)._____

Instituição: _____

Prof.^a(a).Dra.(a)._____

Instituição: _____

Prof.^a(a).Dra.(a)._____

Instituição: _____

Profa. Dra. Ana Paula Fukushiro
Presidente da Comissão de Pós-Graduação HRAC-USP

Data de depósito da Tese junto a SPG: ____/____/____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha maravilhosa família, que sempre me fizeram acreditar nos meus sonhos e me apoiaram incondicionalmente para que eu pudesse realizá-los.

Aos meus pais, **João Antônio Prudenciatti** e **Lucy R. Mastrangelo Prudenciatti**, por fazerem com que eu me sentisse segura o bastante para enfrentar os obstáculos e as dificuldades da vida.

Aos meus irmãos, **Lanucha M. Prudenciatti** e **Aruã M. Prudenciatti**, pelo estímulo, amparo e acolhimento, por estarem, mesmo que distante sempre dispostos a me ajudar.

Ao meu marido, **Gilberto Shoryu Ikehara**, pelo companheirismo, paciência e principalmente, pelo auxílio e constante encorajamento.

Pelo apoio e incentivo incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.

A vocês, que são as pessoas mais importantes da minha existência, por não medirem esforços para que eu alcançasse os meus objetivos.

Com muito amor!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, que guiou e iluminou o meu caminho em mais essa jornada.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Maria de Lourdes Merighi Tabaquim**, pela dedicação e pelos ensinamentos transmitidos com muita competência.

À minha co-orientadora, **Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves**, pelo apoio dado em todos os momentos.

Ao colaborador, **Dr. Thiago José Dionísio**, por todo empenho e dedicação com este trabalho, e por toda paciência em me ensinar.

Às colaboradoras, **Alexia Rino Ferraz de Oliveira** e **Thieme Miras Ikehara**, pelo interesse e empenho durante a coleta de dados. À colaboradora **Débora Azambuja** pelo comprometimento e fidedignidade na correção de protocolos. A dedicação de vocês foi imprescindível.

À **Escola Participante**, que me recepcionou e colaborou com todas as necessidades, fazendo com que o estudo pudesse ser realizado.

Aos **Participantes da Pesquisa**, agradeço pela disponibilidade, pois, sem eles, a realização deste trabalho não teria sido possível.

Aos **integrantes da Pós-Graduação, Sessão de Documentação e Informação, Sessão de Apoio à Pesquisa, Funcionários do Setor de Psicologia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC)**, que direta ou indiretamente ajudaram na elaboração deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

A **Todos** que, pela amizade, carinho ou pelo convívio, ao longo deste percurso, contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigada!

RESUMO

Prudenciatti-Ikehara S. Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina. [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O reconhecimento de fatores genéticos como variável etiológica de condições típicas do desenvolvimento e as implicações psicológicas cognitivo-comportamentais que permeiam diversas problemáticas clínicas, faz da interdisciplinaridade uma prática efetivamente recomendável. A busca por genes de suscetibilidade para a função atencional tem evidenciado resultados inconsistentes, uma vez que se mostram inconclusivos quanto à variabilidade de genes candidatos implicados na etiologia desta condição cognitiva complexa. **Objetivo:** Investigar os processos neuropsicológicos atencionais de crianças com diferentes tipos de fissura labiopalatina relacionados à frequência de variantes no gene *DRD4*. **Método:** Participaram do presente estudo 150 probandos, de ambos os sexos, na faixa etária de 07 a 10 anos, formando os grupos: G1 com 50 participantes com fissura labiopalatina e dificuldades atencionais; G2, 50 participantes com fissura labiopalatina sem alterações atencionais; e, G3, com 50 participantes sem fissura labiopalatina, sem alterações atencionais. Os sujeitos foram submetidos à análise neuropsicológica da função cognitiva avaliada e para as análises moleculares no gene *DRD4*, foi coletada saliva. Os achados foram submetidos à estatística quantitativa por meio do teste *Qui-quadrado* e análise descritiva, sendo adotado o nível de significância de $p \leq 0,05$. **Resultados:** Os grupos constituídos foram homogêneos quanto ao sexo, idade e nível intelectual, com escores na média ou acima dela, tendo o predomínio da fissura transforame incisivo na composição amostral. Em todos os grupos o nível socioeconômico predominante foi baixo superior. No G1, o nível de atenção sustentada, quando comparado por tipo de fissura, o tipo pré-forame mostrou-se mais prejudicado em 60,8% e o transforame em 63,8%, nas classificações limítrofe e deficitário. O tipo transforame teve o desempenho mais rebaixado quanto à flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento. Quando comparada a atenção alternada, houve diferença estatisticamente significativa superior ($p < 0,001$), com relação à classificação deficitária, tendo o G1 maior prejuízo. No protocolo de atenção aplicado aos pais e professores, constatou-se diferença significativa ($p < 0,001$) entre os grupos, com G1 predominando na classificação alterada, em 38% e 46%, respectivamente. Neste estudo, foram encontrados 14 tipos de genótipos, sendo o 4/7 mais frequente em 37,5% no G1 e o 4/4 no G2 e G3, com 40% e 42%, respectivamente de frequência. Para a frequência alélica de 3R, houve diferença estatística ($p = 0,039$) superior no G3 quando comparadas aos G1 e G2. Quando agrupados os números de repetições do gene nos alelos, foi possível identificar o alelo 4R como o mais frequente e predominante nos três grupos. Verificou-se a baixa frequência alélica 7R no G3, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,049$), quando comparada aos G1 e G2. Não foram encontradas diferenças estatísticas na comparação da presença e ausência das 7R do gene, em relação ao nível atencional, porém, correspondente à flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento e o aprendizado com a própria tarefa, houve maior presença percentual do alelo 7R nos G1 e G2, indicativo de risco ao desenvolvimento de alterações atencionais. **Conclusão:** O estudo permitiu concluir que os processos atencionais de crianças com fissura labiopalatina foram mais prejudicados, quando comparados aos de crianças sem a mesma condição. As 7R, que aparecem em estudos anteriores da área relacionados a crianças desatentas, também ocorreram no presente estudo, com significância nos G1 e G2, comparado ao G3 que teve ausência maior das 7R. A frequência da variante polimórfica no gene *DRD4*, apesar de ter sido identificada, não pode ser associada a alterações atencionais, já que não é a única variável a determinar essas alterações. Desta forma, não foi possível afirmar fatores determinantes da atenção, se ligado ao gene ou a condição da fissura.

Palavras-chave: Fissura Palatina. Neuropsicologia. Atenção. Marcadores Genéticos. *DRD4*

ABSTRACT

Prudenciatti-Ikehara S. Cognitive function and susceptibility genetic marker in children with cleft lip and palate. [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2018.

Introduction: The recognition of genetic factors as an etiological variable of typical developmental conditions and the cognitive-behavioral psychological implications that permeate various clinical problems makes interdisciplinarity an effective and recommended practice. The search for susceptibility genes for the attentional function has shown inconsistent results, since they are inconclusive regarding the variability of candidate genes implicated in the etiology of this complex cognitive condition. **Objective:** To investigate the neuropsychological attention processes of children with different types of cleft lip and palate related to the frequency of variants in the *DRD4* gene. **Method:** Fifty probands, of both sexes, aged between 7 and 10 years, participated in the study: G1 with 50 participants with cleft lip and palate and attentional difficulties; G2, 50 participants with cleft lip and palate without attentional alterations; and, G3, with 50 participants without cleft lip and palate, without attentional alterations. The subjects were submitted to the neuropsychological analysis of the cognitive function and for molecular analyzes in the *DRD4* gene, saliva samples were collected. The findings were submitted to quantitative statistics using the Chi-square test and descriptive analysis, and the significance level of $p \leq 0.05$ was adopted. **Results:** The constituted groups were homogenous regarding gender, age and intellectual level, with scores on or above the mean, with the predominance of incisor transforamecrosis in the sample composition. In all groups the predominant socioeconomic level was lower. In G1, the level of sustained attention, when compared by type of fissure, the preforamen type showed to be more impaired in 60.8% and the transforamen in 63.8%, in the bordering and deficit classifications. The transforamen type had the lowest performance of cognitive flexibility and processing speed. When compared to the alternating attention, there was a statistically significant upper difference ($p < 0.001$), in relation to the deficient classification, with G1 greater loss. In the protocol of attention applied to parents and teachers, a significant difference was observed ($p < 0.001$) between the groups, with G1 predominating in the altered classification, in 38% and 46%, respectively. In this study, 14 types of genotypes were found, 4/7 being more frequent in 37.5% in G1 and 4/4 in G2 and G3, with 40% and 42%, respectively. For the allelic frequency of 3R, there was a statistically significant difference ($p = 0.039$) in G3 when compared to G1 and G2. When grouped the numbers of gene repeats in the alleles, it was possible to identify the 4R allele as the most frequent and predominant in the three groups. The low frequency 7R allele in G3 was verified, with statistically significant difference ($p = 0.049$), when compared to G1 and G2. No statistical differences were found in the comparison of presence and absence of 7R of the gene in relation to the attentional level. However, corresponding to cognitive flexibility, processing speed and learning with the task itself, there was a greater percentage presence of the 7R allele in G1 and G2, indicative of risk to the development of attentional changes. **Conclusion:** The study concluded that the attentional processes of children with cleft lip and palate were more impaired when compared to children without the disorder. The 7R, which appear in previous studies of the area, related to inattentive children, also occurred in the present study, with significance in G1 and G2, compared to G3 that had a greater absence of 7R. The frequency of the polymorphic variant in the *DRD4* gene, despite being identified, can not be associated with attentional changes, since it is not the only variable to determine these alterations. In this way, it was not possible to affirm factors determining the attention, if linked to the gene or the condition of the fissure.

Keywords: Palatine cleft. Neuropsychology. Attention. Genetic Markers. *DRD4*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da adesão dos participantes do estudo	34
Figura 2 -	Gel de Agarose 3% corado com brometo de etideo com os produtos amplificados da região do éxon 3 do gene <i>DRD4</i>	43
Figura 3 -	Fluxograma das amostras genotipadas	43
Figura 4 -	Representação do tipo de fissura labiopalatina do G1 e G2	49
Figura 5 -	Demonstrativo da classificação da atenção sustentada do G1, G2 e G3	57
Figura 6 -	Demonstrativo da classificação da atenção alternada do G1, G2 e G3	58
Figura 7 -	Demonstrativo da sustentação da atenção do G1, G2 e G3	61
Figura 8 -	Demonstrativo das respostas ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis do G1, G2 e G3	62
Figura 9 -	Demonstrativo das respostas à Escala de Atenção para Professores do G1, G2 e G3	62
Figura 10 -	Demonstrativo da classificação socioeconômica de G1, G2 e G3	63
Figura 11 -	Distribuição do genótipo 7R no gene <i>DRD4</i> nos grupos G1, G2 e G3	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização dos participantes de G1, G2 e G3 com relação ao sexo e a idade	47
Tabela 2 -	Comparação do G1, G2 e G3 com relação ao sexo.	48
Tabela 3 -	Comparação do G1, G2 e G3 com relação à idade	48
Tabela 4 -	Comparação do tipo de fissura com relação ao sexo.....	49
Tabela 5 -	Comparação do tipo de fissura com relação à idade	50
Tabela 6 -	Demonstrativo da classificação do nível intelectual do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura	51
Tabela 7 -	Demonstrativo da classificação da atenção sustentada (TMT A) do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura	52
Tabela 8 -	Demonstrativo da classificação da atenção alternada (TMT B) do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura	53
Tabela 9 -	Demonstrativo da classificação da flexibilidade cognitiva e da velocidade de processamento do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.....	54
Tabela 10 -	Demonstrativo da classificação da sustentação da atenção do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura	54
Tabela 11 -	Demonstrativo da classificação da habilidade para aprender com a tarefa do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura	55
Tabela 12 -	Demonstrativo das respostas ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis e a Escala de Atenção para Professores dos participantes de G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.....	56
Tabela 13 -	Demonstrativo da classificação do nível intelectual do G1, G2 e G3.	57
Tabela 14 -	Demonstrativo da classificação da flexibilidade cognitiva e da velocidade de processamento do G1, G2 e G3	59

Tabela 15 - Demonstrativo do número de categorias completadas do G1, G2 e G3.....	59
Tabela 16 - Demonstrativo do número de ensaios para completar a categoria do G1, G2 e G3	60
Tabela 17 - Demonstrativo da classificação da habilidade para aprender com a tarefa do G1, G2 e G3	61
Tabela 18 - Demonstrativo da distribuição de genótipos nos grupos 1, 2 e 3	65
Tabela 19 - Demonstrativo do número de repetições do gene nos grupos 1, 2 e 3.....	66
Tabela 20 - Demonstrativo de 4R do gene nos grupos 1, 2 e 3.....	66
Tabela 21 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação ao nível intelectual no total da amostra.....	68
Tabela 22 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à atenção sustentada no total da amostra	68
Tabela 23 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à atenção alternada no total da amostra.....	69
Tabela 24 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento no total da amostra	69
Tabela 25 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à sustentação da atenção no total da amostra	70
Tabela 26 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à habilidade para aprender com a tarefa no total da amostra.....	70
Tabela 27 - Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis e a Escala de Atenção para Professores no total da amostra	71
Tabela 28 - Relação da presença das 7R do gene com relação ao nível intelectual por grupos	71

Tabela 29 - Relação da presença das 7R do gene com relação à atenção sustentada por grupos.....	72
Tabela 30 - Relação da presença das 7R do gene com relação à atenção alternada por grupos	72
Tabela 31 - Relação da presença das 7R do gene com relação a flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento por grupos	73
Tabela 32 - Relação da presença das 7R do gene com relação à sustentação da atenção por grupos	73
Tabela 33 - Relação da presença das 7R do gene com relação à habilidade para aprender com a tarefa por grupos.....	74
Tabela 34 - Relação da presença das 7R do gene com ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis e a Escala de atenção para Professores	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FLP- Fissura Labiopalatina

HRAC- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

PCR- Reação em cadeia da polimerase

PB (pb)- Pares de base

RAVEN- Matrizes Progressivas Coloridas de Raven

R- Repetições

SNC- Sistema Nervoso Central

TA- Termo de Assentimento

TDA- Transtorno de Déficit de Atenção

TDAH- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMT- Trail Making Test

VNTR - Variable Number Tandem Repeats

WCST- Tests de Classificação de Cartas Wisconsin

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	FISSURAS LABIOPALATINAS	13
1.2	INFLUÊNCIA DAS FISSURAS OROFACIAIS NOS ASPECTOS COGNITIVOS E PSICOSSOCIAIS.....	15
1.3	NEUROPSICOLOGIA DA ATENÇÃO	17
1.4	ATENÇÃO E FISSURA LABIOPALATINA.....	19
1.5	INFLUÊNCIAS GENÉTICAS NA ATENÇÃO E FISSURA LABIOPALATINA.....	21
2	OBJETIVOS	29
2.1	OBJETIVO GERAL.....	29
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	33
3.1	AMOSTRA.....	33
3.2	LOCAL.....	35
3.3	INSTRUMENTOS.....	35
3.4	PROCEDIMENTOS	37
3.4.1	Éticos da Pesquisa	37
3.4.2	Coleta de dados.....	37
3.4.3	Análise de Dados.....	39
3.4.3.1	Instrumentos Neuropsicológicos.....	39
3.4.3.2	Análise Genética.....	41
3.4.4	Análise Estatística	44
4	RESULTADOS	47
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	47
4.2	COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR TIPO DE FISSURA.....	50

4.3	COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS DOS GRUPOS G1, G2 E G3.....	56
4.4	FREQUÊNCIA DA VARIANTE DO GENE <i>DRD4</i>	63
4.4.1	Comparação dos genótipos por grupos G1, G2 e G3.....	64
4.4.2	Comparação das frequências alélicas nos grupos G1, G2 e G3.....	65
4.4.3	Comparação de 4R por grupos G1, G2 e G3.....	66
4.4.4	Comparação de 7R por grupos G1, G2 e G3.....	67
4.5	CORRELAÇÃO DOS ASPECTOS COGNITIVOS E GENÉTICOS.....	67
4.5.1	Relação dos aspectos cognitivos e genéticos por grupos G1, G2 e G3	71
5	DISCUSSÃO	77
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	77
5.2	COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR TIPO DE FISSURA	77
5.3	COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS DOS GRUPOS G1, G2 E G3.....	78
5.4	FREQUÊNCIA DA VARIANTE DO GENE <i>DRD4</i>	80
5.5	CORRELAÇÃO DOS ASPECTOS COGNITIVOS E GENÉTICOS.....	81
5.5.1	Correlação dos aspectos cognitivos e genéticos por grupos G1, G2 e G3	82
6	CONCLUSÕES	87
	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICES	101
	ANEXOS	115

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 FISSURAS LABIOPALATINAS

As fissuras labiopalatinas (FLPs) são malformações, de lábio e palato, que se caracterizam pela deficiência na fusão dos processos faciais embrionários (MARTINS, 2001). Segundo Freitas et al., (2012), as FLPs não-sindrômicas tem sua etiologia frequentemente associada a um padrão de herança multifatorial, em que ocorre a intersecção de fatores genéticos e ambientais (DIXON, MARAZITA BEATY & MURRAY, 2011). Os fatores genéticos incluem a hereditariedade, e como causas ambientais têm sido levantados os fatores nutricionais, infecciosos, psíquicos, anatômicos (radiações, idade materna e concepção, uso de drogas e outros agentes químicos), além do socioeconômico (ALTMANN, 1997; AL OMARI & AL OMARI 2004).

A classificação das FLPs decorre das diferentes áreas afetadas, tendo como ponto de referência o forame incisivo, sendo categorizadas em: fissura *pré-forame incisivo*, que pode envolver lábio e rebordo alveolar; *pós-forame incisivo*, que acomete somente o palato; e, *transforame incisivo*, atingindo o lábio, rebordo alveolar e todo o palato, sendo esta última a forma anatômica mais grave dentre os tipos de fissura (CYMROT et al., 2010). A fissura palatina (pós-forame incisivo) é mais frequente no sexo feminino, sendo explicada pelo tempo de fusão das lâminas palatinas, que ocorre mais tardiamente e estar, portanto, mais susceptível à ação dos fatores ambientais; no entanto, a fissura labiopalatina (pré forame incisivo e transforame incisivo) predomina em maior número no sexo masculino (MONDOLIN & CERQUEIRA, 2000). A incidência mundial da FLP varia entre 1:500 e 1:1000 nascidos vivos, com grande variabilidade geográfica, sendo 1:440 entre asiáticos, 1:650 entre caucasianos e 1:2000 entre negros. No Brasil é de 1:650 nascidos vivos, acometendo todos os grupos raciais e étnicos, independente do gênero e classe econômica, sendo a anomalia facial mais frequente (SOUZA FREITAS et al., 1977; AQUINO et al., 2011; MORE et al., 2013).

O desenvolvimento craniofacial normal compreende um conjunto de eventos complexos e dinâmicos que envolvem múltiplos estágios ocorrendo durante o período embrionário e início do período fetal. Qualquer fator genético ou ambiental que ocorra durante essa fase, poderá afetar de maneira leve ou mais grave, a

formação do novo ser humano, especialmente da linha média da face (WILKIE & MORRIS-KAY, 2001).

Por volta da 3ª semana gestacional, ocorre a formação da placa neural que dará origem ao tubo neural em torno do 22º dia gestacional (GARIB et al., 2011). Durante a sua formação, células da região de fusão das pregas neurais se desprendem e migram no sentido pósterio anterior do tubo, constituindo a crista neural, no encéfalo, necessária ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) (KINGSLEY, 2001; GAZZANIGA, IVRY & MANGUN, 2006). À medida que a placa neural se dobra para formar o tubo neural, a extremidade anterior alargada se segmenta em três vesículas. Essas vesículas são os primórdios do desenvolvimento do cérebro anterior (prosencéfalo), do cérebro médio (mesencéfalo) e do cérebro posterior (rombencéfalo). A partir da migração das células do cérebro anterior forma o processo fronto nasal e, as células da crista neural derivadas do cérebro médio e do cérebro posterior, migram para a região dos arcos faríngeos, dando origem à maioria do mesênquima dos arcos faríngeos, os quais estão intimamente relacionados ao desenvolvimento da região do terço médio do complexo craniofacial (WILKIE & MORRIS-KAY, 2001; LIZHUO et al., 2016).

O desenvolvimento craniofacial está diretamente relacionado à migração das células da crista neural, que darão origem a grande parte da cabeça e do pescoço. É importante observar que esse movimento das células da crista neural, forma também o prosencéfalo, que dará origem ao telencéfalo, aos hemisférios cerebrais e ao córtex cerebral, cujas funções neuropsicológicas estão distribuídas. A disrupção na regulação do processo de desenvolvimento craniofacial, causado por fatores genéticos e/ou ambientais, pode resultar em diferentes tipos de anomalias craniofaciais, as quais incluem, principalmente, alterações estruturais de SNC, defeitos de fechamento dos ossos do crânio, defeitos de linha média craniofacial, fissuras orofaciais típicas e atípicas, e alterações de primeiro e segundo arcos faríngeos (WILKIE & MORRIS-KAY, 2001).

