

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

CAROLINA RABELLO PADOVANI

Perfil cognitivo de pessoas
portadoras da síndrome de
Noonan com mutação no gene
PTPN11

São Paulo
2011

CAROLINA RABELLO PADOVANI

Perfil cognitivo de pessoas portadoras da
síndrome de Noonan com mutação no gene
PTPN11

(Versão Original)

Dissertação apresentada ao Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Psicologia
Clínica

Área de concentração: Psicologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Francisco Baptista
Assumpção Junior

São Paulo
2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Padovani, Carolina Rabello.

Perfil cognitivo de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação no gene PTPN11 / Carolina Rabello Padovani; orientador Francisco Baptista Assumpção Junior. -- São Paulo, 2011.

100 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Clínica) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Síndrome de Noonan 2. Distúrbios genéticos 3. Cognição
4. Comportamento I. Título.

RB155.5

Nome: PADOVANI, Carolina Rabello.

Título: Perfil cognitivo de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11*

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Psicologia Clínica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais, com amor, admiração e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e seus familiares que tornaram este trabalho possível.

À Dra. Chong Ae Kim pela confiança em oferecer a oportunidade da realização deste estudo.

À Dra. Débora Bertola por seu apoio, disponibilidade e atenção. Admiro-lhe por conhecer cada um de seus pacientes e por sua afetividade irrestrita.

Ao Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior, meu orientador, não apenas pelo conhecimento que compartilhou, mas, sobretudo, por me ensinar que é a riqueza dos significados indivisíveis que constroem a real essência de estar vivo.

À equipe do Laboratório Projeto Distúrbios do Desenvolvimento do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo pelo apoio e incentivo, cujo trabalho conjunto permitiu meu crescimento pessoal e profissional.

Às funcionárias do Departamento de Psicologia Clínica do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, Sra. Cláudia e Sra. Cícera, por toda a sua dedicação e palavras de incentivo.

Aos meus professores, no caminho dos paradoxos, pelo conforto de que as certezas teóricas não levam à compreensão das dúvidas e que podemos, pois, conviver lado a lado com as incongruências e saber que compreender não liberta.

Aos meus pais que me ensinaram as estações da vida.

À minha mãe pela doçura que perdura desde os tempos das tranças. Admiro-lhe por sua grandeza e dedicação que não cabem no tamanho de sua altura. Agradeço pelos colos dos momentos difíceis e pelos sorrisos que sempre me incentivam a sorrir.

A meu pai, por me ensinar a crescer. Admiro-lhe pelas renúncias e pelo zelo absoluto com os seus. Agradeço por sua força cuja segurança permitiu-me entender que é a coragem, não a força, que nos delimita o caráter.

À minha irmã, por ultrapassarmos nossas diferenças, em variações intoleráveis de humor, graças ao amor que transforma em aprendizado os conflitos de toda e qualquer fraternidade. Obrigada por me permitir compartilhar a criação dos seus e descobrir nos nossos, o apoio incondicional.

Aos meus sobrinhos por tornarem a minha infância sagrada e um lugar para o qual sempre poder voltar.

Aos amigos que me apoiaram sem interrogar, cômicos de que os êxitos exigem sacrifícios temporários e constantes ausências.

Seria demasiadamente pesado existir se não houve aqueles a quem admirar e agradecer. É preciso que se aceite e compreenda que pesquisar tem a natureza de um pacto com a solidão. Assim, agradeço a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização deste percurso.

Certos problemas éticos tornam-se mais claros para mim ao refletir sobre alguns problemas semânticos – e não se preocupe se alguns dizem que falamos difícil: eles poderiam ter sido encorajados a pensar fácil demais pela “revelação” da mídia, previsível por definição. Que aprendam a pensar difícil, pois nem o mistério, nem a evidência são fáceis.

Umberto Eco

RESUMO

PADOVANI, C. R. Perfil Cognitivo de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11*. 2011. 100f. Tese (Mestrado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A síndrome de Noonan é uma doença autossômica dominante geneticamente heterogênea. Apesar de relativa alta prevalência, possui poucas informações referentes ao perfil cognitivo de seus portadores. Em literatura atual seus portadores são descritos com moderado prejuízo na cognição social em termos de reconhecimento das emoções e expressão do afeto, além de variável nível de inteligência. Em virtude da raridade de pesquisas na área psicológica acerca desta síndrome e, tomando por base recentes estudos, o presente estudo buscou esclarecer o perfil cognitivo de portadores da síndrome de Noonan decorrente de mutação do gene *PTPN11*, visando a contribuir para o estabelecimento de seu fenótipo comportamental.