Além dos aspectos anatômicos, as FLPs podem acarretar comprometimentos nas diferentes esferas do desenvolvimento fisiológico, social, cognitivo e psicológico. O estudo das anomalias craniofaciais, associadas ou não a síndromes genéticas, tem merecido particular atenção dos profissionais da saúde, uma vez que as

malformações podem cursar com diversas alterações cognitivas e comportamentais, como alterações de fala (GIACHETI, RUIZ & RICHIERI-COSTA, 1997), linguagem (GIACHETI, RUIZ & RICHIERI-COSTA, 1997; JACOB & TABAQUIM, 2014), atenção (NOPOULOS et al., 2007; JACOB & TABAQUIM, 2014) e autoestima (PAZINATTO et al., 2011). Assim, as FLPs podem resultar em falhas diversas, dentre elas, a não fusão, ou ruptura, ou fusão defeituosa dos processos faciais, ou mesmo, em decorrência de falha na migração das células da crista neural. Esse tipo de alteração estrutural compromete tanto a estética quanto a funcionalidade do sistema estomatognático no desempenho das funções orais (MCARTHUR & BISHOP, 2004). Desta forma, interferem no processo de comunicação, podendo acarretar prejuízos na interação social e na aprendizagem, assim como, no desenvolvimento de competências cognitivas e afetivas (MCARTHUR & BISHOP, 2004; TABAQUIM & JOAQUIM, 2013).

1.2 INFLUÊNCIAS DAS FISSURAS OROFACIAIS NOS ASPECTOS COGNITIVOS E PSICOSOCIAIS

A FLP exige esforços individuais dinâmicos, cognitivos e comportamentais que se modificam constantemente para o manejo das demandas internas ou externas e a adaptação ao contexto psicossocial. Pessoas afetadas por anomalias faciais enfrentam diversas dificuldades que vêm sendo estudadas ao longo do tempo. De acordo com a complexidade de sua condição, as crianças com anomalias craniofaciais são submetidas, a múltiplos tratamentos e procedimentos cirúrgicos, que as acompanham durante toda infância, juventude e, algumas vezes, a vida adulta, a fim de reparar suas diferenças anatômicas, funcionais e estéticas. Associadas a tais diferenças, surgem desafios psicológicos e acadêmicos, especialmente com relação ao desenvolvimento cognitivo.

Estudos mostram que a atratividade facial pode influenciar a avaliação de indivíduos afetados com relação a itens como sociabilidade, popularidade, desempenho acadêmico, autoconfiança e características de liderança (STEPHAN, 2003; PAZINATTO et al., 2011). Outros estudos indicam o comprometimento no desenvolvimento cognitivo de indivíduos com fissura labiopalatina, justificado tanto pela privação de estímulos como decorrente das alterações de fala (SCHERER, OKAVKNOVA & MCBEE, 2013).

Alterações de linguagem e de fala podem ser encontradas em crianças com FLP. Investigações apontam que essas crianças tem maior atraso na aquisição das primeiras palavras assim como na produção de sentenças curtas, na recuperação de palavras, na compreensão e produção de linguagem quando comparadas a crianças com desenvolvimento típico (PEGORARO-KROOK et al., 2004; GRUNWELL & SELL, 2005; MILDINHALL, 2012; SCHERER, OKAVKNOVA & MCBEE, 2013; COELHO et al., 2013).

Os indivíduos com FLP podem apresentar distúrbios de audição, o que também trazem prejuízos na aquisição de linguagem, cognição e desenvolvimento psicossocial (ZAMBONATO et al., 2009; TESTA et al., 2010). Pesquisadores compararam crianças com FLP com um grupo sem a mesma condição, com relação ao desenvolvimento cognitivo, habilidades de fala, linguagem e audição, e encontraram pontuações significativamente mais baixas no grupo fissurado, nos testes que avaliaram cognição e compreensão (JOCELYN, PENKO & ROHD, 1997).

Crianças com FLP estão em risco para uma variedade de complicações médicas, cognitivas e psicossociais e são de 30% a 40% mais propensas a experiências estressoras, em situações familiares, dificuldades de aprendizagem, e transtornos de ansiedade (WYSZYNSKI, 2002; COLLETT & SPELTZ, 2006). Em um estudo realizado por Kuehn & Moller (2000), crianças com fissura labiopalatina apresentaram resultados inferiores nas áreas de fala, linguagem, anatomia e fisiologia da função velofaríngea, quando comparadas a crianças sem a mesma condição.

Além disso, pesquisas sugerem que crianças com FLP têm cérebros anormalmente pequenos, com menor volume cerebral e diminuição substancial do lobo frontal (NOPOULOS et al., 2007; NOPOULOS et al., 2010). Um estudo relativamente recente, realizado por Adamson et al., (2014), utilizou-se da ressonância magnética e demonstrou que os cérebros de crianças com fissura labiopalatina poderiam ser mais imaturos, quando comparados a seus pares da mesma idade.

Estudos organizados a partir de critérios anátomo-funcionais fornecem contribuições relevantes à clínica e à pesquisa neuropsicológica no entendimento da

cognição humana, em condições normais ou atípicas (COZENZA, FUENTES & MALLOY-DINIZ, 2008).

1.3 NEUROPSICOLOGIA DA ATENÇÃO

A neuropsicologia cognitiva estuda fundamentalmente o processamento da informação, isto é, das diferentes operações mentais que são necessárias para a execução de determinadas tarefas (GAZZANIGA, IVRY & MANGUN, 2006). Uma das funções cognitivas importantes para o desenvolvimento da criança em geral e com dificuldades específicas está relacionada ao sistema atencional. A atenção é a capacidade de o indivíduo selecionar e focalizar seus processos mentais em algum aspecto do ambiente interno ou externo, respondendo predominantemente aos estímulos que lhe são significativos e inibindo os demais (EGELHARDT, ROZENTHAHL & LAKS, 1996; BRANDÃO, 2000).

A atenção é uma função cognitiva incrivelmente complexa e multifacetada que desempenha papel crucial na percepção, memória, pensamento, sentimento e diferentes ações, inclusive na administração da frustração e outras emoções, por meio da memória de curto prazo, monitoramento e auto regulação do comportamento (BROWN, 2007). Representa uma das funções mentais mais importantes do ser humano, sendo investigada por diversos estudiosos (ENGELHARDT et al., 1996; FARAONE et al., 2005; GONÇALVES & MELO, 2009).

Um dos pioneiros a descrever esse processo foi Alexandre Ramanovick Luria (1962; 1981), que teorizou sobre as bases biológicas do mecanismo da atenção, estabelecendo que seriam a formação *reticular*, responsável por oferecer o nível adequado de ativação e vigilância; *límbico*, no giro cingulado, que regularia os aspectos motivacionais e a distribuição da atenção de acordo com a relevância dos estímulos; *córtex parietal posterior*, formador do mapa sensorial interno (representação); e o *frontal*, que organizaria os programas motores para a ação.

A rede frontal, incluindo o giro do cíngulo anterior e córtex lateral pré-frontal é também ativada em tarefas que envolvem a atenção executiva, ou seja, quando o conflito está presente e a produção de uma resposta não habitual é requerida, aspectos complexos da atenção, como a capacidade de seguir sequências ordenadas de pensamentos, dependem fundamentalmente da área pré-frontal (GONÇALVES & MELO, 2009). Lima, Tabaquim & Cisca (2010), reforçaram que

para cada tipo de atenção existem bases neurais específicas que atuam como um sistema integrado, recebendo influência do contexto e desenvolvendo características, dependentes das oportunidades vivenciadas.

Baseada no suporte fisiológico, a Neurociência Cognitiva possibilita a compreensão sobre os substratos neurais da atenção voluntária que influenciam o processamento do sinal sensorial (GAZZANIGA, IVRY & MANGUN, 2006). Desta forma, a atenção está correlacionada a aumentos e reduções significativas na atividade de neurônios corticais parietais (representações espaciais), que mantém conexões com áreas subcorticais como o núcleo pulvinar do tálamo, e o colículo superior, fundamentais no controle inibitório e na discriminação de alvos.

Segundo consta no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014), os sintomas relacionados à alteração de atenção englobam dificuldades em: organizar tarefas e atividades; seguir instruções e finalizar o que começa; manter o foco durante brincadeiras e atividades com fácil distração por estímulos externos; identificar e selecionar detalhes; se engajar em tarefas que exijam esforço mental; e manter objetos sob vigilância, com perdas frequentes de coisas necessárias e rotineiras.

A atenção possui natureza multifatorial e pode ser classificada em diferentes tipos: *seletiva*; que é a capacidade de discriminação entre símbolos relevantes e irrelevantes; *sustentada*; relacionada à manutenção do foco num determinado estímulo, por um período de tempo, na execução da tarefa; e *alternada*; inerente à mudança do foco atencional entre diferentes estímulos externos e internos. Outro tipo denominado de atenção *dividida*, que ocorre num cérebro maduro, refere-se à capacidade do indivíduo em distribuir a atenção em mais de uma tarefa, simultaneamente (LIMA, TABAQUIM & CIASCA, 2010).

Segundo Rohde, Verin e Polanczyk (2012), crianças com dificuldade de atenção têm mais risco de fracasso escolar quando comparadas àquelas com inteligência equivalente e sem uma condição disfuncional. Déficits nas funções neuropsicológicas, especificamente as atencionais, têm sido relacionados a significativos comprometimentos na aprendizagem acadêmica, na funcionalidade, em atividades de vida diária e controle emocional (MALLOY-DINIZ, 2010).

A dificuldade de atenção é um sintoma que se caracteriza pela descontinuidade de ações focadas e pode ter diferentes etiologias, desde comportamentais, como o desinteresse ou desmotivação, imaturidade psicológica para o engajamento, até os transtornos com envolvimento neurológico da função cognitiva. Como parte de umas das desordens comportamentais mais frequentes na infância, o Transtorno de Déficit de Atenção (TDA), com prevalência estimada em 3% a 5% da população de idade escolar (ALVES, NEME & CARDIA, 2015), se evidencia por um déficit no comportamento inibitório, pela deficiência em determinadas áreas do cérebro que causam dificuldade em organizar e manter a atenção. A teoria científica biopsicossocial atual defende a disfunção da neurotransmissão dopaminérgica na área frontal (pré-frontal, frontal motora, giro do cíngulo); regiões subcorticais (estriado, tálamo médio dorsal) e a região límbica cerebral (núcleo accumbens, amígdala e hipocampo) que resultaria na desatenção da criança (COUTO, MELO-JUNIOR & GOMES, 2010).

1.4 ATENÇÃO E FISSURA LABIOPALATINA

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neurocomportamentais mais comuns da infância, assim como, as Fissuras Labiopalatinas, sem a presença de outras anomalias associadas, estão entre as malformações faciais mais frequentes (STEVENS et al., 2015). Embora diferentes na sua etiologia, apresentam implicações educacionais que criam impacto na adaptação, ajustamento psicossocial e aprendizado (FARAONE et al., 2005). Destaca-se também que, ambas as condições foram associadas a vários polimorfismos, porém, a literatura ainda carece de estudos que investiguem a relação entre a genética, às dificuldades atencionais e a fissura labiopalatina (STEVENS et al., 2015).

No Brasil, as pesquisas neuropsicológicas de indivíduos com FLP ainda são incipientes (ALVES, NEME & CARDIA, 2015). Estudos mais avançados com emprego da neuroimagem em crianças com FLP isolada identificaram diferenças na estrutura cerebral comparada às crianças sem a mesma condição anômala (NOPOULOS et al., 2002; GOLDSBERRY et al., 2006; NOPOULOS, et al., 2007; NOPOULOS et al., 2010). Conrad et al., (2009) realizaram um estudo com crianças com fissura labiopalatina não sindrômica, comparado a controles sem fissura, e

encontraram alterações nas funções neuropsicológicas, utilizando tanto escalas verbais quanto não verbais.

Investigações das funções neuropsicológicas e da aprendizagem de crianças com fissura labiopalatina, realizada por Tabakim & Nardi (2011), demonstraram defasagens em vias receptivas atencionais do processo de informações, de áreas perceptuais, da memória e linguagem, tanto receptiva quanto expressiva. Jacob & Tabakim (2014) caracterizaram o desempenho cognitivo atencional e de linguagem de crianças com fissura labiopalatina do tipo transforame incisivo, cursando o ensino fundamental, e identificaram perfis de atenção abaixo do esperado para a faixa etária.

A literatura recente tem apontado para estudos evidenciando alterações nas funções atencionais. Niquerito (2013) adotou um programa de remediação de funções executivas deficitárias, priorizando a atenção em crianças com FLP com desempenhos abaixo do esperado para a faixa etária. Pernambuco (2014) submeteu 66 crianças com FLP a instrumentos neuropsicológicos para verificar o aproveitamento em tarefas executivas e identificou escores inferiores à média, de habilidades relacionadas à resistência e à distração.

Outro estudo realizado por Gannam, Teixeira e Tabakim (2015), que teve como um dos objetivos caracterizar os desempenhos atencionais em escolares de 8 a 10 anos de idade com e sem fissura labiopalatina, concluiu que os participantes com fissura labiopalatina, apresentaram desempenhos mais prejudicados relacionados ao nível atencional, comparado aos demais grupos estudados, sem a mesma condição, demonstrando fragilidades na sustentação do foco, no monitoramento e autorregulação da atenção.

Embora um grande contingente de crianças com fissura labiopalatina apresente nível intelectual na média esperada para a idade, existe uma demanda com prejuízos na aprendizagem, com desempenho comprometido em atividades relacionadas à memória, linguagem e aos processos da atenção (NOPOULOS et al., 2010; JACOB & TABAKIM, 2014; JOAQUIM & TABAKIM, 2014). Considerando que sujeitos com fissura labiopalatina são mais vulneráveis à ote de repetição e riscos no processamento auditivo-atencional (LEMON & FENIMAN et al., 2010), a investigação de habilidades cognitivas atencionais, é fundamental para a melhoria da competência dessa população.

Embora caracterizado por sintomas marcantes de desatenção, as dificuldades atencionais, são muito heterogêneas, com etiologia a esclarecer. Estudos recentes, no entanto, atribuem à participação de fatores genéticos e ambientais, com expressão de vários genes, sob a influência de inúmeros genes modificadores (ROMAN, ROHD, & HUTZ, 2002; SMITH et al., 2009).

1.5 INFLUÊNCIAS GENÉTICAS NA ATENÇÃO E FISSURA LABIOPALATINA

Influências genéticas em neurotransmissão dopaminérgica têm sido implicadas nos déficits de atenção e são teorizados em impactar o funcionamento cognitivo via alterações nos circuitos fronto-estriatal. A análise das funções neuropsicológicas tem considerado as potenciais associações entre os genes receptores de dopamina e o transtorno da atenção. No entanto, até o momento, essa hipótese de mediação não foi diretamente comprovada (ROHD et al., 2004; LI et al., 2016).

Ao longo dos últimos 20 anos, estudos moleculares identificaram vários marcadores em genes candidatos que resultaram em mudanças funcionais em proteínas envolvidas na neurotransmissão, e também parecem estar envolvidos na proporção de variância no déficit de atenção (THAPAR, 2005). Reconhecidamente, os estudos confirmam que a dopamina tem um papel importante na atividade motora e no sistema de recompensa e a expressão dos genes dopaminérgicos nas regiões frontais do cérebro poderiam ter influencia na atenção, principalmente via efeito controle cognitivo, assim como na inibição de resposta a estímulos distratores (COOK et al, 1995; BANASCHEWSKI et al., 2010).

O desenvolvimento cerebral de crianças com déficit de atenção tem uma redução de 5% a 10% do córtex pré-frontal e nas estruturas dos gânglios basais, que são responsáveis por abrigar uma abundância de receptores de dopamina. Como tal, a expressão de vários genes envolvidos com sinais de dopamina, tem sido associada com o déficit de atenção. Entre os genes candidatos estão o *DRD4*, *DRD2* e *DAT1* (KLIEGMAN, 2011).

Apesar de muitas pesquisas investigando genes candidatos ao déficit de atenção com e sem a hiperatividade, muitos deles ainda não foram investigados e mesmo aqueles já inicialmente explorados, não foram analisados na população brasileira, assim como a inexistência de estudos que investiguem um gene candidato

nos casos de déficit de atenção e em crianças com a fissura (STEVEN et al., 2015). Nessa linha, os estudos pioneiros prévios contribuíram, pois puderam definir os mecanismos neurobiológicos subjacentes (LIZHUO et al., 2016).

A busca por variantes em genes candidatos ao déficit de atenção, como os de outras características complexas, tem mostrado resultados inconsistentes, uma vez que se mostram inconclusivos quanto à variabilidade de genes candidatos implicados na etiologia do transtorno (FARAONE et al., 2005; WALDMAN & GIZER, 2006). A importância da contribuição de fatores genéticos para o desenvolvimento cognitivo, sugerida por estudos epidemiológicos, mostram não só uma recorrência familiar significativa, como também a herdabilidade bastante alta para esse transtorno. Todas essas evidências tem motivado um grande número de estudos moleculares, os quais buscam identificar possíveis variações genéticas que poderiam ser considerados como marcadores biológicos de susceptibilidade (COUTO, MELO-JUNIOR & GOMES, 2010).

O gene do receptor D4 de dopamina (*DRD4*) é um dos locos intensamente investigado nos estudos envolvendo o transtorno atencional, com expressão nos neurônios pós-sinápticos do sistema dopaminérgico (VAN TOL et al., 2011; BANASCHEWSKI et al., 2010). Roman et al., (2002), fizeram um levantamento de estudos que associaram genes candidatos ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), e concluíram que os genes mais estudados foram o *DRD4* e o *DAT1* por serem genes que participam da cascata de sinalização envolvida no sistema dopaminérgico, um como receptor e o outro como transportador de dopamina, respectivamente.

O principal polimorfismo investigado no gene *DRD4* é um VNTR de 48 pares de base (pb), localizado no éxon 3, supostamente está em um local de domínio funcional importante da proteína. O alelo com sete cópias da unidade de repetição (R) de 48pb (7R) foi sugerido como alelo de risco (Genro et al., 2012), embora muitas investigações posteriores que tentaram replicar essa associação dessa variante no *DRD4* com o transtorno, apresentaram resultados bastante controversos (Zeni et al., 2007).

Um estudo realizado por pesquisadores da Universidade de Utah, com o objetivo de analisar a distribuição de variante para o VNTR no gene receptor de

dopamina *DRD4*, em uma amostra mundial, evidenciou que o padrão mais comum é o de quatro repetições, o alelo (4R) em 65% da amostra, seguido pelo alelo 7R (em que se observa 7 repetições) em 19% dos casos dos casos (DING et al., 2002).

Estudos pioneiros encontraram uma maior frequência de sete repetições (7R) no *DRD4*, nos probandos com diagnóstico de TDAH em comparação com grupos controle, sem a mesma condição (LA HOSTE et al., 1996). No entanto, não se pode supor que a presença do alelo 7R é necessária ou suficiente para causar o TDAH (SWANSON et al., 2001).

Experiências recentes indicam que indivíduos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) evidenciados por testes neuropsicológicos de atenção, possuem uma frequência aumentada de sete repetições, alelo 7R, no *DRD4* quando comparados com outros indivíduos, pois os indivíduos que possuem o alelo 7R no *DRD4*, predispõem de comportamentos inadequados em sala de aula e, portanto, diagnosticados com TDAH (DING et al., 2002).

Um estudo sobre o desempenho cognitivo através de tarefas de sustentação da atenção e produção de respostas pontuais, cujo objetivo foi verificar associação desse padrão de desempenho com o polimorfismo VNTR do gene *DRD4*, verificou que as respostas mais lentas caracterizavam o grupo com o alelo de 7 repetições (SZEKELY et al., 2010). O estudo de Roman et al., (2002) associou um número significativamente maior de sintomas hiperativo-impulsivos na presença de alelo 7R e no gene *DRD4* e 10R no gene *DAT1*.

A relação entre teste neuropsicológicos e variantes genéticas também tem sido investigada. Um estudo de Kieling et al., (2008) investigou a associação entre o número de repetições para o polimorfismos VNTR no gene *DRD4* e o desempenho de 90 crianças e adolescentes com TDAH, de acordo com as respostas dadas no teste neuropsicológico Wisconsin de Classificação de Cartas (WSCT). Os autores encontraram que nos pacientes com TDAH que apresentaram mais erros houve uma frequência maior de (7R) no *DRD4* enquanto que a presença do alelo 4R esteve relacionada a menos erros (KIELING, et al., 2008).

Um estudo realizado por Stevens et al., (2015), avaliou amostras de saliva, após extração de DNA, de 29 crianças de 2 a 12 anos de idade, para determinar se elas, membros sem fissura, de famílias com membros fissurados, eram mais

propensas a ter fenótipos relacionados com fissura do que outros, incluindo a avaliação fenotípica de propensão ao TDAH. O alelo de repetição 4R no gene *DRD4*, estava presente em 72% da amostra, contudo, nenhuma relação foi encontrada entre a presença de fissura e a presença de 4 repetições no gene *DRD4*, assim como essa frequência do 4R no *DRD4* também não pôde ser associada a quadros de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (STEVENS et al., 2015).