Foram estudadas 19 pessoas com a síndrome, de ambos os sexos, diagnosticadas clínica e laboratorialmente.

A avaliação psicológica foi realizada por meio das escalas Wechsler de inteligência, pelo teste Figuras Complexas de Rey e pelo Teste Wisconsin de Classificação de Cartas.

Os resultados obtidos indicaram uma variação entre inteligência normal a retardo mental leve, além de inflexibilidade mental e resposta não adaptada ao *feedback* ambiental. A avaliação aferiu presença de prejuízos em categorização e, ainda, falha no planejamento do ato motor (praxia) como responsável pelos escores rebaixados em memória episódica visuo-construtiva gráfica. Estes resultados sugerem a necessidade de ampliação de estudos que correlacionem aspectos cognitivos nas mais variadas patologias genéticas.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan; cognição; comportamento; distúrbios genéticos

ABSTRACT

PADOVANI, C. R. Cognitive profile of people with Noonan syndrome with mutation in the *PTPN11* gene. 2011. 100f. Tese (Mestrado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Noonan syndrome is an autosomal dominant genetically heterogeneous disorder. Although relatively high prevalence, there are few information about the cognitive profile of people with the syndorme. Current literature describes moderately impaired social cognition in terms of emotion recognition and emotion affection, besides a variable level of intelligence. Because of rarely researches about psychological area in this syndrome and, based on recent studies, the present study looked for clarify the cognitive profile of people with Noonan syndrome with mutation in the *PTPN11* gene, trying to contribute for the establishment of a phenotypic behavior.

19 persons with the syndrome were studied, both male and female, diagnosticaded clinical and laboratorilly.

Psychological assessment was realized by using Wechsler intelligence Scales, Rey Complex Figure Test and Wisconsin Card Sorting Test.

The results indicated a variation of normal intelligence to mild mental retardation, besides inflexibility and not adapted responses using environmental feedback. The assessment checked the presence of lacked in categories achieved and, even, fault in planning of motor act (praxis) as responsible for low scores in graphic visuoconstruction episodic memory.

These results suggest the necessity of expansion of studies which correlated cognitive aspects in the most variables genetic pathologies.

Keywords: Noonan syndrome; cognition; behavior, genetic disordes

LISTA DAS ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Foto de portador da Síndrome de Noonan	26
Figura 2	Comparação entre o número de cromossomos sexuais em um indivíduo masculino normal, feminino normal e um portador da síndrome de Turner	30
Figura 3	Paciente portadora da síndrome de Turner	30
Figura 4	Portador da síndrome de Williams	31
Figura 5	Portador da síndrome de Aarskog	32
Figura 6	Portador da síndrome de Alcoolização Fetal	33

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1	Síntese das principais anormalidades referentes ao quadro clínico da síndrome de Noonan	27
Tabela 2	Critérios diagnósticos para a Síndrome de Noonan (VAN DER BURGT et al., 1994)	28
Tabela 3	Espectro de mutações e correlação genótipo-fenótipo	35
Tabela 4	Descrição dos estudos com foco na avaliação cognitiva realizados com portadores da síndrome de Noonan.	37
Tabela 5	Síndromes psiquiátricas descritas na síndrome de Noonan	39
Tabela 6	Classificação e distribuição das deficiências mentais, proposta pelo Comitê de <i>Experts</i> em Saúde Mental da OMS, em 1968.	42
Tabela 7	Caracterização da amostra conforme sexo e idade.	54
Tabela 8	Média e desvio padrão do quociente de inteligência estimado da amostra.	63
Tabela 9	Média e desvio padrão dos subtestes Cubos e Vocabulário.	64
Tabela 10	Média e desvio padrão do escore padrão em relação aos erros.	65
Tabela 11	Média e desvio padrão do escore padrão em relação às respostas perseverativas.	66
Tabela 12	Média e desvio padrão conforme tipo de erro.	68
Tabela 13	Média e desvio padrão de percentual de respostas de nível conceitual.	69
Tabela 14	Média e desvio padrão na fase de cópia e de memória.	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Média e desvio padrão do quociente de inteligência estimado da amostra.	63
Gráfico 2	Média e desvio padrão dos subtestes Cubos e Vocabulário.	64
Gráfico 3	Média e desvio padrão do escore padrão em relação aos erros.	66
Gráfico 4	Média e desvio padrão do escore padrão em relação às respostas perseverativas.	67
Gráfico 5	Média e desvio padrão conforme tipo de erro.	69
Gráfico 6	Média e desvio padrão de percentual de respostas de nível conceitual.	70
Gráfico 7	Média e desvio padrão na fase de cópia e de memória.	71