Alterações atencionais criam impacto no ambiente escolar, uma vez que a crianças desmotivadas interferem na dinâmica da sala de aula, com comportamentos intrusivos que dificultam, tanto o seu aprendizado quanto o dos colegas. A identificação de fatores genéticos predisponentes poderá contribuir para um trabalho interventivo preventivo e corretivo, que possam instrumentalizar o professor e minimizar possíveis fracassos na evolução acadêmica da criança.

A criança com FLP, com vivência de cirurgias e tratamentos de longo prazo, acrescida de prejuízos atencionais, pode ter comprometimento no desenvolvimento das suas competências para a autonomia e aprendizagem. A busca pela compreensão das funções atencionais na interface com disciplinas correlatas possibilita maior aprofundamento da informação sobre o funcionamento neuropsicológico. Desta forma, estudar a interação da informação proveniente do ambiente (fatores exógenos) e genótipos específico (fatores endógenos), possibilita fundamentos para a elaboração de estratégias adaptativas mais eficazes.

Conhecer a predisposição genética no contexto de variáveis etiológicas de condições típicas do desenvolvimento e as implicações psicológicas cognitivo-comportamentais que permeiam diversas problemáticas clínicas, faz da interdisciplinaridade uma prática efetivamente recomendável. Além do que, considerando-se a grande expressão clínica desta alteração, o entendimento da identificação genotípica poderá representar um diferencial expressivo na compreensão do comportamento desatento da criança com FLP. Desta forma, a hipótese do presente estudo se baseou no pressuposto de que a variante polimórfica (VNTR) no gene receptor D4 de dopamina (*DRD4*) estaria associada à presença da dificuldade de atenção de crianças com fissura labiopalatina.

Especificamente, nos aspectos educacionais da aprendizagem, achados que possam contribuir para maiores esclarecimentos diagnósticos na compreensão de déficits cognitivos intrínsecos, na sua forma precoce, poderá fortalecer ações preventivas em torno de recursos estratégicos cognitivos-atencionais, minimizando, em parte, os vieses impactantes psicossociais decorrentes da condição atípica da população com fissura labiopalatina não sindrômica.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os processos neuropsicológicos atencionais de crianças com diferentes tipos de fissura labiopalatina, e relacionar esse desempenho neuropsicológico à frequência da variante polimórfica no gene (*DRD4*).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil das habilidades neuropsicológicas da atenção seletiva e sustentada, alternada, da flexibilidade mental e da suscetibilidade à interferência nos processos cognitivos.
- Comparar as competências atencionais nos tipos de fissura pré, pós e transforame incisivo.
- Investigar a frequência de variante no gene *DRD4*, associado à função atencional.
- Correlacionar as funções neuropsicológicas atencionais aos achados genéticos e ao perfil sócio comportamental.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte transversal, descritivo, de natureza quanti-qualitativa, por meio de medidas objetivas.

3.1 AMOSTRA

A amostra foi composta por 150 participantes, de ambos os sexos, na faixa etária entre 07 anos e 10 anos e 11 meses, cursando do 2º ao 5º ano do ensino fundamental, compondo três grupos:

G1: Formado com 50 participantes com fissura labiopalatina não-sindrômica, dos tipos pré, pós e transforame incisivo, com nível atencional inferior à média esperada para idade.

G2: Formado com 50 participantes com fissura labiopalatina não-sindrômica, dos tipos pré, pós e transforame incisivo, com nível atencional na média esperada para idade ou superior a ela.

G3: Formado com 50 participantes sem fissura labiopalatina, com nível atencional na média esperada para idade ou superior a ela.

Critérios de inclusão

G1 e G2:

- Estar inscrito no programa de atendimento do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP);
- Ter o diagnóstico de fissura labiopalatina não-sindrômica;
- Estar na faixa etária e escolaridade propostas no estudo;
- Consentir formalmente à participação na pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento (TA).

G3:

- Estar matriculado na rede oficial de ensino;

- Estar na faixa etária e escolaridade propostas no estudo;
- Consentir formalmente à participação na pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento (TA).

Critérios de exclusão

G1, G2 e G3:

- Apresentar evidências ou diagnósticos de desordens neurológicas, deficiências sensoriais ou intelectuais, alterações psiquiátricas ou condições síndrômicas.
- Comportamentos não colaborativos que interfiram na coleta.
- Retirar o consentimento formalizado.

Desta forma, a amostra foi constituída de acordo com o fluxograma apresentado na Figura 1. Para a formação do grupo alvo foram avaliadas 120 crianças, porém, 20 foram excluídas do estudo, 02 por terem diagnóstico neurológico, 08 por apresentarem nível intelectual abaixo da média, 05 que não permitiram a coleta do material biológico e 05 que apresentaram alteração da atenção após o preenchimento do G1.

A composição do grupo comparativo partiu da seleção de 150 crianças, contudo 95 foram excluídas, pois 87 termos de consentimento não retornaram, assim como 8 termos de consentimento voltaram negando a participação das crianças no estudo. Sendo assim, 55 crianças foram avaliadas, 5 excluídas da amostra, pois 04 apresentaram nível intelectual abaixo da média e 01 com alteração da atenção.

Figura 1: Fluxograma da adesão dos participantes ao estudo.

3.2 LOCAL

A coleta de dados instrumentais e do material biológico do G1 e G2 foi realizada no Hospital de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP), na cidade de Bauru. E do G3, foram realizados em escola privada na cidade de Piratininga, ambas do Estado de São Paulo.

3.3 INSTRUMENTOS

Para a obtenção dos objetivos propostos, foram selecionados os seguintes instrumentos:

- *Matrizes Progressivas Coloridas de Raven*: destina-se à avaliação do desenvolvimento intelectual de crianças de 5 a 11 anos de idade (RAVEN, 1979). O Raven constitui-se de um teste não verbal para avaliação da inteligência geral. Indicado para avaliação em diagnósticos clínicos, em estudos interculturais e antropológicos. Útil também para sujeitos portadores de deficiências físicas, afasias, paralisia cerebral ou surdez. Os itens do teste são apresentados sob a forma de um desenho ou matriz, em que falta uma parte. A tarefa do sujeito consiste em escolher, entre as alternativas colocadas na metade inferior da página, a que completa corretamente o desenho. A Escala contém 36 itens divididos em três séries: A, Ab e B. Os 12 itens de cada série estão dispostos em ordem de dificuldade crescente em cada uma delas. A maioria dos itens são impressos com fundos coloridos, o que os torna mais atraentes.

- *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)*: instrumento desenvolvido para avaliar a capacidade do indivíduo em raciocinar abstratamente e modificar suas estratégias cognitivas como resposta a alterações nas contingências ambientais (MIGUEL, 2005). Constitui-se de um instrumento de avaliação neuropsicológica, adaptado e padronizado para uso no Brasil, restrito a psicólogos. É utilizado como uma medida de flexibilidade mental e funções executivas, para a faixa etária de 6 a 18 anos. O instrumento é composto pelo manual, conjunto de cartas e protocolos de registro. Em cada carta há símbolos de diferentes formas, tais como, triângulos, estrelas, círculos ou cruzeiros, nas cores verde, vermelho, amarelo ou azul. O examinando observa quatro cartas estímulo e a tarefa é separá-las corretamente de um baralho para as pilhas em frente à carta-estímulo. Ele deverá fazer escolhas combinando conforme o modelo e critérios estratégicos adotados. As respostas são anotadas pelo examinador em folha de resposta com marcação

específica para a classificação, que são divididas em desempenho *esperado*; *defeito ligeiro*; *defeito moderado*; *defeito moderado a severo* e *defeito severo*.

- *Trail Manking Test (TMT)*: desenvolvido por Partington em 1938, como uma ferramenta para avaliar a atenção, dividido em duas partes, a primeira, chamada Parte A (TMT A), usada para avaliar a atenção sustentada e a segunda, denominada Parte B (TMT B), que avalia a mudança de configuração de atenção, ou seja, atenção alternada. Em ambas as partes, o sujeito deve desenhar um trajeto em menor tempo possível e sem tirar o lápis do papel. Na parte A, deve desenhar o trajeto, em ordem crescente, entre os números na sequência de 1 a 25. Na parte B há uma maior demanda cognitiva por parte do sujeito, pois ele deve desenhar o trajeto alternado entre os números e letras (do 1 ao 13 e de A até L, ou seja, 1-A, 2-B, 3-C) (CAMPANHOLO, 2014).

- *Protocolo de Triagem para Dificuldades Atencionais*: Baseado nos critérios estabelecidos pelo DSM-5 (APA, 2014), tem o objetivo neste estudo de identificar sinais característicos de dificuldades no controle da atenção infantil, tendo o adulto de convívio, como informante. Constituído por 09 frases sintomáticas, deverá ser indicado o grau de persistência do comportamento, por meio das alternativas: discordo totalmente (DT), discordo parcialmente (DP), concordo parcialmente (CP), concordo totalmente (CT).

- *Escala de Transtorno de Déficit de Atenção baseado em BENCZIK, 2002*: Instrumento que propõe avaliar sinais comportamentais de dificuldades atencionais, tendo o professor como fonte de informação. Neste estudo, será utilizada a sub-escala de desatenção, composta por 16 situações específicas do cotidiano escolar da criança, por meio das alternativas: discordo totalmente (DT), discordo parcialmente (DP), concordo parcialmente (CP), concordo totalmente (CT).

- *Protocolo de Situação Socioeconômica Familiar* (GRACIANO 2013): Instrumento que avalia a condição socioeconômica das famílias a partir de indicadores, como, renda bruta mensal, número de pessoas residentes na mesma moradia, condições da habitação, escolaridade e ocupação dos membros da família. A soma da pontuação indicará a classificação como Baixa Inferior (BI), Baixa Superior (BS), Média Inferior (MI), Média (M), Média Superior (MS) ou Alta (A).

3.4 PROCEDIMENTOS

3.4.1 Éticos de Pesquisa

Inicialmente foram adotados os procedimentos éticos da pesquisa, obtendo-se a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (nº 517.168 – ANEXO A) do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais HRAC/USP, atendendo à Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS466/2012.

Para a formalização, foi solicitada aos pais ou responsáveis, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (HRAC) – TCLE (APÊNDICE A) e aos participantes a assinatura do Termo de Assentimento (HRAC) – TA (APÊNDICE B) elaborados pela pesquisadora, com linguagem acessível à compreensão da proposta, segurança do anonimato e da privacidade. Foi resguardado o direito, inclusive, de não aceitarem ou interromper a participação, se assim o desejassem, sem que isso pudesse causar constrangimento ou perdas em atendimentos na instituição. As sessões de coleta foram agendadas previamente, em horários alternativos aos tratamentos clínicos do protocolo hospitalar que ocorreram no mesmo dia, ou em outras oportunidades de retorno hospitalar, sempre respeitando a disposição, fadiga, interesse e motivação da criança.

Para a composição do G3, foi encaminhada uma carta-convite à escola (APÊNDICE C), após o consentimento formal da escola participante na pesquisa (ANEXO B), foi encaminhada uma carta-convite (APÊNDICE D) aos pais/responsáveis dos alunos matriculados do 2º ao 5º ano do ensino fundamental, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ESCOLA) – TCLE (APÊNDICE E) e o Termo de Assentimento (ESCOLA) – TA (APÊNDICE F). Foram considerados participantes do estudo, somente aqueles que retornaram com o TCLE e o TA, assinados pelos responsáveis e pelos próprios participantes, formalizando assim o consentimento. Também foram empregados os procedimentos éticos com o aluno participante, respeitando a disposição, fadiga, interesse e motivação para a pesquisa.

3.4.2 Coleta de Dados

Para a composição do G1 e do G2, foi realizada a consulta ao Centro de Processamento de Dados para a obtenção de informações referentes à seleção e agendamento da população alvo. Os responsáveis foram contatados durante a rotina hospitalar para o convite à participação espontânea no estudo. Para a

formação do G3, após a recepção dos termos de consentimento devidamente autorizados, o contato individual com os participantes foi realizado em horário predefinido pela escola, respeitando a privacidade e isenção de barulho, suficiente para a não interferência significativa nos procedimentos adotados.

O primeiro procedimento de coleta, a ser aplicado em ambos os grupos, foi o *Teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven*, restrito a psicólogos, que serviu como instrumento de triagem, sua aplicação teve duração média de 10 minutos. Os candidatos que tiveram nível intelectual preservado (na média, acima da média ou superior à média) foram considerados participantes do estudo, os candidatos que não foram elegíveis, ou seja, tiveram nível intelectual abaixo da média, foram dadas orientações e/ou encaminhamentos para a reabilitação cognitiva, disponíveis no Laboratório de Neuropsicologia do HRAC-USP, ou, direcionada a intervenção para a cidade de origem e não foram considerados no estudo. Aos que não foram elegíveis do G3 as orientações foram direcionadas à escola, assim como, aos pais/responsáveis que receberam encaminhamentos para a reabilitação cognitiva na comunidade.

O segundo procedimento de coleta, a ser aplicado em ambos os grupos, foi o *Trail Manking Test*, que serviu como instrumento de triagem, para selecionar os participantes dos grupos, a aplicação teve duração média de 10 minutos. Os candidatos do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais HRAC/USP, ou seja, com presença de fissura labiopalatina, que tiveram nível atencional alterado (deficitário) foram considerados participantes do G1 (fissura com alteração da atenção), os que tiveram nível atencional preservado (limítrofe, média inferior, média, média superior e superior à média) foram considerados participantes do G2 (fissura sem alteração da atenção). Os candidatos da escola, sem presença de fissura labiopalatina, que tiveram nível atencional preservado (limítrofe, média inferior, média, média superior e superior à média) foram considerados participantes do G3 (sem fissura e sem alteração da atenção) e os candidatos que tiveram nível atencional alterado (deficitário) não foram considerados no estudo, foram dadas orientações e encaminhamentos, à escola e aos pais/responsáveis.

Em seguida, como terceiro procedimento, foi realizada a coleta de saliva pela pesquisadora, previamente calibrada para este manuseio. Os participantes, de todos os grupos, foram orientados a permanecerem sem ingerir alimentos, bebidas ou

escovar os dentes por, no mínimo, meia hora antes da coleta. Foi coletado 5 ml de saliva dispensada em tubo tipo Falcon (WALTRICK-ZAMBUZZI, et al, 2012). Este, por sua vez, foi acondicionado em gelo picado para ser transportado para o Laboratório de Farmacologia e Genética da FOB-USP onde foram armazenadas em freezer a -20°C, até o momento da extração de DNA.

Seguidamente, como quarto procedimento, foi realizada a investigação cognitiva para a análise neuropsicológica, com a aplicação do *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*, com tempo médio de 20 minutos.

A aplicação do *Protocolo de Triagem para Dificuldades Atencionais* (APÊNDICE G) do G1 e G2, foram dadas orientações aos pais/responsáveis e eles respondiam paralelamente à investigação cognitiva dos participante, enquanto esperavam o termino do procedimento, já para os participantes do G3 os Protocolos de Triagem para Dificuldades Atencionais, foram enviados aos pais/responsáveis por meio do aluno participante.

A *Escala de Déficit de Atenção* (APÊNDICE H) para G1 e G2, foi encaminhada à professora, por meio da própria criança e devolvida por contato via e-mail ou telefônico. Para o G3, foi aplicada diretamente à professora do aluno participante.

Por fim, o *Protocolo de Situação Socioeconômica Familiar*, do G1 e G2 os dados foram retirados do prontuário de cada participante, já para os participantes do G3 os Protocolo de Situação Socioeconômica Familiar, foram enviados aos pais/responsáveis por meio do aluno participante.

Ao término do processo avaliativo, foi dada a devolutiva aos participantes, aos pais/responsáveis, assim como à escola (G3), sobre os resultados constatados, retribuindo em parte, a colaboração prestada no projeto.

3.4.3 Análise de Dados

3.4.3.1 Intrumentos Neuropsicológicos

A correção do teste *Matrizes Progressivas Coloridas de Raven* foi feita através de um crivo ou chave de correção. Os totais parciais de cada série permitem determinar a consistência da pontuação, que indica a validade do resultado. O total

de acertos é convertido em percentil. 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 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) Intellectualmente Deficiente (escore 5 ou inferior).

O teste *Wisconsin de Classificação de Cartas*, as respostas são anotadas pelo examinador em folha de resposta com marcação específica para a categoria. A Avaliação quantitativa é dividida em: 1) Número de categorias completadas: refere-se ao número de sequências de 10 pareamentos corretos consecutivos com a categoria critério de classificação, marcadas no alto do protocolo; 2) Número de ensaios para completar a primeira categoria: refere-se a quantas vezes o sujeito persistiu antes de completar a primeira categoria; 3) Fracasso em manter o contexto: quando após uma sequência de acertos (pelo menos cinco), acontece um erro, não possibilitando completar a categoria e 4) Aprendendo a aprender: reflete a mudança de eficiência ao longo das diversas categorias. O cálculo é feito especificamente para cada categoria. Os dados são interpretados de acordo com as Tabelas para as diferentes idade, sendo os dados obtidos equiparados a um percentil, que terá a interpretação: > 16 - desempenho esperado (adequada flexibilidade mental) 11-16 - desempenho com defeito médio – ligeiro (razoável flexibilidade mental) 6 – 10 - desempenho com defeito médio – moderado (suficiente flexibilidade mental) 2 - 5 - desempenho com defeito moderado a severo (fraca flexibilidade mental) < ou = 1 - desempenho com defeito severo (rigidez neuro-cognitiva).

O *Trail Manking Test*, corrigido através do tempo que a criança leva para realizar o que foi solicitado, tanto na figura A como na figura B. Calcula-se o Percentil através do calculo do Z score e olha-se na tabela de conversão de Miotto (2012), para verificar a classificação final, que é dividida em: *superior, média superior, média, média inferior, limítrofe e deficitário*.

O *Protocolo de Triagem para Dificuldades Atencionais*, através das respostas ao questionário por meio das alternativas que somadas demonstram o grau de persistência do comportamento. Quando a maioria das respostas estivessem nas alternativas discordo totalmente (DT), a classificação dada era *Atenção Adequada*, quando a maioria das respostas somassem nas alternativas discordo parcialmente

(DP) e concordo parcialmente (CP) a classificação era *Atenção Média*, e quando a maioria das respostas fossem dadas nas alternativas concordo totalmente (CT) a classificação era *Atenção Alterada*.

A *Escala de Transtorno de Déficit de Atenção*, para a correção, através da indicação das respostas ao questionário, foi dividida em duas partes; Parte 1 (questões de 1 a 10): discordo totalmente (DT) seria a classificação *Atenção Alterada*, discordo parcialmente (DP) e concordo parcialmente (CP) a classificação era *Atenção Média*, e quando a maioria das respostas fossem dadas nas alternativas concordo totalmente (CT) a classificação era *Atenção Adequada*. Parte 2 (questões de 11 a 16): discordo totalmente (DT) seria a classificação *Atenção Adequada*, discordo parcialmente (DP) e concordo parcialmente (CP) a classificação era *Atenção Média*, e quando a maioria das respostas fossem dadas nas alternativas concordo totalmente (CT) a classificação era *Atenção Alterada*. Por fim, eram somadas as classificações de cada parte para a obtenção da classificação final: *Atenção Adequada* (Parte 1 (CT) + Parte 2 (DT)); *Atenção Alterada* (Parte 1 (DT) + Parte 2 (CT)); *Atenção Média* (Parte 1 (CP e DP) + Parte 2 (CP e DP)).

O *Protocolo de Situação Socioeconômica Familiar* têm uma pontuação para cada resposta dada, a renda bruta mensal, número de pessoas residentes na mesma moradia, condições da habitação, escolaridade e ocupação dos membros da família. A soma da pontuação indica a classificação como Baixa Inferior (BI) de 0 a 20 pontos; Baixa Superior (BS) de 21 a 30 pontos; Média Inferior (MI) de 31 a 40 pontos; Média (M) de 41 a 47 pontos; Média Superior (MS) de 48 a 54 pontos ou Alta (A) de 55 a 57 pontos.

3.4.3.2 Análise Genética

A análise molecular a partir do DNA genômico obtido da saliva foi realizada, inicialmente por meio de extração de DNA utilizando o QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook, seguindo as recomendações do fabricante.

Em seguida foi realizada a quantificação e qualificação do DNA obtido após a extração e diluição das amostras de DNA para PCR.

A análise da concentração e pureza do DNA, que determina a quantificação e qualificação, foi obtida por meio do uso do espectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Estados Unidos) (Figura 4) utilizando 2µl do DNA extraído para essa medição. A concentração do DNA foi determinada com base no comprimento

de onda de 260nm, já a pureza e a qualidade foram determinadas pela razão entre DNA e proteína (260nm/280nm), sendo consideradas as razões ideais aquelas que variaram entre 1,7 a 2,0.

No laboratório de Farmacologia e Genética da FOB-USP (ANEXO C) padronizou-se a quantidade de 50 ng de DNA total para cada reação de PCR. Desta forma todas as amostras foram diluídas para uma concentração final de 10ng/uL sendo que na reação foram utilizadas 5 uL de cada amostra.