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
BRAF	<i>V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CEPH	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CFC	Síndrome Cardio-facio-cutânea
CID	Classificação Internacional das Doenças
DSM-IV-TR	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 4 ^a edição, texto revisado
ECG	Eletrocardiograma
F	Sexo feminino
HC	Hospital das Clínicas
ICr	Instituto da Criança
IP	Instituto de Psicologia
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
M	Sexo masculino
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTPN11	<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11</i>
Q.I.	Quociente de Inteligência
RAF1	<i>Murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
RM	Retardo Mental
SC	Síndrome de Costello
SHOC-2	<i>Suppressor of clear, C. Elegans, homolog of</i>
SN	Síndrome de Noonan
SOS1	<i>Son of sevenless, drosophila, homolog 1</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
WISC-III	Escala de Inteligência Wechsler para Crianças 3 ^a edição
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos 3 ^a edição
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

Apresentação	16
I. Introdução	20
I.1. Histórico	21
I.2. Descrição	23
I.3. Quadro Clínico	23
I.3.a. Características Faciais	23
I.3.b. Pescoço	24
I.3.c. Achados Cardiovasculares	24
I.3.d. Achados Abdominais	24
I.3.e. Achados Geniturinários	24
I.3.f. Achados Esqueléticos	25
I.3.g. Achados na pele e anexos	25
I.3.h. Achados hematológicos	25
I.3.i. Crescimento	26
I.3.j. Retardo Mental	26
I.4. Diagnóstico	28
I.5. Diagnóstico Diferencial	29
I.5.a. Síndrome de Turner	29
I.5.b. Síndrome de Williams	31
I.5.c. Síndrome de Aarskog	32
I.5.d. Síndrome da Alcoolização Fetal	32
I.6. Aspectos Genéticos	33
I.7. Prognóstico e tratamento	36
I.8. Aspectos Cognitivos e Fenótipo Comportamental	36
I.8.a. Características Cognitivas	36
I.8.b. Síndromes Psiquiátricas	38
I.9. Funções Cognitivas	40
I.9.a. Eficiência Intelectual	41
I.9.b. Funções Executivas	43
I.9.c. Funções Visuo-espaciais e de visuoconstrução	44
I.10. Avaliação Cognitiva e Perfil Cognitivo	46
II. Objetivos	48
III. Justificativa	50
IV. Aspectos Éticos	52
V. Metodologia	54
V.1. Casuística	54
V.2. Protocolo	54
V.3. Descrição dos instrumentos e método	55
V.3.a. Escalas de Inteligência Wechsler	55
V.3.b. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas	57
V.3.c. Teste Figuras Complexas de Rey	59

V.4. Análise dos Resultados	60
V. 5. Estatística Descritiva	61
VI. Resultados	63
VII. Discussão dos Resultados	73
VIII. Conclusões, limitações e considerações	77
IX. Referências Bibliográficas	79
Glossário	94
Anexos	97

APRESENTAÇÃO

Os avanços na área das neurociências ampliaram a compreensão dos clínicos acerca dos mecanismos subjacentes às várias patologias descritas, permitindo a evolução dos tratamentos e das avaliações das doenças psiquiátricas. Concomitantemente, o desenvolvimento de estudos da genética humana clareou as relações entre os genes e a variabilidade de síndromes genéticas.

A localização cromossômica tem sido mapeada para numerosas doenças de padrão de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X; em alguns casos, genes específicos têm sido implicados na patologia da doença, embora a relevância funcional dos genes em questão ainda esteja sendo estudada (VENKITARAMANI; LOMBROSO, 2007). Por ora, conhece-se o suficiente para se considerar altamente improvável a possibilidade de se encontrar explicações relacionadas a apenas um gene para as formas mais comuns das doenças psiquiátricas da infância (MARTIN, 2007).

Em contrapartida, observa-se a necessidade de mais estudos referentes aos fenótipos comportamentais das diversas síndromes genéticas, expandindo, assim, o âmbito de ação na configuração de tratamentos específicos e mais adequados a determinadas populações, bem como na diminuição dos prejuízos referentes à má-adaptação cognitiva, aos sintomas psiquiátricos e aos comportamentos anormais relacionados aos mecanismos neurais, provavelmente alterados, subjacentes às síndromes genéticas (GOTHELF, 2007).