A determinação da variante polimórfica foi realizada por meio do método de reação em cadeia da polimerase (PCR), o que possibilitou a determinação do número de repetições de 48 pb (VNTR), no éxon 3 do gene *DRD4* de cada sujeito avaliado.

Foram utilizados para a PCR do VNTR no gene *DRD4* os seguintes primers: 5' TGG CAC GTC GCG CCA AGC TGC AC 3' para Forward (F) e 5'-CTG CGG GTC TGC GGT GGA GTC TG-3' para os Reverse (R), conforme preconizado e previamente publicado por (Kaiser et al 2000).

A amplificação por meio de PCR foi realizada em um volume final de 50 µL, utilizando: 5,0 µL de tampão 10X, 1,5 µL de MgCl₂ (50 mM), 1,0 µL de dNTPs (10 mM), Primers Forward e Reverse 1,5 µL de cada (25 µM), Taq Polimerase 0,5 µL (5U/uL, Invitrogen®, Carlsbad, Califórnia, EUA), 5 µL de DMSO (10% do volume final, Invitrogen®, Carlsbad, Califórnia, EUA) e 5 µL de DNA (10 ng/µL) e Água livre de DNase e RNase qsp. Foram utilizados controles negativos que consistiram na realização da reação sem a presença do DNA para conferir as possibilidades de contaminações dos reagentes.

No processo de termociclagem- TERMOCICLADOR (VERIT, APPLIED BIOSYSTEMS, USA), para a PCR após a incubação inicial a 99°C durante 1 minuto, foram realizados 40 ciclos de PCR (95°C durante 30 s, 69°C durante 30 s e 72°C durante 1 min) e 7 min a 72°C de extensão final, mantidas em 4°C até o momento da retirada do aparelho.

Após a amplificação por meio da PCR, as amostras foram colocadas em um gel de agarose 3% corado com brometo de etídeo (100v por 1h com tampão TBE 1X, compostos por ácido bórico, trisma base e edta). A exposição em luz ultravioleta permitiu a captura e análise das marcações dos produtos amplificados. Como

padrão dos tamanhos dos fragmentos encontrados, foi utilizado um padrão de peso molecular com variação a cada 100 pb (Invitrogen®, Carlsbad, Califórnia, EUA).

Os fragmentos amplificados com 226 pb são referentes ao genótipo de 2 repetições de 48 pb no éxon 3 do gene *DRD4*. Logo, os fragmentos de 274 pb, 322 pb, 370 pb, 418 pb, 466 pb e 514 pb são referentes ao genótipo de 3, 4, 5, 6, 7 e 8 repetições de 48 pb no éxon 3 do gene *DRD4*. Na figura 2 é possível observar todos os genótipos encontrados no presente estudo.

Figura 2- Gel de agarose 3% corado com brometo de etídeo com os produtos amplificados da região do éxon 3 do gene *DRD4*.

Legenda: M = marcador de peso molecular 100 pb, 1 = paciente com genótipo 2/4 (heterozigoto para 2 e 4 repetições de 48 pb), 2 = paciente com genótipo 3/4 (heterozigoto para 3 e 4 repetições de 48 pb), 3 = paciente com genótipo 4/4 (homozigoto para 4 repetições de 48 pb), 4 = paciente com genótipo 4/5 (heterozigoto para 4 e 5 repetições de 48 pb), 5 = paciente com genótipo 4/7 (heterozigoto para 4 e 7 repetições de 48 pb), 6 = paciente com genótipo 2/2 (homozigoto para 2 repetições de 48 pb), 7 = paciente com genótipo 3/3 (homozigoto para 3 repetições de 48 pb), 8 = paciente com genótipo 3/5 (heterozigoto para 3 e 5 repetições de 48 pb), 9 = paciente com genótipo 2/7 (heterozigoto para 2 e 7 repetições de 48 pb), 10 = paciente com genótipo 5/6 (heterozigoto para 5 e 6 repetições de 48 pb), 11 = paciente com genótipo 6/7 (heterozigoto para 6 e 7 repetições de 48 pb) e 12 = paciente com genótipo 7/8 (heterozigoto para 7 e 8 repetições de 48 pb).

Figura 3: Fluxograma das mostras genotipadas.

3.4.4 Análise Estatística

Os achados foram submetidos à análise neuropsicológica da função cognitiva avaliada, assim como, à estatística descritiva (média, valores máximo e mínimo, desvio padrão, intervalo de confiança), e demonstrados em tabelas de frequência. Para os comparativos foi utilizado o teste *Qui-quadrado* (χ^2). Quando verificado significância estatística o teste dos resíduos ajustados foi aplicado. Nos casos em que o resíduo ajustado foi maior que 1,96 em valor absoluto, há evidências de uma associação estatisticamente significativa entre as categorias. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%. Os dados referentes a análise molecular foram tabulados no programa Excel 8.0. As comparações entre frequências dos genótipos e alelos foram realizadas através do teste do *Qui-quadrado* (χ^2). Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados foram organizados em tabelas e gráficos, considerando a caracterização da amostra, os desempenhos nas habilidades neuropsicológicas, a comparação dos grupos quanto aos tipos de fissura e do grupo controle, a frequência de variante no gene *DRD4* e a correlação dos achados neuropsicológicos aos genéticos.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A Tabela 1 apresenta os dados referentes à caracterização dos participantes dos três grupos (G1, G2 e G3), relacionada ao sexo e a idade.

Tabela 1- Caracterização dos participantes de G1, G2 e G3 com relação ao sexo e idade.

Participantes		Sexo		Idade			
		Masculino	Feminino	07a	08a	09a	10a
G1	N	29	21	15	10	12	13
	%	58	42	30	20	24	26
G2	N	26	24	12	13	12	13
	%	52	48	24	26	24	26
G3	N	21	29	18	8	9	15
	%	42	58	36	16	18	30

Neste estudo, houve homogeneidade dos grupos com relação ao gênero e faixa etária, com leve predomínio do masculino, já que no total, 76 participantes foram do sexo masculino e 74 do feminino. A média de idade foi de 8,5 anos para o G1 e G2 e de 8,4 anos para G3.

Na comparação entre os grupos não houve diferença estatística ($p=0,271$) com relação ao sexo dos participantes, no G1, 58% dos participantes eram do sexo masculino e 42% do sexo feminino, no G2, 52% dos participantes eram do sexo masculino e 48% do sexo feminino, e no G3, 42% dos participantes eram do sexo masculino e 58% do sexo feminino, como demonstra a Tabela 2.

Tabela 2- Comparação do G1, G2 e G3 com relação ao sexo.

Participantes		Masculino	Feminino	Valor <i>p</i>
G1	N	29	21	<i>Qui-quadrado</i>
	%	58	42	
G2	N	26	24	<i>(p=0,271)</i>
	%	52	48	
G3	N	21	29	
	%	42	58	

Com relação à idade, na comparação dos grupos, não houve diferença significativa ($p=0,788$), no G1, 30% dos participantes estavam com 7 anos, 20% estavam com 8 anos, 24% estavam com 9 anos e 26% estavam com 10 anos. No G2, 24% dos participantes estavam com 7 anos, 26% com 8 anos, 24% com 9 anos e 26% com 10 anos. Já no G3, 36% dos participantes estavam com 7 anos, 16% com 8 anos, 18% com 9 anos e 30% com 10 anos (Tabela 3).

Tabela 3- Comparação do G1, G2 e G3 com relação à idade.

Participantes		7 Anos	8 Anos	9 Anos	10 Anos	Valor <i>p</i>
G1	N	15	10	12	13	<i>Qui-quadrado</i>
	%	30	20	24	26	
G2	N	12	13	12	13	<i>(p=0,788)</i>
	%	24	26	24	26	
G3	N	18	8	9	15	
	%	36	16	18	30	

A amostra do G1 e do G2 foi caracterizada por participantes com presença de fissura labiopalatina reparada, nos diferentes tipos, que foram equilibradas ($p=0,773$), na comparação de grupos, sendo no G1, 11 participantes com fissura pré-forame incisivo, 5 participantes com fissura pós-forame incisivo e 34 participantes com fissura transforame incisivo, e no G2, 12 participantes com fissura pré-forame incisivo, 7 participantes com fissura pós-forame incisivo e 31 participantes com fissura transforame incisivo. Houve predomínio da fissura

transforme incisivo em ambos os grupos, assim como a minoria com fissura pós-forame incisivo como demonstra a Figura 4.

Figura 4- Representação do tipo de fissura labiopalatina do G1 e do G2.

Qui-quadrado ($p=0,773$)

Comparando no G1 e no G2, os tipos de fissura com relação ao sexo e a idade, não houve diferença estatística. Com relação ao sexo, nos três tipos de fissuras obtivemos um predomínio percentual do sexo masculino, sendo 56,5% pré-forame incisivo, 58,3% pós-forame incisivo e 53,8% transformare comparado com o sexo feminino, sendo 43,5% pré-forame incisivo, 41,7% pós-forame incisivo e 46,2% transformare incisivo (Tabela 4).

Tabela 4- Comparação do tipo de fissura com relação ao sexo.

Participantes		Masculino	Feminino	Valor <i>p</i>
Transforame	N	35	30	
	%	53,8	46,2	
Pré-forame	N	13	10	
	%	56,5	43,5	
Pós-forame	N	7	5	$(p=0,946)$
	%	58,3	41,7	

Com relação à idade, a maioria das crianças com fissura pré-forame incisivo (34,8%) estavam com 8 anos, e a minoria (8,7%) com 9 anos, a maioria das crianças com fissura pós-forame incisivo (33,3%) também estavam com 8 anos, e a minoria

(16,7%) com 7 anos, já a maioria das crianças com fissura transforame incisivo (29,2%) estavam com 9 anos, e a minoria (18,5%) com 8 anos (Tabela 5).

Tabela 5- Comparação do tipo de fissura com relação à idade.

Participantes		7 Anos	8 Anos	9 Anos	10 Anos	Valor <i>p</i>
Transforame	N	18	12	19	16	<i>Qui-quadrado</i>
	%	27,7	18,5	29,2	24,6	
Pré-forame	N	6	8	2	7	<i>(p=0,415)</i>
	%	26,1	34,8	8,7	30,4	
Pós-forame	N	2	4	3	3	
	%	16,7	33,3	25,0	25,0	

4.2 COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR TIPO DE FISSURA

Para avaliar os recursos cognitivos do G1 e G2, foram utilizados os instrumentos descritos na metodologia.

Os resultados obtidos na análise das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (RAVEN, 1979), instrumento utilizado para triagem, excluindo da amostra crianças que apresentassem classificações abaixo da média, a fim de excluir participantes que por ventura obtivessem algum grau de deficiência intelectual, não apresentam diferença estatística ($p=0,981$) com relação ao tipo de fissura, pois na classificação **superior**, ocorreu 17,4% com fissura labiopalatina pré-forame incisivo, 16,7% com fissura pós- forame incisivo e 16,9% com fissura labiopalatina transforame incisivo; na classificação **acima da média**, 39,1% com fissura labiopalatina pré-forame incisivo, 50% com fissura labiopalatina pós-forame incisivo e 43,1% com fissura labiopalatina transforame incisivo e na classificação **média** obtivemos 43,5% com fissura labiopalatina pré-forame incisivo, 33,3% com fissura labiopalatina pós-forame incisivo e 40% com fissura labiopalatina transforame incisivo (Tabela 6).

Tabela 6- Demonstrativo da classificação do nível intelectual do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes		Superior	Acima da Média	Média	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	4	9	10	<i>Qui-quadrado</i>
	%	17,4	39,1	43,5	
Pós-forame	N	2	6	4	<i>(p=0,981)</i>
	%	16,7	50,0	33,3	
Transforame	N	11	28	26	
	%	16,9	43,1	40,0	

Os resultados cognitivos obtidos por meio do Trail Making Test (TMT) Figura A, utilizado como critério de inclusão nos grupos, *alteração da atenção* (G1) ou *atenção preservada* (G2), não apresentou diferença significativa ($p=0,449$), com relação ao tipo de fissura, pois dos participantes com fissura pré-forame incisivo, 4,3% obtiveram classificação **superior**, 4,3% **média superior**, 21,7% **média**, 8,7% **média inferior**, 13% **limítrofe** e 47,8% **deficitário**. Dos participantes com fissura pós-forame incisivo, 25% obtiveram a classificação **média**, 41,7% **média inferior** e 33,3% **deficitário**. Não houve participante com fissura pós-forame incisivo com classificações **superior**, **média superior** e **limítrofe**. Dos participantes com fissura labiopalatina transforame incisivo, 1,5% teve classificação **superior**, 3,1% **média superior**, 12,3% **média**, 18,5% **média inferior**, 13,8% **limítrofe** e 50,8% **deficitário** (Tabela 7).

Tabela 7- Demonstrativo da classificação da atenção sustentada (TMT A) do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes		Superior	Média Superior	Média	Média Inferior	Limítrofe	Deficitário	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	1	1	5	2	3	11	
	%	4,3	4,3	21,7	8,7	13,0	47,8	
Pós-forame	N	0	0	3	5	0	4	
	%	0,0	0,0	25,0	41,7	0,0	33,3	
Transforame	N	1	2	8	12	9	33	(p=0,449)
	%	1,5	3,1	12,3	18,5	13,8	50,8	

Qui-quadrado

Nos resultados obtidos por meio do Trail Making Test (TMT) Figura B, utilizado como critério de inclusão nos grupos, *alteração da atenção* (G1) ou *atenção preservada* (G2), com relação ao tipo de fissura, não houve diferença significativa ($p=0,450$), pois dos participantes com fissura pré-forame incisivo, 4,3% estavam na classificação **superior**, 21,7% **média**, 26,1% **média inferior**, 8,7% **limítrofe** e 39,1% **deficitário**, não obtivemos participantes na classificação **média superior**, dos participantes com fissura pós-forame incisivo, 8,3% obtiveram classificação **superior**, 16,7% **média superior**, 33,3% **média**, 16,7% na **média inferior** e 25% no deficitário, não obtivemos participantes na classificação **limítrofe**, dos participantes com fissura labiopalatina transforame incisivo, 3,1% obtiveram classificação **superior**, 3,1% **média superior**, 30,8% **média**, 23,1% **média inferior**, 12,3% **limítrofe** e 27,7% **deficitário**, como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8- Demonstrativo da classificação da atenção alternada (TMT B) do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes		Superior	Média Superior	Média	Média Inferior	Limítrofe	Deficitário	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	1	0	5	6	2	9	<i>Qui-quadrado</i>
	%	4,3	0,0	21,7	26,1	8,7	39,1	
Pós-forame	N	1	2	4	2	0	3	<i>(p=0,450)</i>
	%	8,3	16,7	33,3	16,7	0,0	25,0	
Transforame	N	2	2	20	15	8	18	<i>(p=0,450)</i>
	%	3,1	3,1	30,8	23,1	12,3	27,7	

No desempenho do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) com relação à flexibilidade cognitiva (categorias completas), não houve diferença estatística ($p=0,762$) quanto ao tipo de fissura, 100% da amostra dos participantes com fissura labiopalatina pré e pós-forame incisivo, obtiveram a classificação **esperado**, assim como 99% da amostra de participantes com fissura transforame incisivo que em apenas 1% apresentou classificação **defeito moderado a severo** (Tabela 10). Quanto ao desempenho relacionado à velocidade de processamento (ensaios para completar a categoria), não houve diferença significativa ($p=0,762$) com relação ao tipo de fissura, 100% da amostra dos participantes com fissura labiopalatina pré e pós-forame incisivo obtiveram a classificação **esperado**, assim como 98,5% da amostra de participantes com fissura transforame incisivo que em apenas 1% apresentou **defeito ligeiro** (Tabela 9).

Tabela 9- Demonstrativo da classificação da flexibilidade cognitiva e da velocidade de processamento do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes	Flexibilidade Cognitiva				Velocidade de Processamento		Valor <i>p</i>
	Esperado	Defeito Moderado a Severo			Esperado	Defeito Ligeiro	
Pré-forame	N	23	0	<i>Qui-quadrado</i>	23	0	<i>Qui-quadrado</i>
	%	100	0		100	0	
Pós-forame	N	12	0	<i>(p=0,762)</i>	12	0	<i>(p=0,762)</i>
	%	100	0		100	0	
Transforame	N	64	1	<i>(p=0,762)</i>	64	1	<i>(p=0,762)</i>
	%	99	1		98,5	1,5	

Quando avaliada a sustentação da atenção (fracasso em manter o contexto), pelo desempenho do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), os resultados obtidos não demonstram diferença estatística ($p=0,710$) com relação ao tipo de fissura, a maioria da população apresentou classificação **esperado**, 73,9% para fissura pré-forame incisivo, 91,7% para fissura pós-forame incisivo, e 75,4% para fissura transforame incisivo, embora 13% dos participantes com fissura pré-forame incisivo tenham apresentado a classificação **defeito moderado**, assim como 8,3% com fissura pós-forame incisivo e 10,8% com fissura transforame. A classificação **defeito severo**, apareceu em 2% dos participantes com fissura pré-forame incisivo e 3% dos participantes com fissura transforame incisivo (Tabela 10).

Tabela 10- Demonstrativo da classificação da sustentação da atenção do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes	Esperado	Defeito Ligeiro	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	17	0	3	1	2
	%	73,9	0,0	13,0	4,3	8,7
Pós-forame	N	11	0	1	0	0
	%	91,7	0,0	8,3	0,0	0,0
Transforame	N	49	5	7	1	3
	%	75,4	7,7	10,8	1,5	4,6

Com relação à habilidade para aprender com a tarefa (aprendendo a aprender), pelo desempenho do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), os resultados obtidos não demonstram diferença estatística ($p=0,641$) quanto ao tipo de fissura, os três tipos de fissura apresentaram em sua maioria a classificação **esperado**, 97,7% para fissura pré-forame incisivo, 91,7% para fissura pós-forame incisivo, e 90,8% para fissura transforame incisivo, a classificação **defeito severo** apareceu em 8,3% dos participantes com fissura pós-forame incisivo e 6,2% dos participantes com fissura transforame incisivo (Tabela 11).

Tabela 11- Demonstrativo da classificação da habilidade para aprender com a tarefa do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Participantes		Esperado	Defeito Ligeiro	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	22	1	0	0	0	<i>Qui-quadrado</i>
	%	95,7	4,3	0,0	0,0	0,0	
Pós-forame	N	11	0	0	0	1	$(p=0,641)$
	%	91,7	0,0	0,0	0,0	8,3	
Transforame	N	59	0	1	1	4	$(p=0,641)$
	%	90,8	0,0	1,5	1,5	6,2	

Quando avaliada as respostas ao Protocolo de Atenção para pais ou responsáveis dos participantes do G1 e do G2, não apresentam diferença estatística ($p=0,188$) quanto ao tipo de fissura, em sua maioria os pais consideraram a **atenção** dos filhos **adequada**, todavia 26,1% dos pais de participantes com fissura pré-forame incisivo acreditam que seus filhos tenham **atenção alterada**, assim como 25% dos participantes com fissura pós-forame incisivo e 18,5% dos participantes com fissura transforame incisivo. Algumas das respostas dos pais classificaram seus filhos com uma **atenção média**, sendo 8,7% dos participantes com fissura pré-forame incisivo, 25% com fissura pós-forame incisivo e 35,4% com fissura transforame incisivo (Tabela 12). Quanto à Escala de Atenção, respondido pelos professores dos participantes do G1 e do G2, não houve diferença estatística

($p=0,739$) com relação ao tipo de fissura, 60,9% da população com fissura pré-forame incisivo foi classificada com a **atenção adequada**, assim como 41,7% dos participantes com fissura pós-forame incisivo e 47,7% dos participantes com fissura transforame incisivo. A classificação **atenção média**, englobou 21,7% de participantes com fissura pré-forame incisivo, 41,7% de participantes com fissura pós-forame incisivo e 33,8% de participantes com fissura transforame incisivo. A classificação **atenção alterada** apareceu em 17,4% das respostas dos professores de participantes com fissura pré-forame incisivo, 16,7% de participantes com fissura pós-forame incisivo e 18,5% de participantes com fissura transforame incisivo (Tabela 12).

Tabela 12- Demonstrativo das respostas ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis e a Escala de Atenção para Professores dos participantes do G1 e G2 com relação ao tipo de fissura.

Protocolo de Atenção para Pais					Escala de Atenção para Professores				
Participantes		Adequada	Atenção Média	Alterada	Valor <i>p</i>	Adequada	Atenção Média	Alterada	Valor <i>p</i>
Pré-forame	N	15	2	6	Qui-quadrado	14	5	4	Qui-quadrado
	%	65,2	8,7	26,1		60,9	21,7	17,4	
Pós-forame	N	6	3	3	(p=0,188)	5	5	2	(p=0,739)
	%	50	25	25		41,7	41,7	16,7	
Transforame	N	30	23	12	(p=0,188)	31	22	12	(p=0,739)
	%	46,2	35,4	18,5		47,7	33,8	18,5	

4.3 COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR GRUPOS G1, G2 e G3

Para avaliar os recursos cognitivos dos grupos, foram utilizados os instrumentos descritos na metodologia, visando obter as informações necessárias para responder aos objetivos do estudo.

Os resultados obtidos na análise das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (RAVEN, 1979), teste utilizado como instrumento de triagem, eliminando da amostra crianças que apresentassem classificações abaixo da média, a fim de excluir participantes que por ventura obtivessem algum grau de deficiência intelectual, não demonstram diferenças significantes ($p=0,082$) entre os grupos, nas classificações média, acima da média e superior. Sendo assim as porcentagens das classificações elegíveis em sua maioria, se dividiram em 54% **média** para G1, 52%

acima da média para G2 e 42% **acima da média** para G3, como demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13- Demonstrativo da classificação do nível intelectual do G1, G2 e G3.

Participantes		Superior	Acima da Média	Média	Valor <i>p</i>
G1	N	6	17	27	
	%	12	34	54	
G2	N	11	26	13	
	%	22	52	26	
G3	N	9	21	20	<i>(p=0,082)</i>
	%	18	42	40	

Qui-quadrado

Os resultados obtidos sobre a atenção sustentada, obtidos por meio do Trail Making Test (Figura A), demonstram diferença significativa ($p<0,001$) superior com relação à classificação **deficitário** no G1 (96%) para 0% do G2 e do G3, o que era esperado por ser uma amostra de conveniência, e inferior com relação à classificação **média** 0% no G1 para 32% do G2 e do G3, **média inferior** 4% do G1 para 34% do G2 e 30% do G3 e **limítrofe** 0% do G1, para 24% do G2 e 22% do G3, conforme demonstra a Figura 5.

Figura 5- Demonstrativo da classificação da atenção sustentada do G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p<0,001$)

Quando avaliado os resultados sobre a atenção alternada, obtidos por meio do Trail Making Test (Figura B), demonstraram diferença significativa ($p < 0,001$) superior com relação à classificação **deficitário** no G1 (60%), comparado aos outros grupos, diferença significativa inferior com relação à classificação **média**, 8% no G1 para 50% no G2 e 58% no G3 e diferença estatística inferior com relação à classificação média superior, 0% do G1 para 8% do G2 e 8% do G3 (Figura 6).

Figura 6- Demonstrativo da classificação da atenção alternada do G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p < 0,001$)

Os resultados obtidos por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (categorias completas) sobre a flexibilidade cognitiva, não demonstram diferença significativa ($p = 0,365$), já que G2 e G3 estiveram em 100% na classificação **esperado** para 98% do G1, com 2% na classificação **defeito de moderado a severo** (Tabela 14). Com relação à velocidade de processamento (ensaios para completar a categoria), não apresentam diferença significativa ($p = 0,365$), pois G2 e G3 estiveram 100% na classificação **esperado**, para com 98% do G1, aparecendo à classificação **defeito ligeiro** em 2% (Tabela 14).

Tabela 14- Demonstrativo da classificação da flexibilidade cognitiva e da velocidade de processamento do G1, G2 e G3.

Flexibilidade Cognitiva				Velocidade de Processamento			
Participantes		Esperado	Defeito Moderado a Severo	Valor <i>p</i>	Esperado	Defeito Ligeiro	Valor <i>p</i>
G1	N	49	1	Qui-quadrado	49	1	Qui-quadrado
	%	98	2		98	2	
G2	N	50	0	(p=0,365)	50	0	(p=0,365)
	%	100	0		100	0	
G3	N	50	0	(p=0,365)	50	0	(p=0,365)
	%	100	0		100	0	

Entretanto de forma descritiva, constatou-se que com relação ao número de categorias completas, a média do G3 foi melhor do que a média dos outros grupos, pois a maioria dos participantes do G1 completaram apenas 4 categorias, como demonstra a Tabela 15.

Tabela 15- Demonstrativo do número de categorias completadas do G1, G2 e G3.

Categorias Completas				
Número de Categorias		G1	G2	G3
0		1	0	0
1		0	1	0
2		5	1	0
3		9	2	1
4		14	5	3
5		9	10	4
6		12	31	42
Média		3	3,5	4,5

Com relação aos ensaios para completar a categoria, o G1 teve uma média maior de ensaios comparada com a média dos outros grupos. A Tabela 16 demonstra estes achados.

Tabela 16- Demonstrativo do número de ensaios para completar a categoria do G1, G2 e G3.

Ensaio para Completar a Categoria			
Número de Ensaio	G1	G2	G3
10	7	7	5
11	10	13	12
12	6	12	13
13	1	4	4
14	1	1	3
15	0	1	1
16	2	0	1
18	1	3	1
19	3	2	1
20	2	0	0
21	3	1	0
22	0	0	3
23	1	1	2
24	1	0	0
25	1	0	1
27	1	0	0
28	1	0	0
29	2	0	0
31	1	0	0
33	0	2	0
34	2	0	0
35	0	1	0
36	0	1	0
38	1	0	0
40	0	0	1
41	1	0	0
42	0	0	1
46	0	0	1
47	1	0	0
48	1	0	0
63	0	1	0
Média	24,95	23,07	21,73

Com relação à sustentação da atenção, analisada por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (fracasso em manter o contexto), demonstraram diferença significativa ($p=0,035$) inferior, na classificação **esperado** do G1, 68% dos participantes, aos outros grupos, 86% do G2 e 96% do G3 e diferença significativa na classificação **defeito moderado** do G1, 18% dos participantes, sendo superior quando comparado aos outros grupos, como demonstra a Figura 7.

Figura 7- Demonstrativo da sustentação da atenção do G1, G2 e G3. Qui-quadrado ($p < 0,0035$)

Quanto à habilidade para aprender com a tarefa, observada por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (aprendendo a aprender) foi constatado que tanto no G1 quanto no G2 e no G3 os participantes tiveram em sua maioria, seus desempenhos classificados como **esperado**, ou seja, 88% no G1, 96% no G2 e 100% no G3, porém, 8% dos participantes do G1 tiveram seus desempenhos na classificação **defeito severo**, assim como 1% do G2 (Tabela 17). Na comparação dos desempenhos entre os grupos, não houve significância estatística ($p=0,170$).

Tabela 17- Demonstrativo da classificação da habilidade para aprender com a tarefa do G1, G2 e G3.

Participantes	Esperado	Defeito Ligeiro	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo	Valor p
G1	N 44	1	1	0	4	Qui-quadrado
	% 88	2	2	0	8	
G2	N 48	0	0	1	1	$(p=0,170)$
	% 96	0	0	2	2	
G3	N 50	0	0	0	0	
	% 100	0	0	0	0	

Quanto às respostas ao questionário sobre atenção para pais ou responsáveis, houve diferença estatística ($p < 0,001$) com relação às categorias **adequada** e a **alterada**, pois no G1, 34% das respostas se enquadraram na categoria **adequada**, sendo inferior quando comparada aos outros grupos, 68% no G2 e 76% no G3, e 38% do G1 se enquadraram na categoria **alterada**, sendo superior quando comparado aos outros grupos, 4% no G2 e 4% no G3. (Figura 8).

Figura 8- Demonstrativo das respostas ao Protocolo de Atenção para Pais ou Responsáveis do G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p < 0,001$)

Com relação às respostas ao questionário sobre atenção para professores, houve diferença significativa na comparação das três categorias ($p < 0,001$), **alterada**, 32% no G1, sendo superior quando comparado aos outros grupos, 4% no G2 e 0% no G3; na categoria **atenção média** 46% no G1, sendo superior quando comparado com 18% no G2 e 16% no G3, e na **adequada** 22% no G1, sendo inferior, quando comparado ao G2 (78%) e ao G3 (84%) (Figura 9).

Figura 9- Demonstrativo das respostas a Escala de Atenção para Professores do G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p < 0,001$)

Quanto ao questionário socioeconômico, houve diferença estatística ($p=0,002$), com relação à categoria **baixa inferior** 24% no G1, sendo superior quando comparado aos outros grupos G2 10% e G3 10%, e na categoria **média inferior**, 2% no G1 para 20% no G2 e 26% no G3, sendo inferior. Houve diferença significativa com relação à categoria **média** 6%, no G3, sendo superior quando comparado aos outros grupos (Figura 10).

Figura 10- Demonstrativo da classificação socioeconômica do G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p=0,002$)

4.4 FREQUÊNCIA DA VARIANTE DO GENE *DRD4*

Para avaliar as frequências da variante do gene *DRD4* foram utilizados os instrumentos descritos na metodologia. Os genótipos encontrados nos participantes são apresentados nas tabelas abaixo, de acordo com as frequências dos genótipos.

Foram encontrados quatorze tipos de genótipos diferentes no total da amostra, são eles: 2/2 (os dois alelos com 2 repetições); 2/4 (um alelo com 2 repetições e o outro com 4 repetições); 2/7 (um alelo com 2 repetições e o outro com 7 repetições); 3/3 (os dois alelos com 3 repetições); 3/4 (um alelo com 3 repetições e o outro com 4 repetições); 3/5 (um alelo com 3 repetições e o outro com 5 repetições); 3/7 (um alelo com 3 repetições e o outro com 7 repetições); 4/4 (os dois alelos com 4 repetições); 4/5 (um alelo com 4 repetições e o outro com 5 repetições); 4/7 (um alelo com 4 repetições e o outro com 7 repetições); 5/6 (um alelo com 5 repetições e o outro com 6 repetições); 6/7 (um alelo com 6 repetições e o outro com 7 repetições); 7/7 (os dois alelos com 7 repetições); 7/8 (um alelo com 7 repetições e o outro com 8 repetições).

4.4.1 Comparação dos genótipos por grupos G1, G2 e G3.

Ao analisar comparativamente os 3 grupos em relação às frequências dos genótipos, não foi constatada diferença estatística ($p=0,069$). Em G1, o genótipo 4/7 foi o mais frequente (37,5%), em G2 e em G3 o genótipo 4/4 foi o mais frequente, com respectivamente 40% e 42% de frequência.

Observa-se que o genótipo 3/3 esteve presente em 4% dos participantes apenas no G3, assim como o genótipo 3/5 esteve presente em 2% dos participantes apenas do G2, o genótipo 5/6 esteve presente em 2,1% dos participantes somente do G1, o genótipo 6/7 esteve presente em 2,1% apenas nos participantes do G1, assim como o genótipo 7/8, que esteve presente em 4,2% apenas nos participantes do G1, como demonstra a Tabela 18.

Tabela 18- Demonstrativo da distribuição de genótipos nos grupos 1, 2 e 3.

Genótipos		G1	G2	G3	Valor p
2.2	N	1	0	1	<i>Qui-quadrado</i>
	%	2,1	0,0	2,0	
2.4	N	8	3	7	
	%	16,7	6,0	14,0	
2.7	N	1	2	3	
	%	2,1	4,0	6,0	
3.3	N	0	0	2	
	%	0,0	0,0	4,0	
3.4	N	2	0	5	
	%	4,2	0,0	10,0	
3.5	N	0	1	0	
	%	0,0	2,0	0,0	
3.7	N	1	0	1	
	%	2,1	0,0	2,0	
4.4	N	12	20	21	
	%	25,0	40,0	42,0	
4.5	N	1	1	0	
	%	2,1	2,0	0,0	
4.7	N	18	19	8	
	%	37,5	38,0	16,0	
5.6	N	1	0	0	
	%	2,1	0,0	0,0	
6.7	N	1	0	0	
	%	2,1	0,0	0,0	
7.7	N	0	4	2	
	%	0,0	8,0	4,0	
7.8	N	2	0	0	
	%	4,2	0,0	0,0	

4.4.2 Comparação das frequências alélicas nos grupos: G1, G2 e G3.

Com relação ao número de repetições para cada possibilidade alélica, na comparação de grupos, pudemos observar que o alelo 2Rf foi percentualmente mais frequente nos participantes do G3. Para a frequência alélica de 3R, houve diferença estatística ($p=0,039$) superior no G3 quando comparadas as frequências observadas para essa possibilidade alélica encontradas nos outros dois grupos (G1 e G2), em G3 o alelo 3R foi constatado em 66,7%, comparado a 25% no G1 e 8,3% no G2. Para 4R houve distribuição homogênea entre os grupos. 5R apresentou frequência de 50% para G1 e G2 e nenhum caso em G3. 6R foi observado somente nos

participantes do G1. 7R apresentou frequência percentual semelhante para G1 e G2 e 8R foi constatado somente no G1 (Tabela 19).

Tabela 19- Demonstrativo do número de repetições do gene nos grupos 1, 2 e 3.

GRUPOS		GENÓTIPOS AGRUPADOS							Valor <i>p</i>
		2R	3R	4R	5R	6R	7R	8R	
G1	N	10	3	41	2	2	23	2	<i>Qui-quadrado</i>
	%	38,5	25,0	32,8	50,0	100,0	37,1	100,0	
G2	N	5	1	43	2	0	25	0	<i>(p=0,039)</i>
	%	19,2	8,3	34,4	50,0	0,0	40,3	0,0	
G3	N	11	8	41	0	0	14	0	
	%	42,3	66,7	32,8	0,0	0,0	22,6	0,0	

Legenda: (R) Repetições

4.4.3 Comparação de 4 repetições por grupos G1, G2 e G3

Quando agrupados os números de repetições do gene nos alelos, foi possível identificar o alelo 4R como o mais frequente e predominante nos três grupos. Assim, na comparação de grupos, não houve diferença significativa ($p=0,838$) para a presença do alelo 4R, pois a frequência de 85,4% em G1, para 86% em G2 e 82% do G3 (Tabela 20).

Tabela 20- Demonstrativo de 4R do gene nos grupos 1, 2 e 3.

Participantes		Presença de 4R	Ausência de 4R	Valor <i>p</i>
G1	N	41	7	<i>Qui-quadrado</i>
	%	85,4	14,6	
G2	N	43	7	<i>(p=0,838)</i>
	%	86,0	14,0	
G3	N	41	9	
	%	82,0	18,0	

4.4.4 Comparação de 7 repetições por grupos G1, G2 e G3

Para a frequência alélica 7R chama atenção à baixa frequência dessa possibilidade alélica no grupo G3 (28%), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,049$) quando comparadas às frequências observadas de 7R nos outros dois grupos G1 (67,9%) e G2 (50%), conforme mostra a Figura 11.

Figura 11- Distribuição do genótipo 7R no gene *DRD4* nos grupos G1, G2 e G3.

Qui-quadrado ($p=0,049$)

4.5 CORRELAÇÃO DOS ASPECTOS COGNITIVOS E GENÉTICOS

Para correlacionar os aspectos cognitivos aos genéticos, foram utilizados os resultados dos instrumentos descritos na metodologia com relação à ausência ou a presença de 7 repetições do gene na população total do estudo.

Os resultados obtidos na análise das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (RAVEN, 1979), não demonstram diferenças significantes ($p=0,906$), entre as classificações média, acima da média e superior relacionadas à presença de 7R do gene. As porcentagens se dividiram em 40,7% para **ausência** da repetição na classificação **média**, para 40,3% **presença** da repetição, 40,7% para **ausência** da repetição na classificação **acima da média**, para 43,5% **presença** da repetição e 18,6% para **ausência** da repetição na classificação **superior**, para 16,1% **presença** da repetição (Tabela 21).

Tabela 21- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação ao nível intelectual no total da amostra.

Participantes		Superior	Acima da Média	Média	Valor de <i>p</i>
Ausência 7R	N	16	35	35	<i>Qui-quadrado</i>
	%	18,6	40,7	40,7	
Presença 7R	N	10	27	25	<i>(p=0,906)</i>
	%	16,1	43,5	40,3	

Os resultados sobre a atenção sustentada obtidos por meio do Trail Making Test (Figura A), não demonstram diferença significativa ($p=0,328$), com relação à ausência ou presença das 7R do gene no total da amostra. No entanto, de forma descritiva constata-se que há maior porcentagem com relação à classificação **deficitário** e a **presença** das 7R, sendo de 35,48% (Tabela 22).

Tabela 22- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à atenção sustentada no total da amostra.

Participantes	Superior		Média Superior	Média	Média Inferior	Limítrofe	Deficitário	Valor de <i>p</i>
Ausência 7R	N	4	6	20	16	16	24	<i>Qui-quadrado</i>
	%	4,7	7,0	23,3	18,6	18,6	27,9	
Presença 7R	N	1	2	12	18	7	22	<i>(p=0,328)</i>
	%	1,61	3,23	19,36	29,03	11,29	35,48	

Os resultados sobre a atenção alternada obtidos por meio do Trail Making Test (Figura B), não demonstram diferença significativa ($p=0,204$), com relação à ausência ou presença das 7R do gene no total da amostra. Entretanto, de forma descritiva podemos observar que há uma maior porcentagem com relação à classificação **deficitário** e a **presença** das 7R, sendo 27,4%, para 14% da classificação **deficitário** e a **ausência** das 7R, como demonstra a Tabela 23.

Tabela 23- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à atenção alternada no total da amostra.

Participantes		Superior	Média Superior	Média	Média Inferior	Limítrofe	Deficitário	Valor de p
Ausência 7R	N	6	6	18	36	8	12	<i>Qui-quadrado</i>
	%	7,0	7,0	20,9	41,9	9,3	14,0	
Presença 7R	N	1	2	15	21	6	17	$(p=0,204)$
	%	1,6	3,2	24,2	33,9	9,7	27,4	

No desempenho do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) com relação à flexibilidade cognitiva (categorias completas) e à velocidade de processamento (ensaios para completar a categoria), não houve diferença estatística ($p=0,869$), com relação à presença ou ausência das 7R (Tabela 24).

Tabela 24- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento no total da amostra.

Categorias Completadas				Velocidade de Processamento		
Participantes	Defeito Moderado a			Esperado	Defeito Ligeiro	Valor de <i>p</i>
	Esperado	Severo				
Ausência 7R	N	86	0	86	0	Qui- quadrado
	%	100,0	0,0	100	0	
Presença 7R	N	61	1	61	1	(p=0,869)
	%	98,4	1,6	98,387	1,613	

Quanto à sustentação da atenção (fracasso em manter o contexto-Winconsin), não demonstram diferença significativa ($p=0,938$), na comparação da presença ou a ausência das 7R, contudo a classificação **esperado** é a que tem maior número de participantes (72) com associação à **ausência** das 7R (Tabela 25).

Tabela 25- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à sustentação da atenção no total da amostra.

Participantes		Esperado	Defeito Ligeiro	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo	Valor de <i>p</i>
Ausência 7R	N	72	2	8	1	3	<i>Qui-quadrado</i>
	%	83,7	2,3	9,3	1,2	3,5	
Presença 7R	N	51	3	5	1	2	<i>(p=0,938)</i>
	%	82,3	4,8	8,1	1,6	3,2	

Quanto à habilidade para aprender com a tarefa observada por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), não houve diferença estatística ($p=0,421$), na comparação presença ou a ausência das 7R, contudo a classificação **esperado** é a que tem maior número de participantes (83) com relação à **ausência** das 7R (Tabela 26).

Tabela 26- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação à habilidade para aprender com a tarefa no total da amostra.

Participantes		Esperado	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo	Valor de <i>p</i>
Ausência 7R	N	83	1	0	2	<i>Qui-quadrado</i>
	%	96,5	1,2	0,0	2,3	
Presença 7R	N	58	0	1	3	<i>(p=0,421)</i>
	%	93,5	0,0	1,6	4,8	

Quando avaliada as respostas do Protocolo de Atenção para pais ou responsáveis e à Escala de Atenção, respondido pelos professores, na amostra total, não apresentaram diferença estatística com relação à presença ou ausência das 7R, todavia, de forma descritiva observa-se em sua maioria que os pais que consideraram a **atenção** dos filhos **adequada** também obtiveram uma porcentagem maior para a **ausência** das 7R (65,1%) assim como os professores dos participantes (63%) conforme Tabela 27.

Tabela 27- Correlação da presença e ausência das 7R do gene com relação ao Protocolo de Atenção para Pais e a Escala de Atenção para Professores no total da amostra.

Participantes	Protocolo para Pais				Valor de <i>p</i>	Escala para Professores				Valor de <i>p</i>
	Adequada	Atenção Média	Alterada			Adequada	Atenção Média	Alterada		
Ausência 7R	N	56	17	13	<i>Qui-quadrado</i> (<i>p</i> =0,185)	58	20	8	<i>Qui-quadrado</i> (<i>p</i> =0,250)	
	%	65,1	19,8	15,1		63,0	52,6	44,4		
Presença 7R	N	32	20	10	<i>Qui-quadrado</i> (<i>p</i> =0,185)	34	18	10	<i>Qui-quadrado</i> (<i>p</i> =0,250)	
	%	51,6	32,3	16,1		54,8	29,0	16,1		

4.5.1 Relação dos aspectos cognitivos e genéticos por grupos G1, G2 e G3.

Considerou-se de forma descritiva, os achados cognitivos com a presença das 7R do gene por grupo, comparando os participantes que tinham a presença do alelo 7R do gene, de cada grupo, com os achados cognitivos, utilizando os resultados dos instrumentos descritos na metodologia.

Os resultados obtidos na análise das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (RAVEN, 1979), demonstram que a **presença** das 7R ocorre em menos participantes (14) no G3, em relação com os outros grupos G2 (25) e G1 (23), como demonstra a Tabela 28.