Os fenótipos comportamentais e cognitivos da maioria das doenças genéticas típicas são bem menos caracterizados do que os fenótipos físico-

médicos e são menos associados claramente às causas genéticas (SIMON, 2007). Comparativamente à década anterior, o número e a qualidade de artigos sobre fenótipos têm aumentado dramaticamente, especialmente a respeito de síndromes genéticas associadas a prejuízos intelectuais e de desenvolvimento (DYKENS; HODAPP, 2007).

Neste sentido, as avaliações psicológicas têm sido fundamentais na identificação de padrões comportamentais e cognitivos de indivíduos portadores de doenças genéticas. Os estudos de testagem neuropsicológica utilizam baterias padronizadas de testes para encontrar um amplo perfil das habilidades - expostas nos domínios intelectual, acadêmico e comportamental (SIMON, 2007). A padronização, por sua vez, possibilita a comparação das habilidades de um indivíduo com ele mesmo ou com um grupo (por exemplo, uma população normativa), permitindo determinar suas particularidades.

O número e a complexidade dos estudos comportamentais têm aumentado, embora de maneira desigual em relação aos estudos das síndromes (DYKENS; HODAPP, 2007). No entanto, o panorama das pesquisas brasileiras demonstra que são ainda mais raros os estudos de fenótipos cognitivos e comportamentais das diversas síndromes genéticas. Tendo isso em vista, a presente pesquisa propõe, a partir do uso de provas psicológicas padronizadas, a avaliar o perfil cognitivo de indivíduos portadores da síndrome de Noonan.

A justificativa para pesquisas deste gênero está implicada não apenas na escassez de produção nesta área, mas na perspectiva gerada pela compreensão dos diferentes quadros genéticos na estruturação de posteriores

tratamentos capazes de minimizar seus prejuízos adaptativos ou, melhor ainda, preveni-los.

I. INTRODUÇÃO

Em 1963 pela primeira vez a síndrome de Noonan recebeu uma descrição mais clara. A Dra. Jacqueline Noonan descreveu crianças com características faciais, estenose pulmonar e baixa estatura (NOONAN e EHMKE; 1963).

Desde então, diferentes achados clínicos têm sido descritos em uma série de revisões (MENDEZ, OPTIZ; 1985, ALLANSON, 1987; SHARLAND et al., 1992; TARTAGLIA et al., 2001).

No que concerne ao desenvolvimento de estudos direcionados a síndromes genéticas, a literatura científica têm ampliado a compreensão acerca dos genes específicos responsáveis pela manifestação das patologias.

Em contrapartida, dentre os escassos estudos referentes aos fenótipos comportamentais, observa-se como foco principal a avaliação de prejuízos intelectuais e de desenvolvimento. No entanto, estudos documentando os aspectos psicológicos da síndrome de Noonan são poucos (LEE et al., 2005) e pesquisas deste gênero no cenário brasileiro ainda são raras.

I. 1. Histórico

A primeira descrição da síndrome data de 1883, época em que Kobylinski relatou um paciente tuberculoso com graves características fenotípicas, entre elas a presença de pescoço alado (KOBYLINSKI, 1883, apud BERTOLA, 2006).

Em 1963, Noonan e Ehmke definem um grupo específico de pacientes, de ambos os sexos, com defeitos cardíacos congênitos, baixa estatura, hipertelorismo, malformações do esqueleto e retardo mental leve (NOONAN, EHMKE; 1963).

A denominação da doença como “síndrome de Noonan” foi proposta por Optiz em 1965 (OPTIZ et al., 1965).

A partir de uma fotografia do paciente de Kobylinski, Optiz e Pallister, em um artigo de revisão de 1979, acrescentaram aspectos específicos de anomalias faciais, além do pescoço alado, também denominado de *pterygium colli* (OPTIZ, PALLISTER; 1979).

Em 1930, Ullrich descreveu uma paciente de oito anos de idade apresentando dismorfismos faciais, pescoço alado, baixa implantação de cabelos na nuca, *cubitus valgus*, anomalias ungueais, além de linfedema de mãos e pés ao nascimento (ULLRICH, 1930). Turner, em 1938, descreveu sete mulheres com idades entre 15 e 23 anos apresentando *pterygium colli*, *cubitus valgus* e infantilismo sexual (TURNER, 1938).

Por várias décadas a sobreposição entre a síndrome de Turner e a síndrome de Noonan perdurou, até que se demonstrasse que as descrições de Ullrich e Turner correspondiam à mesma doença, posteriormente definida como

síndrome de Turner (BERTOLA, 2006). Isso aconteceu quando Ford e colaboradores, em 1959, demonstraram a monossomia do cromossomo X nesta síndrome (FORD et al., 1959) e, desde então, a definição de síndrome de Turner passou a ser utilizada para pacientes do sexo feminino com cariótipo X₀ (presença de apenas um cromossomo X) ou outra aberração estrutural envolvendo o cromossomo X (BERTOLA, 2006).