Tabela 28- Relação da presença das 7R do gene com relação ao nível intelectual por grupos.

Participantes		Superior	Acima da Média	Média
G1	N	4	7	12
	%	17,4	30,4	52,2
G2	N	5	13	7
	%	20,0	52,0	28,0
G3	N	1	7	6
	%	7,1	50	42,9

Os resultados sobre a atenção sustentada obtidos por meio do Trail Making Test (Figura A), com relação à presença do alelo 7R no gene, demonstram que 22 participantes do G1 tiveram a classificação **deficitário** e têm a **presença** das 7R. (Tabela 29).

Tabela 29- Relação da presença das 7R do gene com relação à atenção sustentada por grupos.

Participantes		Superior	Média Superior	Média Inferior	Média	Limítrofe	Deficitário
G1	N	0	0	1	0	0	22
	%	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0	45,8
G2	N	1	2	13	6	3	0
	%	2,0	4,0	26,0	12,0	6,0	0,0
G3	N	0	0	4	6	4	0
	%	0,0	0,0	8,0	12,0	8,0	0,0

Os resultados sobre a atenção alternada obtidos por meio do Trail Making Test (Figura B), com relação à presença das 7R do gene demonstrou que 17 participantes do G1 estiveram na classificação **deficitário** e têm a **presença** das 7R. (Tabela 30).

Tabela 30- Relação da presença das 7R do gene com relação à atenção alternada por grupos.

Participantes		Superior	Média Superior	Média Inferior	Média	Limítrofe	Deficitário
G1	N	0	0	2	1	3	17
	%	0,0	0,0	4,2	2,1	6,3	35,4
G2	N	1	0	8	14	2	0
	%	2,0	0,0	16,0	28,0	4,0	0,0
G3	N	0	2	5	6	1	0
	%	0,0	4,0	10,0	12,0	2,0	0,0

No desempenho do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) com relação à flexibilidade cognitiva (categorias completadas) e à velocidade de processamento (ensaios para completar a primeira categoria), o G3 na classificação **esperado** com a **presença** das 7R no gene teve um menor percentual de participantes (28%) para 50% no G2 e 45% no G3 (Tabela 31).

Tabela 31- Relação da presença das 7R do gene com relação à flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento por grupos.

Participantes		Categorias Completas		Ensaio para Completar a categoria	
		Esperado	Defeito Moderado A Severo	Esperado	Defeito Ligeiro
G1	N	22	1	22	1
	%	45	2	45	2
G2	N	25	0	25	0
	%	50	0	50	0
G3	N	14	0	14	0
	%	28	0	28	0

Quanto à sustentação da atenção (Fracasso em Manter o Contexto-Winconsin), observou-se que no G3 a classificação **esperado** com a **presença** das 7R do gene teve um menor percentual de participantes (Tabela 32).

Tabela 32- Relação da presença das 7R do gene com relação à sustentação da atenção por grupos.

Participantes		Esperado	Defeito Ligeiro	Defeito Moderado	Defeito Moderado a Severo	Defeito Severo
G1	N	17	1	4	0	1
	%	35,0	2,0	8,0	0,0	2,0
G2	N	20	2	1	1	1
	%	40,0	4,0	2,0	2,0	2,0
G3	N	14	0	0	0	0
	%	28,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Quanto à habilidade para aprender com a própria tarefa, observada por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (Aprendendo a Aprender) na comparação **presença** do alelo 7R, verificou-se que apenas o G1 teve a classificação **defeito severo** com relação à **presença** das 7R, e no G3 a classificação **esperado** com a correlação as 7R do gene, teve uma menor porcentagem de participantes (Tabela 33).

Tabela 33- Relação da presença das 7R do gene com relação à habilidade para aprender com a tarefa por grupos.

Participantes		Esperado	Defeito Severo	Defeito Moderado a Severo
G1	N	20	3	0
	%	41,0	6,0	0,0
G2	N	24	0	1
	%	48,0	0,0	2,0
G3	N	14	0	0
	%	28,0	0,0	0,0

Quando avaliada as respostas ao Protocolo de Atenção para pais ou responsáveis, observou-se maior porcentagem da relação da classificação **alterada** com a **presença** das 7R no G1 em relação aos outros grupos, assim como na Escala de Atenção, respondida pelos professores, conforme Tabela 34.

Tabela 34- Relação da presença das 7R do gene com relação ao Protocolo de atenção para Pais e a Escala de atenção para Professores por grupos.

Participantes		Protocolo para Pais			Escala para Professores		
		Adequada	Atenção Média	Alterada	Adequada	Atenção Média	Alterada
G1	N	6	8	9	3	11	9
	%	12,5	16,6	18,8	6,3	22,9	18,8
G2	N	16	8	1	19	5	1
	%	32,0	16,0	2,0	38,0	10,0	2,0
G3	N	10	4	0	12	2	0
	%	20,0	8,0	0,0	24,0	4,0	0,0

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Neste capítulo são discutidos os resultados obtidos, segundo a literatura, seguindo a divisão realizada no capítulo anterior, sobre os resultados.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No presente estudo, na caracterização dos grupos alvos (G1 e G2) houve homogeneidade da amostra com leve incidência do gênero masculino, corroborando com outros estudos com essa população (TABQUIM et al., 2014; FERAGEN, STOCK & KVALEM, 2015; PRUDENCIATTI, HAGE & TABQUIM, 2017). Assim como uma maior incidência de participantes que estavam com 7 anos, idade de alfabetização, na qual exige maior nível atencional.

Em relação à caracterização da fissura, a maior incidência esteve no tipo transforame incisivo e a menor incidência no tipo pós-forame incisivo, dados que corroboram com os da literatura (MARTELLI et al., 2010; TABQUIM & JOAQUIM, et al., 2013). Tanto maior incidência da fissura transforame incisivo, quanto o predomínio do gênero masculino, ainda não são totalmente esclarecidas na literatura (DIXON, MARAZITA, BEATY & MURRAY 2011). Contudo, sabe-se que é a forma mais grave dessa malformação determinando uma série de alterações estéticas e funcionais, como: alterações no processo de articulação, voz hipernazalizada, alterações na arcada dentária, na respiração, na alimentação, distúrbios de audição, entre outros CYMROT et al., 2010).

5.2 COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR TIPO DE FISSURA

Neste estudo, foi utilizado o teste psicométrico Matrizes Coloridas Progressivas de Raven, para avaliar o nível intelectual não verbal, os resultados favoráveis demonstram aspectos preservados com relação ao raciocínio, contudo os resultados menos favoráveis referem-se à fissura pós-forame incisivo, o que corrobora com estudos similares (TABQUIM, 2016). Embora haja evidências das atividades intelectuais preservadas do raciocínio nessa população, por si só não asseguram o mesmo padrão de desempenho em tarefas cognitivas, envolvendo outras funções superiores (MCCOY et al., 2013; CONRAD et al., 2009).

A análise da atenção sustentada com relação à exigência sequencial numérica, demonstrou maior prejuízo nos participantes com fissura transforame incisivo diferente da função relacionada à atenção alternada. A tarefa exigiu duas

rotas atencionais (numérica e alfabética), evidenciando maior prejuízo nas crianças com fissura pré-forame incisivo. Uma explicação para este fato poderia estar relacionada a deficiências de migração das células da crista neural comprometendo o desenvolvimento do encéfalo, justamente o hemisfério cerebral que se desenvolve o córtex cerebral, relacionado com as funções corticais superiores, dentre elas a atenção (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013; LIZHUO et al., 2016).

Com relação à flexibilidade cognitiva e a velocidade de processamento, os desempenhos, por tipo de fissura, demonstraram adequada flexibilidade mental, podendo ser explicado pelo amplo desvio do teste, na sua classificação. Esta condição sugere o uso eficiente de estratégias mentais para a resolução de problemas cognitivos (GANNAM, TEIXEIRA & TABAQUIM, 2015).

A sustentação da atenção demonstrou prejuízos maiores relacionados à fissura pré-forame incisivo, assim como na prova anterior com relação à alteração da atenção, podendo estar relacionado com a migração das células da crista neural que dão origem ao córtex cerebral, onde estão distribuídas as funções neuropsicológicas, incluindo a função atencional, disrupção essa, que pode causar alterações estruturais no SNC (WILKIE & MORRIS-KAY, 2001).

Com relação à habilidade para aprendizado, a fissura do tipo transforame incisivo teve classificações menores, corroborando com estudos que demonstram maiores queixas clínicas relacionadas aos recursos executivos dessa população, podendo ser camuflados pelas porcentagens elevadas na capacidade de aprender (FERRO, 2015).

O Protocolo e a escala de atenção, demonstraram que tanto os pais quanto os professores podem ter baixas expectativas em relação ao desempenho de crianças com fissura, pois caracterizaram em sua maioria porcentagens elevadas de adequação da atenção, embora os testes anteriores estejam evidenciando déficits atencionais.

5.3 COMPARAÇÃO DOS DESEMPENHOS POR GRUPO G1, G2 E G3.

Com relação ao nível intelectual não verbal, na triagem dos participantes, os grupos alvos demonstram preservação da competência de raciocínio, comparados com o grupo controle, corroborando com outros estudos, (NIQUERITO, 2013; JACOB & TABAQUIM, 2014), Contudo, embora o raciocínio visoespacial possa estar

preservado para um contingente de crianças com FLP, não assegura a mesma integridade quando se analisa as competências cognitivas, ou seja, podem mascarar outros prejuízos relacionados à memória, atenção e desempenhos de leitura e escrita, entre outros (PRUDENCIATTI, 2015).

Na análise da atenção sustentada e da atenção alternada, como critério de inclusão nos grupos, o estudo demonstrou como esperado, diferença significativa com relação a maior prejuízo nos participantes do G1, evidenciando a fidedignidade do teste utilizado como critério de seleção dos grupos. Porém, foi observado níveis de atenção limítrofes nos outros grupos (G2 e G3), que podem estar relacionados no G2 com a presença da fissura labiopalatina, pois segundo Stevens et al., (2015) o transtorno de atenção e as fissuras labiopalatinas, sem a presença de outras anomalias associadas, estão entre os distúrbios mais comuns da infância, e no G3 com qualidade atencional das crianças.

Com relação à flexibilidade cognitiva e a velocidade de processamento os desempenhos demonstraram adequada flexibilidade mental na maioria dos participantes, observando-se resultados desfavoráveis (fraca flexibilidade mental) somente em 2% da amostra do G1, considerando que essas funções envolvem uma série de habilidades essa baixa performance apenas no G1 pode indicar alterações das competências atencionais neste grupo.

As habilidades de sustentação da atenção mostraram-se prejudicadas no G1, quando comparado aos G2 e G3, considerando tratar-se de um grupo seletivo com dificuldades atencionais. Estudos recentes tem destacado que um percentual de crianças com FLP apresentam desempenhos inferiores em provas cognitivas, dentre elas as atencionais, quando comparados a grupos-controle, sem a mesma condição (JACOB & TABAQUIM, 2014; GANNAM, TEIXEIRA & TABAQUIM, 2015).

Com relação à habilidade para aprendizado, apesar de quase a maioria dos participantes do G1 e G2 terem obtido resultados favoráveis, os resultados desses dois grupos foram inferiores aos observados no grupo comparativo, que demonstrou habilidade para aprendizado em 100% dos participantes, corroborando com estudos que dizem que crianças com FLP, devido às alterações estruturais que comprometem tanto a estética quanto a funcionalidade, poderiam também apresentar um certo grau de interferência no processo de comunicação levando a

prejuízos na interação social e na aprendizagem (MCARTHUR & BISHOP, 2004; TABAQUIM & JOAQUIM, 2013).

O Protocolo de atenção aos pais ou responsáveis demonstra diferença significativa na opinião dos pais do G1, que através de suas respostas demonstram concordar com as características do grupo em questão, quando comparados com o G2 e principalmente com o G3. A mesma coisa foi observada para a Escala de atenção para professores.

Com relação ao padrão socioeconômico, observa-se diferença significativa, o G1 e G2 apresentaram níveis socioeconômicos mais inferiores quando comparados ao G3, o que pode ser considerado um fator de risco, devido à falta de oportunidades para o desenvolvimento cognitivo, contudo os três grupos obtiveram a maior porcentagem dentro da mesma faixa socioeconômica.

5.4 FREQUÊNCIA DA VARIANTE DO GENE *DRD4*

A análise molecular, a partir do DNA genômico obtido de saliva, permitiu a genotipagem de 148 participantes, nos quais foram constatados 14 genótipos diferentes para as repetições esperadas no éxon 3 do gene *DRD4*, sem diferença significativa na comparação dessas frequências genotípicas entre os 3 grupos

Quando os resultados foram agrupados de acordo com a presença das possibilidades alélicas em cada grupo, observou-se que o alelo com 4R é o mais frequente nos três grupos avaliados, seguido pelo alelo com 7R. Os alelos com 5R, 6R e com 8R são os que apareceram com menor frequência nessa amostra, corroborando com o estudo de Ding et al., (2000), que observou frequências semelhantes de distribuição das possibilidades de repetições nessa VNTR do gene *DRD4* em uma amostra populacional mundial.

As frequências de 6R e 8R foram encontradas somente nos participantes do G1, assim como as 5R apareceram somente nos participantes do G1 e do G2 corroborando com os estudos que definem essa possibilidade alélica de número de repetições como casos raros, com baixas frequências (DING et al., 2002).

As frequências genotípicas encontradas no G3, o maior percentual de casos, envolvem a presença do alelo de 4R, em homozigose, ou em heterozigose, combinado a outras possibilidades alélicas de repetições. Esses achados corroboram outros estudos que encontraram essa frequência em uma população

mundial (65%), sem associá-los com algum tipo de alteração do desenvolvimento (DING, et al., 2002; STEVENS, 2015).

Comparando então a frequência alélica de 4R no gene *DRD4* entre os grupos, não foi constatada diferença significativa, devido a frequências semelhantes para essa possibilidade alélica em todos os grupos avaliados, assim como em outras populações estudadas (DING et al., 2002; STEVENS et al., 2015).

A comparação de 7R por grupos demonstraram diferença significativa com relação à presença, no G1, corroborando com estudos que associam as 7R do *DRD4*, em crianças com dificuldades atencionais (LA HOSTE et al., 1996; DING et al., 2002; KIELING et al., 2008; SZEKELY et al., 2010), e no G2, corroborando com estudos que tenham tido resultados controversos aos anteriores, relacionando somente a presença das 7R com grande incidência na população (SWANSON et al., 2001; Zene et al., 2007), em comparação com o G3, que demonstrou menor presença das 7R. Não há na literatura maiores esclarecimentos para o fato das 7R terem ocorrido nos grupos 1 e 2, contudo observa-se que a ausência das 7R é significativamente maior no grupo controle, sugerindo novas possibilidades de pesquisa que possam incorporar na amostra grupos de pessoas sem fissura labiopalatina com dificuldades atencionais.

5.5 CORRELAÇÃO DOS ASPECTOS COGNITIVOS E GENÉTICOS

As 7R no gene *DRD4* apresenta alta incidência população mundial, inclusive com a variável relacionada à dificuldade de atenção, o que justifica estudos nesta direção investigativa (DING et al., 2000).

Quando comparados os aspectos cognitivos com a presença ou a ausência das 7R do gene com relação ao nível intelectual, na população total, observa-se que a maioria não apresenta as 7R, não há estudos que relacionem a frequência e possibilidades alélicas no gene *DRD4* com o nível intelectual.

Na análise da atenção sustentada, atenção alternada, e da sustentação da atenção, os achados corroboram com estudos que relacionam a frequência das 7R com baixos níveis atencionais (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008; SZEKELY et al., 2010).

Com relação à flexibilidade cognitiva, a velocidade de processamento e a habilidade para aprendizado, foram encontrados um maior número de participantes

com desempenho satisfatório e ausência das 7R, apesar de terem sido evidenciados desempenhos satisfatórios com a presença das 7R, que pode estar relacionados com os altos índices de 7R do gene na população geral, já que a genética não é a única variável que estaria relacionada com as dificuldades atencionais (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008).

Com relação às respostas tanto ao Protocolo de atenção para Pais como a Escala de Atenção para Professores, à associação de uma maior população com atenção adequada com a ausência das 7R, corroborando com estudos que falam que crianças que apresentam comportamentos de desatenção tanto em ambientes sociais quanto em ambiente escolar estiveram na porcentagem de indivíduos com a frequência mais alta do alelo de 7R no gene *DRD4* (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008; SZEKELY et al., 2010).

5.5.1 Correlação dos aspectos cognitivos e genéticos por grupos G1, G2 e G3.

Comparando os aspectos cognitivos com a presença do alelo de 7R no gene *DRD4* por grupo, com relação ao nível intelectual, observa-se que a minoria dos participantes era do G3, entretanto não foram encontrados na literatura estudos que relacionem a frequência dessas variantes no gene *DRD4* com o nível intelectual.

Na análise da atenção sustentada e da atenção alternada, obtivemos mais participantes com a presença do alelo com 7R em G1, do que nos outros grupos, corroborando com estudos que relacionam a frequência das 7R com baixos níveis atencionais (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008; SZEKELY et al., 2010), assim como na sustentação da atenção, pois os participantes com a presença do alelo com 7R apresentaram desempenhos esperados, contudo sua minoria do G3.

Com relação à flexibilidade cognitiva, a velocidade de processamento e a habilidade para aprendizado, os participantes no geral apresentaram desempenhos satisfatórios nos três grupos, no entanto houve menor presença percentual do alelo 7R nos participantes do G3, esses desempenhos satisfatórios com a associação da presença das 7R, podem estar relacionados com os altos índices de 7R do gene na população geral (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008).

Com relação às respostas tanto ao Protocolo de atenção para Pais como a Escala de Atenção para Professores, à associação de uma maior população com atenção alterada com a presença das 7R, corroborando com estudos similares que

observaram frequência aumentada do alelo de 7R no gene *DRD4* em crianças que apresentam comportamentos de desatenção (DING et al., 2002; KIELING et al., 2008; SZEKELY et al., 2010).

Como limitação do estudo, na presente revisão da literatura, não se constatou evidências que pudessem esclarecer a questão da presença das 7R nos grupos com FLP, com e sem alteração da atenção, o que dificultou responder a hipótese inicial de que o gene estaria implicado em crianças com alteração da atenção, uma vez que também ocorreu naquela sem essa condição cognitiva, o que sugere a necessidade de novas pesquisas que possam incorporar na amostra grupos de crianças sem fissura labiopalatina, com dificuldades atencionais.

Estudos relacionando aspectos cognitivos e marcadores genéticos na população infantil com FLP são escassos na literatura, o que representa um fator limitante quanto à abrangência de achados e recursos para estabelecer comparações. Dessa forma o presente estudo registrou um número de referências publicadas nos últimos 5 anos, mas que sinalizaram a necessidade de uma maior ampliação de referências nacionais e internacionais.

Outro fator limitando do estudo foi relacionado ao número amostral por tipo de fissura, justificado pela maior incidência, verificada na condição transforame incisivo. Além disso, a questão temporal relacionado ao cronograma para o desenvolvimento do projeto, também pode ser considerado fator limitante, principalmente na fase de coleta e análise de dados. A necessidade de replicações na testagem laboratorial, com exigência de tempo e investimento restritos, foi um fator limitante da pesquisa, reconhecidamente próprio à maioria dos pesquisadores brasileiros.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos estabelecidos, os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- Na caracterização da amostra, o gênero masculino teve maior incidência, e o tipo predominante foi a fissura transforame incisivo, corroborando com a literatura.

- A atenção sustentada foi o tipo com maior prejuízo no grupo com fissura transforame incisivo. A atenção alternada teve escores mais rebaixados no grupo com fissura pré-forame incisivo. A atenção sustentada apresentou maiores prejuízos relacionados à fissura pré-forame incisivo. A flexibilidade cognitiva, a velocidade de processamento e a habilidade para aprender com a tarefa, mostraram-se preservados para todos os grupos fissurados, sugerindo o domínio de estratégias mentais eficientes para a resolução de problemas cognitivos.

- A flexibilidade cognitiva, a velocidade de processamento e a habilidade para aprender com a tarefa, teve escores menores no G1, quando comparado às pontuações e classificações dos grupos comparativos, porém, sem apresentar significância estatística. Prejuízos maiores também foram observados no tipo de atenção sustentada relacionado ao G1 ($p < 0,0035$), com desempenhos inferiores quando comparado aos outros grupos.

- As repostas ao Protocolo de atenção, sob perspectiva de pais e professores, apresentaram concordância de alteração de atenção no G1 do que nos outros grupos. Nos G1 e G2 os níveis socioeconômicos foram inferiores quando comparados ao G3, porém, com os três grupos dentro da mesma faixa socioeconômica.

- Foram obtidos 14 genótipos diferentes através da análise molecular, a partir do DNA genômico; alelos com 4R foram o que mais apareceram na população, seguido pelos alelos com 7R. Frequências relacionadas às 6R e a 8R foram encontradas somente nos participantes do G1. As frequências genotípicas obtidas no G3 foram, em sua maioria com 4R. Houve maior incidência da presença de 7R, no G1 e no G2, comparados com o G3, constatando-se significância na ausência das 7R no grupo comparativo.

- Considerando a extensão do número de classificação dos instrumentos

empregados no presente estudo, considerou-se de forma descritiva, os achados cognitivos com a presença das 7R do gene por grupo. Com relação ao nível intelectual, constatou-se no G3, menor presença das 7R. Na análise da atenção sustentada e da atenção alternada, verificou-se no G1, mais participantes com a presença das 7R, do que nos outros grupos. Com relação à flexibilidade cognitiva, a velocidade de processamento e a habilidade para aprender com a tarefa, houve menor presença das 7R no G3. Com relação às respostas, tanto do Protocolo de atenção para Pais como da Escala de Atenção para Professores, na classificação alterada da atenção, houve maior correlação com a presença das 7R, no G1.

- O estudo permitiu concluir que os processos atencionais de crianças com fissura labiopalatina foram mais prejudicados, quando comparados aos de crianças sem a mesma condição. As 7R, que aparecem em estudos anteriores da área, relacionado à crianças desatentas, também ocorreram no presente estudo, com significância nos G1 e G2, comparado ao G3 que teve ausência maior das 7R. A frequência da variante polimórfica no gene *DRD4*, apesar de ter sido identificada, não pode ser associada a alterações atencionais, já que não é a única variável a determinar essas alterações. Desta forma, não foi possível afirmar fatores determinantes da atenção, se ligado ao gene ou a condição da fissura.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Adamson CL, Anderson VA, Nopoulos P, Seal ML, Da Costa AC. Regional Brain Morphometric Characteristics of Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *DevNeurosci*. 2014.
- Altmann EBC. Fissura labiopalatina. São Paulo: Ed. Pró-fono; 1997
- Al Omari F, Al-Omari IK. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41(6):609-12.
- Alves GMAN, Neme CMB, Cardia MF. Avaliação neuropsicológica de crianças com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) revisão da literatura. *Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação*. 2015; 9(4):760-9.
- American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM 5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Aquino, S. N. et al., Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 77, n. 1, p. 19–23, fev. 2011.
- Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European child & adolescent psychiatry*. 2010; 19(3):237-7.
- Benczik E, Bellini P. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização diagnóstica e terapêutica. 2 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
- Brandão ML. Psicofisiologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
- Brown TE. Transtorno de Déficit de Atenção: a mente desfocada em crianças e adultos. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrão VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, Lucia MCS. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*. 2014; 8(1):26-31
- Coelho S, Albuquerque PC & Simões MR. Distúrbio específico de linguagem: caracterização neuropsicológica. *Paidéia*. 2013; 23(54): 31-41.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transport gene. *Am J Hum Genet*. 1995; 56(4):993-8.
- Collett BR, Speltz ML. Social-emotional development of infants and young children with orofacial clefts. *Infants and Young Children*. 2006; 19(4):262–91

- Conrad AL, Richman L, Nopoulos P, Dailey S. Neuropsychological functioning in children with non-syndromic cleft of the lip and/or palate. *Child Neuropsychol.* 2009; 15(5):471-84.
- Couto TS, Melo-Junior MR, Gomes CRA. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. *Ciências & Cognição.* 2010; 15(1):241-51
- Cosenza R M, Fuentes D & Malloy-Diniz L. A evolução das ideias sobre a relação entre cérebro, comportamento e cognição. In: D. Fuentes; L. Malloy-Diniz; C. P. Camargo & R. M. Cosenza. *Neuropsicologia: teoria e prática.* Porto Alegre: Artmed.2008; 15-19.
- Cymrot M, Sales FCD, Teixeira FAAA, Teixeira Junior FAAA, Teixeira GSB, Cunha Filho JF, et al. Prevalência dos tipos de fissura em pacientes com fissuras labiopalatinas atendidos em um Hospital Pediátrico do Nordeste brasileiro. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2010;25(4):648-51.
- Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson J, Zhang YP, Moyzis RK. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *PNAS.* 2002;99(1):309-14.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat. Rev. Genet.* 2011;12:167-78.
- DSM-5 – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. [American Psychiatric Association]. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Engelhardt E, Rozenthal M, Laks J. Neuropsicologia VII - Atenção. Aspectos neuropsicológicos. *Rev Bras Neurol.* 1996;32(3):101-6.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry.* 2005;57(11):1313-23.
- Feragen KB, Stock NM, Kvaalem IL. Risk and protective factors at age 16: psychological adjustment in children with a cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(5):555-73.
- Ferro MR. Funções atencionais da criança com fissura labiopalatina. [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.
- Freitas JAS, Garib DG, Oliveira TM, Lauris RCMC, Almeida ALPF, Neves LT, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies - USP (HRAC-USP) - Part 2: Pediatric Dentistry and Orthodontics. *J Appl Oral Sci [Internet].* 2012; 20(2):268-81.
- Gannam LM, Teixeira MF, Tabaquim MLM. Função atencional e flexibilidade cognitiva em escolares com fissura labiopalatina. *Psic. da Ed.* 2015; 40:87-101.

- Garib DG, et al. Etiologia das más oclusões: perspectiva clínica (parte III)- Fissuras labiopalatinas. Rev Clin Ortod Dental Press. 2011; 09(4): 30-6.
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Neurociência Cognitiva: a biologia da mente. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Genro JP, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. The Brazilian contribution to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder molecular genetics in children and adolescents. Genetics and Molecular Biology. 2012; 35(4):932-8.
- Giacheti CM, Richieri-Costa A, Ruiz DMCF. Fonoaudiologia em Genética Clínica. In: Lagrotta MGM, César CPHA. (organizador). A Fonoaudiologia nas Instituições. Lovise. 1997.
- Goldsberry G, O'Leary D, Hichwa R, Nopoulos P. Functional abnormalities in the neural circuitry of reading in men with nonsyndromic clefts of the lip or palate. The Cleft palate-craniofacial journal. 2006;4(6):683-90.
- Gonçalves LA, MELO SR. A base biológica da atenção. Arq. Ciênc. Saúde Unipar. 2009; 3(1): 67-71.
- Graciano, M.I.G. Estudo socioeconômico: um instrumental técnico-operativo. São Paulo: Veras; 2013.
- Grunwell P, Sell DA. Fala e fenda palatina-anomalias velofaríngeas. In: Grunwell P, Sell DA, Watson RE. Tratamento de fissura labial e fenda palatina. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2005; 68-86.
- Jacob MF, Tabaquim MLM. Atenção e Linguagem em crianças com fissura labiopalatinas. Saúde e Desenvolvimento Humano. 2014;2(1):15-27.
- Jocelyn LJ, Penko MA, Rohde HL. Cognition, communication, and hearing in young children with cleft lip and palate in control children: A longitudinal study. Pediatrics. 1997;529-34.
- Joaquim RM & Tabaquim MLM. *Executive neuropsychological aspects of individuals with cleft lip palate*. Iberian Journal of Clinical and Forensic Neuroscience. 2014; 2(1).
- Kaiser R, Konneker M, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Roots I, Brockmoller, J. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. Molecular psychiatry. 2000; 5(4):418-24.
- Kieling C, Genro JP, Hutz MH and Rohde LA. The -1021 C/T DBH polymorphism is associated with neuropsychological performance among children and adolescents with ADHD. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147:485-90.
- Kingsley, RE. Manual de Neurociência. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan. 2001.
- Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 ed. Saunders: An Imprint of Elsevier. 2011.

- Kuehn DP, Moller KT. Speech and language issues in the cleft palate population: the state of the art. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37:348-55.
- La Hoste GJ, Swanson J M, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*. 1996;1: 21–4.
- Lemos ICC, Feniman MR. Sustained Auditory Attention Ability Test (SAAAT) in seven-year-old children with cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(2):199-205
- Li L, Bao Y, He S, Wang G, Guan Y, Ma D, et al. The Association Between Genetic Variants in the Dopaminergic System and Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):3074.
- Lima RF, Tabaquim MLM, Ciasca SM. Sistema atencional e funções executivas na infância. In: TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Ciasca SM, Rodrigues, SD & Salgado CA. Rio de Janeiro: Revinter. 2010.
- Lizhuo L, Yijun B, Songbai H, Gang W, Yanlei G, Dexuan M, Pengfei W, Xiaolong H, Shanwei T, Dewei Z, Qiwen L, Yunjie W & Jingyun Y. The Association Between Genetic Variants in the Dopaminergic System and Posttraumatic Stress Disorder. *Medicine*. 2016; 95(11):30-74.
- Luria, AR Higher Cortical Functions in Main. Basic Books: Moscow. 1962.
- Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo (SP): EDUSP; 1981.
- Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed. 2010.
- Martelli DRB, et al. Avaliação da idade materna, paterna, ordem de paridade e intervalo interpartal para fissura labiopalatina. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(1):107-12.
- Martins J. Orientações aos pais de portadores de fissura lábio palatal um olhar clínico [monografia]. Itajaí: CEFAC, 2001.
- Mcarthur GM, Bishop DVM. Frequency discrimination deficits in people with specific language impairment: reabilitay, validity, and linguistics correlates. *J Speech Lang Hear Rev*. 2004;47:527-41.
- Mccoy T, et al. Memory processes in learning disability subtypes of children born praterm. *Child Neuropsychol*. 2013;19(2):173-89.
- Mildinhall S. Speech and language in the patient with cleft palate. *Front Oral Biol*. 2012;16:137-46.
- Miguel FK. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. 2005.

- Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MM, Serrao VT, Lucia MC, Scaff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(12):962-5.
- Modolin MLA & Cerqueira EMM. *Etiopagenia* In: Altmann, EBC (coord.). Fissura labiopalatina. São Paulo: Pró-fono. 2000; 3(1): 44-47.
- Moore KL, Persaud TN, Torchia MG. *Embriologia básica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Niquerito AV. *Remediação neuropsicológica das funções atencionais em crianças com fissura labiopalatina [dissertação]*. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2013.
- Nopoulos P, Berg S, Canady J, Richman L, Demark DV, Andreasen NC. Structural brain abnormalities in adult males with clefts of the lip and/or palate. *Genetics in Medicine*. 2002;4:1–9.
- Nopoulos P, Canady J, Magnotta V, Langbehn D, Richman L. Abnormal Brain Structure in Children with Isolated Clefts of the Lip and/or Palate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(8):753-8.
- Nopoulos P, Boes AD, Jabines A, Conrad AL, Canady J, Richman L, Dawson JD. Hyperactivity, impulsivity, and inattention in boys with cleft lip and palate: relationship to ventromedial prefrontal cortex morphology. *J Neurodev Disord*. 2010; 2: 235–42.
- Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathway Test. *Psychological Service Center Bulletin*. 1938;168:111–117.
- Pazinato LV, Bonow MP, Moraes RFP, Liebl S, Suetugo R, Pereira, PPA, Freitas RS, Maluf EMCP. Qualidade de vida de crianças e adolescentes portadoras de fissura labiopalatal na visão dos cuidadores. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac*. 2011;14(4):194-7.
- Pegoraro-krook MI, Dutka-souza JC, Magalhães LCT, Feniman MR. *Intervenção fonoaudiológica na fissura palatina. Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Rocca; 2004.
- Pernambuco RA. *Hipodontia do incisivo lateral mesial da fissura de lábio e palato unilateral e avaliação neuropsicológica das funções executivas. [tese de doutorado]*. Universidade de São Paulo. 2014.
- Prudenciatti S. *Pré-competências para aprendizagem de leitura e escrita de crianças com fissura labiopalatina. [dissertação]*. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.
- Prudenciatti S, Hage SRV, Tabaquim MLM. Desempenho cognitivo-linguístico de crianças com fissura labiopalatina em fase de aquisição da leitura e escrita. *Rev CEFAC*. 2017; 19(1):20-6.
- Raven JC. *Teste das Matrizes Progressivas- Escala Especial*. Rio de Janeiro: CEPA, 1979.

- Rohde, L.A.; Barbosa, G.; Tramontina, S, Polanczyk, G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: Atualização diagnóstica e terapêutica. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004;22(2):7- 11.
- Rohde LA, Verin RE, Polanczyk GV. Epidemiology of ADHD. *Cutting Edge Psychiatry in Practice.* 2012; 2: 6-9.
- Roman T, Rohd LA, Hutz MH. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade . *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24(4):196-201
- Scherer NJ, Oravkinova Z, Mcbee MT. Longitudinal comparison of early speech and language milestones in children with cleft palate: a comparison of US and Slovak children. *Clin linguistic Phon.* 2013;27(6):404-18.
- Smith SB, Gill CA, Lunt DK, Brooks MA. Regulation of fat and fatty acid composition in beef cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences.* 2009;22(9):1225-33.
- Souza Freitas JA. et al. Pesquisa epidemiológica sobre lesões labiopalatinas e tratamento dessas anomalias congênitas. *Ciência Cultural.* 1977;29(1):141
- Stephan AD. O desenvolvimento psicossocial e educacional de indivíduos com anomalias faciais. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.* 2003;13(2):53-8.
- Stevens EE, Wallace M, Conley YP, Marazita ML. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms, Nonsyndromic Orofacial Cleft Children, and Dopamine Polymorphisms: A Pilot Study *Biol Res Nurs.* 2015;17(3):257–62.
- Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, Posner M, Kennedy J, Barr C, Moyzis R, Schuck S, Flodman P, Spence MA. *Clin. Neurosci. Res.* 2001;1:207–16.
- Szekely A, Balota DA, Duchek JM, Nemoda Z, Vereczkei A, Sasvari-Szekely M. Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes, Brain and Behavior.* 2010; 1-7.
- Tabaquir MLM, Nardi CG. Neuropsychological assessment in children with cleft lip and palate. In: *Anais of I International Meeting on Craniofacial Anomalies: Clinical Phenotype. Genes Related and New Perspectives.* 2011.
- Tabaquir MLM, Joaquim RM. Avaliação neuropsicológica de crianças com fissura labiopalatina. *Arch Health Invest.* 2013;2(5):59-67.
- Tabaquir MLM. et al. Visual-constructive dyspraxia of children with cleft lip and palate. *Int J Humanit Soc Sci.* 2014;4(7):76-80.
- Tabaquir MLM. Avaliação Neuropsicológica e análise de funções corticais superiores de crianças com fissura labiopalatina. [Tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2016.
- Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human molecular genetics.* 2005;14(2):275-82.

- Testa K. et al. Avaliação de resultados e complicações da cirurgia de colocação de tubos de ventilação em pacientes com otite média serosa. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2010;14(1):671-76
- Van Tol RW, Van Der Sommen AT, Boff MI, Van Bezooijen J, Sabelis MW, Smits PH. Plants protect their roots by alerting the enemies of grubs. *Ecology Letters*. 2011;4(4):292-94.
- Waldman ID, Gizer IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical psychology review*. 2006;26(4):396-432.
- Waltrick-Zambuzzi MR, Vieira TCS, Romanos HF, Macedo EE, Granjeiro JM, Kuchler EC. Avaliação do rendimento, pureza e integridade do DNA genômico em diferentes protocolos de coleta de células bucais. *Int J Dent*. 2012;11(1):12-8.
- Wilkie AO, Morriss-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001;2(6):458-6
- Wyszynski DF. *Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment*. Oxford University Press. New York: 2002.
- Zambonato TCF, Feniman MR, Blasca WQ, Lauris JRP, Maximino LP. Perfil de usuários de AASI com fissura labiopalatina. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(6):888-92.
- Zeni CP, Guimarães AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, Rohde LA. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144:391-94.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – HRAC

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o(a) Sr.(a) _____, R.G.: _____,

responsável pelo(a) menor _____, estou ciente de que o(a) menor mencionado(a) está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “*Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina*”, que será desenvolvida pela aluna Shaday Prudenciatti (CRP nº 06/103141), do curso de pós-graduação em Ciências da Reabilitação do HRAC/USP, sob a orientação da Profª Drª Maria de Lourdes Merighi Tabaquim (CRP nº 06/11976).

O estudo tem por objetivo investigar os níveis de atenção de crianças com fissura labiopalatina relacionados às diferentes condições genéticas e com isso possibilitar maior compreensão dos problemas de atenção do aluno em fase do ensino fundamental.

Foi me informado que serão feitas perguntas à meu filho e proporão atividades com papel e lápis, sem riscos à sua integridade, porém, a exposição de informações pessoais e alguma dificuldade no desempenho das atividades poderão causar constrangimentos. O trabalho intelectual poderá ocasionar cansaço físico, e se necessário, será dado um tempo de descanso entre as atividades. Será coletado 5 ml da saliva do meu filho, equivalente à uma colher de chá, que ele depositará (cuspirá) em um recipiente próprio, dado pela pesquisadora. Foi me orientado que antes da coleta, minha criança deverá ficar meia hora sem comer nenhum alimento, sem beber nada ou mesmo escovar os dentes. O material biológico coletado no estudo mencionado serão utilizados somente para as finalidades descritas no protocolo. Após ter sido analisado os dados o material biológico será destruído e descartado.

As atividades, testagem e coleta de saliva, ocorrerão em um único momento de aproximadamente 30 minutos, nos intervalos das consultas de rotina no hospital, em uma sala do departamento de psicologia, respeitando a disposição, fadiga, interesse e disponibilidade da criança.

Todas as informações dadas serão sigilosas e meu nome e/ou do(a) meu filho(a) não serão identificadas em nenhuma fase/etapa desta pesquisa. Caso os dados obtidos neste estudo venham a ser utilizados para publicação científica ou atividades didáticas, não serão mencionados nomes que possam vir a identificá-los.

Rubricas:

Participante da pesquisa e/ou responsável legal: _____

A pesquisadora se compromete a me informar os resultados da avaliação. Após o término da pesquisa, o material coletado será mantido sob a guarda da psicóloga pesquisadora e orientadora do presente estudo, no LabNeuro/HRAC-USP, com fins específicos de publicação científica, evidentemente resguardando a nossa identidade.

Caso sejam observados prejuízos na avaliação, serei devidamente orientado para os serviços especializados na comunidade.

Ficou esclarecido que a participação da minha criança nesta pesquisa não envolve custos sobre possíveis ressarcimentos de condução, hospedagem e/ou alimentação, uma vez que está prevista a coleta em dias e horários que já fazem parte da rotina hospitalar do meu filho. Não me será cobrado nada em qualquer fase do estudo, como também não haverá compensação financeira ou qualquer tipo de pagamento relacionado à minha participação. No entanto, caso ocorra eventuais danos, comprovadamente decorrentes da participação do menor na pesquisa, terei o direito à indenização, segundo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Ficou claro que eu e minha criança poderemos a qualquer momento retirar nosso consentimento livre e esclarecido e deixar de participar da pesquisa, ciente que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força do sigilo profissional, sem que isso nos cause penalização, constrangimento ou interfira nas atividades realizadas na instituição hospitalar.

Após a realização da leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pela pesquisadora em seus mínimos detalhes, estou ciente dos serviços e procedimentos os quais minha criança será submetida. Não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firmo o meu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, concordando na participação da pesquisa.

Ficarei com uma via deste Termo, que deverá ser rubricado e assinado em cada página e toda a dúvida que eu tiver a respeito desta pesquisa, poderei perguntar diretamente à Shaday Prudenciatti, no endereço Rua Silvio Marchioni, 3-20, Vila Universitária, Bauru-SP, CEP: 17012-900 ou pelo telefone (14) 3235-8065.

Dúvidas a respeito da ética desta pesquisa poderão ser tiradas diretamente no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP à Rua Silvio Marchione, 3-20, Bauru/SP. Telefone (14) 3235-8421. Horário de atendimento das 8:00h às 18hs, de 2ª a 6ª feiras.

Consentimento Livre e Esclarecido:

“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”.

Estou de acordo com a participação de minha criança no estudo descrito acima. Fui devidamente esclarecido(a) quanto aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos aos quais ela será submetida, os riscos, os benefícios, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes dos possíveis riscos que

Rubricas:

Participante da pesquisa e/ou responsável legal: _____

possam advir dessa participação. Foram-me garantidos esclarecimentos que eu venha a solicitar durante o curso da pesquisa e o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que a desistência implique em qualquer prejuízo a sua pessoa ou à minha família. A participação na pesquisa não inclui gastos pessoais, logo, não serei ressarcido, uma vez que as avaliações só ocorrerão no momento em que virei ao Hospital para atendimentos já agendados previsto na rotina de atendimento e, caso ela sofra algum dano, será indenizada. Autorizo, assim, a publicação dos dados desta pesquisa sendo-me garantido o anonimato e o sigilo dos dados referentes à identificação.

Desejo ser informado sobre os resultados das avaliações a que meu filho será submetido, bem como, ser esclarecido sobre seus significados (os resultados serão comunicados durante os retornos ambulatoriais de rotina).

1. SIM () 2. NÃO ()

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do participante

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo menor

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

Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no item IV.3 da resolução do CNS/MS nº 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura da responsável pelo estudo

Nome da Pesquisadora Responsável: Shaday Prudenciatti - E-mail: shaday.prudenciatti@usp.br

Endereço Institucional: Rua Sílvio Marchione, 3-20 - Cidade: Bauru, SP. CEP: 17012-900

APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO- HRAC

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”*. As crianças que irão participar dessa pesquisa tem entre 7 e 10 anos e foram escolhidas ao acaso. Seus pais permitiram que você participasse, mas a decisão em querer participar é sua. Você não precisa participar se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no HRAC-USP e você só precisará fazer algumas atividades parecidas com as que você faz na sua escola, usando lápis e papel. Serão feitas perguntas e atividades com desenho. Caso você sinta cansaço, pode me falar e daremos um tempinho de descanso. Com esta pesquisa vamos compreender melhor as condições para a sua aprendizagem, como também de outras crianças.

Para essa participação, vou precisar de um pouquinho da sua saliva, pois ela será enviada ao laboratório para ser estudada. Então, você deverá cuspir num tubinho que vou lhe dar. Mas antes disso, você deverá ficar meia hora sem comer nenhum alimento, sem beber nada ou mesmo escovar os dentes.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Ao final, comunicarei a você e aos seus pais como você se saiu. Se você tiver alguma dúvida, pode me perguntar.

Caso depois surja alguma outra dúvida, você poderá entrar em contato comigo:

Pesquisadora Responsável: Shaday Prudenciatti

E-mail: shaday.prudenciatti@usp.br

Acompanhei a explicação que foi feita à minha criança sobre a pesquisa *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”* e o (a) mesmo (a) concordou em participar.

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Assinatura da criança: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE C

CARTA A ESCOLA

Prezada Senhora, sou psicóloga e aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

Estou desenvolvendo um estudo sobre a dificuldade de atenção e possíveis identificadores genéticos, em crianças de 07 a 10 anos de idade, que frequentam o ensino fundamental do 2º ao 5º ano.

O título do projeto é *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”*, sob a orientação da Profª Drª Maria de Lourdes Merighi Tabakim, docente da FOB/USP e da Pós-graduação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP de Bauru.

O objetivo do estudo é investigar o nível de atenção de crianças com e sem fissura labiopalatina e relacionar à condições genéticas específicas. Espera-se que este estudo contribua para maior compreensão dos problemas que afetam a atenção da criança, função cognitiva fundamental para o desempenho escolar.

Para tanto, estamos convidando a presente escola para colaborar nesta pesquisa, possibilitando a minha permanência nas dependências, como também o convite aos alunos e o encaminhamento da carta-convite aos pais ou responsáveis, visando a solicitação de autorização para a participação do(a) filho(a).

Após a finalização do estudo, me coloco à disposição para a apresentação dos resultados, assim como, a orientação e/ou encaminhamento devido, daquelas crianças que necessitarem de intervenção.

Agradeço a atenção que me for dispensada e me coloco à disposição para demais informações que se fizerem necessárias.

Atenciosamente,

Shaday Prudenciatti - Psicóloga CRP 06/103141 - Pós-graduação em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais-HRAC/SP.

Data: ____/____/____

APÊNDICE D

CARTA-CONVITE AOS PAIS

Senhores pais, sou psicóloga e aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

Estou desenvolvendo um estudo sobre os níveis de atenção de crianças de 7 a 10 anos que frequentam o ensino fundamental. Pretendo relacionar os resultados com identificadores genéticos, para maior compreensão dos aspectos orgânicos envolvidos no comportamento da atenção, fundamental para a aprendizagem e o bom desempenho escolar. As crianças sem alterações no desenvolvimento, como seu filho, poderão contribuir como referência de desempenho para o estudo das dificuldades que algumas crianças apresentam.

O título do projeto é *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”*, sob a orientação da Prof^a Dr^a Maria de Lourdes Merighi Tabaquim, docente da FOB/USP e da Pós-graduação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP-Bauru.

Desta forma, venho solicitar sua autorização para a participação de seu filho, que consistirá na realização de atividades como um questionário com perguntas, uso de papel e lápis, no período de aula da criança, em momento indicado pelo professor, que não interfira na aula, durante um único encontro de 30 minutos.

Concordando, peço que ASSINE O TERMO DE CONSENTIMENTO que encontra-se anexo, e o retorne à escola, que me será encaminhado.

Agradeço a consideração e a atenção que me for dispensada.

Atenciosamente,

Shaday Prudenciatti

Psicóloga CRP 06/103141

Pós-graduação em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais-HRAC/SP.

APÊNDICE E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ESCOLA

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o(a) Sr.(a) _____, R.G.: _____,

responsável pelo(a) menor _____, estou ciente de que o(a) menor mencionado(a) está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “*Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina*”, que será desenvolvida pela aluna Shaday Prudenciatti (CRP nº 06/103141), do curso de pós-graduação em Ciências da Reabilitação do HRAC/USP, sob a orientação da Profª Drª Maria de Lourdes Merighi Tabaquim (CRP nº 06/11976).

O estudo tem por objetivo investigar os níveis de atenção de crianças com e sem fissura labiopalatina relacionados às diferentes condições genéticas e com isso possibilitar maior compreensão dos problemas de atenção do aluno em fase do ensino fundamental.

Foi-me informado que serão feitas perguntas à meu filho e proporão atividades com papel e lápis, sem riscos à sua integridade, porém, a exposição de informações pessoais e alguma dificuldade no desempenho das atividades poderão causar constrangimentos. O trabalho intelectual poderá ocasionar cansaço físico, e se necessário, será dado um tempo de descanso entre as atividades. Será coletado 5 ml da saliva do meu filho, equivalente à uma colher de chá, que ele depositará (cuspirá) em um recipiente próprio, dado pela pesquisadora. As atividades, testagem e coleta de saliva, ocorrerão em um único momento de aproximadamente 30 minutos, nos horários e locais indicados pela escola, respeitando a disposição, fadiga, interesse e disponibilidade da criança. Foi-me orientado que antes da coleta, minha criança deverá ficar meia hora sem comer nenhum alimento, sem beber nada ou mesmo escovar os dentes. O material biológico coletado no estudo mencionado serão utilizados somente para as finalidades descritas no protocolo. Após ter sido analisado os dados o material biológico será destruído e descartado.

Todas as informações dadas serão sigilosas e meu nome e/ou do(a) meu filho(a) não serão identificadas em nenhuma fase/etapa desta pesquisa. Caso os dados obtidos neste estudo venham a ser utilizados para publicação científica ou atividades didáticas, não serão mencionados nomes que possam vir a identificá-los.

A pesquisadora se compromete a me informar os resultados da avaliação. Após o término da pesquisa, o material coletado será mantido sob a guarda da psicóloga

Rubricas:

Participante da pesquisa e/ou responsável legal:

pesquisadora e orientadora do presente estudo, no LabNeuro/HRAC-USP, com fins específicos de publicação científica, evidentemente resguardando a nossa identidade. Caso sejam observados prejuízos na avaliação, serei devidamente orientado para os serviços especializados na comunidade.

Ficou esclarecido que a participação da minha criança nesta pesquisa não envolve custos sobre possíveis ressarcimentos de condução, hospedagem e/ou alimentação, uma vez que está prevista a coleta em dias e horários que já fazem parte da rotina escolar do meu filho(a). Não me será cobrado nada em qualquer fase do estudo, como também não haverá compensação financeira ou qualquer tipo de pagamento relacionado à minha participação. No entanto, caso ocorra eventuais danos, comprovadamente decorrentes da participação do menor na pesquisa, terei o direito à indenização, segundo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Ficou claro que eu e minha criança poderemos a qualquer momento retirar nosso consentimento livre e esclarecido e deixar de participar da pesquisa, ciente que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força do sigilo profissional, sem que isso nos cause penalização, constrangimento ou interfira nas atividades realizadas na instituição escolar.

Após a realização da leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pela pesquisadora em seus mínimos detalhes, estou ciente dos serviços e procedimentos os quais minha criança será submetida. Não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firmo o meu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, concordando na participação da pesquisa.

Ficarei com uma via deste Termo, que deverá ser rubricado e assinado em cada página e toda a dúvida que eu tiver a respeito desta pesquisa, poderei perguntar diretamente à Shaday Prudenciatti, no endereço Rua Silvio Marchioni, 3-20, Vila Universitária, Bauru-SP, CEP: 17012-900 ou pelo telefone (14) 3235-8065.

Dúvidas a respeito da ética desta pesquisa poderão ser tiradas diretamente no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP à Rua Silvio Marchione, 3-20, Bauru/SP. Telefone (14) 3235-8421. Horário de atendimento das 8:00h às 18hs, de 2ª a 6ª feiras.

Consentimento Livre e Esclarecido:

“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”.

Estou de acordo com a participação de minha criança no estudo descrito acima. Fui devidamente esclarecido(a) quanto aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos aos quais ela será submetida, os riscos, os benefícios, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes dos possíveis riscos que possam advir dessa participação. Foram-me garantidos esclarecimentos que eu venha a solicitar durante o curso da pesquisa e o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que a desistência implique em qualquer prejuízo a sua

Rubricas:

Participante da pesquisa e/ou responsável legal: _____

pessoa ou à minha família. A participação na pesquisa não inclui gastos pessoais, logo, não serei ressarcido, uma vez que as avaliações só ocorrerão no momento em que virei ao Hospital para atendimentos já agendados previsto na rotina de atendimento e, caso ela sofra algum dano, será indenizada. Autorizo, assim, a publicação dos dados desta pesquisa sendo-me garantido o anonimato e o sigilo dos dados referentes à identificação.

Desejo ser informado sobre os resultados das avaliações a que meu filho(a) será submetido, bem como, ser esclarecido sobre seus significados (os resultados serão comunicados durante os retornos ambulatoriais de rotina):

1. SIM () 2. NÃO ()

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do participante

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo menor

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

Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no item IV.3 da resolução do CNS/MS nº 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura da responsável pelo estudo

Nome da Pesquisadora Responsável: Shaday Prudenciatti - E-mail: shaday.prudenciatti@usp.br

Endereço Institucional: Rua Sílvio Marchione, 3-20 - Cidade: Bauru, SP. CEP: 17012-900

APÊNDICE F

TERMO DE ASSENTIMENTO- ESCOLA

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”*. As crianças que irão participar dessa pesquisa tem entre 7 e 10 anos e foram escolhidas ao acaso. Seus pais permitiram que você participasse, mas a decisão em querer participar é sua. Você não precisa participar se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será realizada durante o período que você estiver na escola. Você só precisará fazer algumas atividades parecidas com as que você faz aqui na escola, usando lápis e papel. Serão feitas perguntas e atividades com desenho. Caso você sinta cansaço, pode me falar e daremos um tempinho de descanso. Com esta pesquisa vamos compreender melhor as condições para a sua aprendizagem, como também de outras crianças.

Para essa participação, vou precisar de um pouquinho da sua saliva, pois ela será enviada ao laboratório para ser estudada. Então, você deverá cuspir num tubinho que vou lhe dar. Mas antes disso, você deverá ficar meia hora sem comer nenhum alimento, sem beber nada ou mesmo escovar os dentes.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Ao final, comunicarei a você e aos seus pais como você se saiu. Se você tiver alguma dúvida, pode me perguntar.

Caso depois surja alguma outra dúvida, você poderá entrar em contato comigo:

Pesquisadora Responsável: Shaday Prudenciatti

E-mail: shaday.prudenciatti@usp.br

Acompanhei a explicação que foi feita à minha criança sobre a pesquisa *“Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina”* e o (a) mesmo (a) concordou em participar.

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Assinatura da criança: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE G

Protocolo de Triagem de Dificuldades Atencionais para Pais

Aluno _____

Idade _____ Ano escolar _____

Responsável: _____

Parentesco: _____

*Para cada item, escolha **apenas a** coluna, que melhor descreve a criança, (MARQUE UM X):*

DT: Discordo Totalmente – DP: Discordo Parcialmente;

CT: Concordo Totalmente- CP: Concordo Parcialmente

Questões	DT	DP	CT	CP
1. Não Consegue prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos da escola.				
2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele.				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas e obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.				
6. Evita, não gosta ou não se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (ex. brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos.				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia.				

Soma dos itens 1-9:

DT = DC = CT = CP =

APÊNDICE H

Escala de Transtorno de Déficit de Atenção para Professores

Nome da professora: _____

Nome da criança: _____

Idade: _____ Série: _____

Assinale a observação que mais se adequa a esta criança:

() É agitada () Apresenta dificuldades de atenção/concentração () Apresenta dificuldades em Aprender () Apresenta todas as queixas anteriores () Não apresenta nenhuma das queixas anteriores

Para cada item, escolha **apenas a** coluna, que melhor descreve a criança, (**MARQUE UM X**):

DT: Discordo Totalmente – **DP:** Discordo Parcialmente; **CT:** Concordo Totalmente- **CP:** Concordo Parcialmente

Questões	DT	DP	CT	CP
1. É organizado com suas lições de classe				
2. Dá respostas claras e coerentes ao professor				
3. Segue o ritmo da classe				
4. É atento nas lições do caderno				
5. É responsável com o seu material de escola				
6. Sabe trabalhar independentemente				
7. É metódico nas atividades (detalhista)				
8. Fica atento durante as explicações do professor				
9. É atento com as lições de caderno				
10. Consegue prestar atenção à uma coisa durante muito tempo				
11. Perde e esquece objetos (livros, lápis, borracha, etc.)				
12. Distrai-se facilmente por barulhos em sala de aula				
13. Nunca termina o que começa				
14. Passa de uma atividade incompleta para outra				
15. Tem dificuldade para concentrar-se				
16. Esquece muito rápido o que acabou de ser dito				

Soma dos itens 1-16: DT = DC = CT = CP =

ANEXOS

ANEXO A – Ofício de Aprovação do Comitê de Ética

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FUNÇÃO COGNITIVA ATENCIONAL E MARCADOR GENÉTICO DE SUSCETIBILIDADE EM CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA

Pesquisador: Shaday Prudenciatli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66803617.4.3001.5417

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.223.082

Apresentação do Projeto:

Trata-se da terceira apresentação do projeto de pesquisa "FUNÇÃO COGNITIVA ATENCIONAL E MARCADOR GENÉTICO DE SUSCETIBILIDADE EM CRIANÇAS COM FISSURA LABIOPALATINA", de autoria de Shaday Prudenciatli, com orientação da Profa Dra Maria de Lourdes Tabaquim e co-orientação da Profa Dra Lucimara Teixeira Neves. O projeto estava sob pendência devido a inadequações na metodologia, incluindo o TCLE e TALE.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar os processos neuropsicológicos de crianças com diferentes tipos de fissura labiopalatina, relacionados à frequência do receptor de dopamina (DRD4), com possível contribuição na função atencional.

Caracterizar o perfil das habilidades neuropsicológicas da atenção seletiva e sustentada, alternada, da flexibilidade mental e da suscetibilidade à interferência nos processos cognitivos. Comparar as competências atencionais nos tipos de fissura pré, pós e transforame. Investigar a frequência de variantes no gene DRD4, com possível associação à função atencional. Correlacionar as funções neuropsicológicas atencionais aos achados genéticos e ao perfil sócio comportamental.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

Continuação do Parecer: 2.223.082

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos à integridade da criança, porém, a exposição de informações pessoais, o desempenho nas atividades e a coleta de material biológico (saliva), poderão causar constrangimentos. O trabalho intelectual poderá ocasionar cansaço físico.

Benefícios:

A identificação de fatores genéticos etiológicos sobre a atenção poderá contribuir significativamente na compreensão de queixas acadêmicas sistemáticas vivenciadas por essa população e viabilizar o ajustamento pedagógico, acadêmico e social, tanto em situações escolares quanto familiares, uma vez que a intenção causa impacto substancial. Esta pesquisa trará como benefício a obtenção de informações cognitivas para o participante, o que poderá favorecer direcionamentos à intervenção, com repercussões no aproveitamento acadêmico. Além disso, o conhecimento científico sobre a população estudada poderá contribuir para a literatura da área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As sugestões apresentadas pelo relator deste CEP à segunda edição do projeto foram atendidas:

1. Foram acrescentados nos TCLEs as informações sobre as coletas de saliva e os testes.
2. Foi acrescentada a informação porque as crianças foram escolhidas.
3. Foi acrescentada a informação de os procedimentos serão realizados em todas as crianças.
4. Os grupos da pesquisa foram adequadamente discriminados.
5. O cronograma ainda precisa ser ajustado, pois mostra que as coletas de dados terão início em Julho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos e adicionados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com observação, necessidade de corrigir o cronograma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 09.08.2017, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. No entanto solicita-se o envio de uma notificação com o cronograma atualizado.

Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP**

Continuação do Parecer: 2.222.082

metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_814824.pdf	17/05/2017 16:32:13		Aceito
Outros	Carta_resposta_verso.jpg	17/05/2017 16:29:34	Shaday Prudenciatli	Aceito
Outros	Carta_resposta_frente.jpg	17/05/2017 16:29:08	Shaday Prudenciatli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento_HRAC.docx	17/05/2017 16:12:47	Shaday Prudenciatli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento_HRAC.docx	17/05/2017 16:12:32	Shaday Prudenciatli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento_E.docx	17/05/2017 16:10:57	Shaday Prudenciatli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento_E.docx	17/05/2017 16:09:40	Shaday Prudenciatli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	17/05/2017 16:07:13	Shaday Prudenciatli	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/05/2017 16:06:23	Shaday Prudenciatli	Aceito
Outros	Checklist_Prot_Pesq_30_2017.pdf	07/04/2017 13:47:16	Rafael Mattos de Deus	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_814824.pdf	07/04/2017 00:46:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_ESCOLA.docx	07/04/2017 00:37:09	Shaday Prudenciatli	Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP**

Continuação do Parecer: 2.223.062

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_HRAC.docx	07/04/2017 00:36:42	Shaday Prudenciatli	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_ESCOLA.docx	07/04/2017 00:36:29	Shaday Prudenciatli	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_HRAC.docx	07/04/2017 00:36:08	Shaday Prudenciatli	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_814824.pdf	08/04/2017 11:09:30		Acelto
Outros	Carta_convite_pais.docx	08/04/2017 11:08:06	Shaday Prudenciatli	Acelto
Outros	Carta_convite_escola.docx	08/04/2017 11:07:50	Shaday Prudenciatli	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	08/04/2017 11:04:48	Shaday Prudenciatli	Acelto
Outros	Carta_Encaminham.pdf	08/04/2017 11:03:07	Shaday Prudenciatli	Acelto
Outros	Form_Cadastro_HRAC.pdf	08/04/2017 11:02:49	Shaday Prudenciatli	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Term_Comp_Tomar_Publico_Dest_Mat.pdf	08/04/2017 11:01:48	Shaday Prudenciatli	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Term_Comp_Pesq_Resp.pdf	08/04/2017 11:01:36	Shaday Prudenciatli	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Term_Aquiesc2.pdf	08/04/2017 10:58:56	Shaday Prudenciatli	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Term_Aquiesc.pdf	08/04/2017 10:58:42	Shaday Prudenciatli	Acelto
Cronograma	Cronograma.docx	08/04/2017 10:55:58	Shaday Prudenciatli	Acelto
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	08/04/2017 10:55:28	Shaday Prudenciatli	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8356 Fax: (14)3235-8356 E-mail: cnp@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

Continuação do Parecer: 3.223.082

BAURU, 16 de Agosto de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia Pompêia Fraga de Almeida
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-801
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO B – Termo de Aquiescência Escola

Piratininga, 20 de novembro de 2017.

Senhora Coordenadora,

Encaminhamos ao Comitê de Ética em Pesquisa o Projeto de Pesquisa "Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina" de autoria de Shoddy Prudenciatti sob a orientação do(a) Maria de Lourdes Merighi Taboquim para ser avaliado do ponto de vista ético.

Como parte da documentação solicitada por este Colegiado para a avaliação de projetos de pesquisas envolvendo seres humanos, declaro estar ciente da realização da referida pesquisa nas dependências do Ensino Fundamental do Colégio Educare, desta instituição e do material solicitado da infraestrutura, recursos e pessoal necessários para receber os equipamentos solicitados necessários para o desenvolvimento da pesquisa.

Informamos que o trabalho só poderá ser iniciado em nossas instalações, após aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Atenciosamente,

Prof(a). Dr(a). Maria de Lourdes Merighi
Taboquim

Prof. Coord. Claudia Bergamo

Dra. Renata Paciello Yamashita
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP

ANEXO C – Termo de Aquiescência Faculdade de Odontologia de Bauru FOB/USP

Bauru, 03 de abril de 2019.

Senhora Coordenadora,

Encaminhamos ao Comitê de Ética em Pesquisa o Projeto de Pesquisa "Função cognitiva atencional e marcador genético de suscetibilidade em crianças com fissura labiopalatina" de autoria de Shaday Prudenciatti sob a orientação do(a) Maria de Lourdes Merighi Tabaquim para ser avaliado do ponto de vista ético.

Como parte da documentação solicitada por este Colegiado para a avaliação de projetos de pesquisas envolvendo seres humanos, declaro estar ciente da realização da referida pesquisa nas dependências do laboratório de Farmacologia e Genética da FOB-USP, desta Instituição e do material solicitado da infraestrutura, recursos e pessoal necessários para receber os equipamentos solicitados necessários para o desenvolvimento da pesquisa.

Informamos que o trabalho só poderá ser iniciado em nossas instalações, após aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Maria de Lourdes Merighi
Tabaquim

Prof. Dr. Lucimara Teixeira das Neves

Dra. Renata Paciello Yamashita
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-HRAC-USP