Foi em 1963, no Congresso de Pesquisa Pediátrica da Sociedade do Meio-Oeste nos Estados Unidos, que Noonan e Ehmke descreveram crianças com malformações associadas a defeitos cardíacos. As autoras observaram um grupo de 835 crianças com defeitos cardíacos, das quais nove (seis do sexo masculino e três do sexo feminino) apresentavam especificamente estenose pulmonar valvar, além de baixa estatura, hipertelorismo ocular, deficiência mental leve e, menos frequentemente, ptose palpebral, criptorquidismo e anomalias esqueléticas (NOONAN, EHMKE; 1963). Assim, aventava-se a possibilidade de uma nova síndrome.

Ampliando o estudo em 1968, Noonan adicionou outros defeitos cardíacos (além da estenose pulmonar valvar) e, em alguns dos afetados, foi constatada a presença de hepatoesplenomegalia e trombocitopenia (NOONAN, 1968). A análise apontou cromatina sexual compatível com o sexo gonadal e o estudo cromossômico foi normal em seis destes indivíduos. Conseqüentemente, muitos indivíduos anteriormente diagnosticados como síndrome de Turner XX ou síndrome de Turner XY¹, passaram a ser

¹ A tríade de Turner (*pterygium colli*, *cubitus valgus* e infantilismo sexual) no sexo masculino foi descrita por Flavell, em 1943. Após os achados de Ford e colaboradores em 1959, o termo "síndrome de Turner" passou a ser utilizado para pacientes do sexo feminino com apenas um cromossomo X ou outra aberração estrutural envolvendo o cromossomo X. Aqueles que apresentavam constituição cariotípica normal passaram a receber várias designações como

considerados como afetados pela “nova” síndrome descrita por Noonan e Ehmke (BERTOLA, 2006).

Finalmente, em 1965, Opitz e colaboradores propuseram o termo “síndrome de Noonan” para esta “nova” síndrome (OPITZ et al, 1965).

I. 2. Descrição

Atualmente a síndrome de Noonan (SN; OMIM 163950) é caracterizada como uma doença autossômica dominante, geneticamente heterogênea, com uma incidência estimada de 1: 1500 nascimentos vivos, embora 60% dos casos sejam descritos como esporádicos (SHAW et al., 2007).

I. 3. Quadro Clínico

Diferentes anormalidades são descritas caracterizando o quadro clínico da síndrome de Noonan.

I. 3. a. Características faciais

A região ocular é uma das características mais típicas, com inclinação para baixo das fendas palpebrais, hipertelorismo, ptose palpebral e proptose.

A expressão fenotípica varia conforme a idade (ALLANSON et al., 1985). Em adultos, as características faciais podem ser sutis, dificultando o diagnóstico (BERTOLA, 2006).

I. 3. b. Pescoço

Torna-se mais evidente ao longo do crescimento a presença de cabelo de baixa implantação na nuca (ALLANSON et al., 1985). Há descrição de pescoço curto ou alado.

I. 3. c. Achados cardiovasculares

Praticamente todo tipo de defeito cardíaco foi descrito na síndrome de Noonan (NOONAN e O'CONNOR, 1996). Presentes em aproximadamente 50% dos pacientes (NORA et al., 1974; MENDEZ e OPITZ, 1985; NOONAN, 1994), dentre as anomalias cardíacas, a estenose pulmonar valvar é a mais comum.

A miocardiopatia hipertrófica é o segundo achado mais comum (BERTOLA, 2006).

I. 3. d. Achados abdominais

A esplenomegalia é um achado comum, embora sua fisiopatologia na síndrome de Noonan ainda permaneça desconhecida (BERTOLA, 2006).

I. 3. e. Achados geniturinários

Dentre as anomalias geniturinárias, o criptorquidismo é o achado mais comum, embora haja descrições de pênis pequeno, testículos pequenos e hipospádia (ALLANSON, 1987).

I. 3. f. Achados esqueléticos

As deformidades torácicas *pectus excavatum* e *carinatum* presentes em 70% dos casos, configuram-se como as anomalias esqueléticas mais comuns, seguidas da presença de *cubitus valgus* (50%), clinobraquidactilia (30%), anomalias vertebrais e esternais (25%) e má-oclusão dentária (ALLANSON, 1987).

Segundo Bertola et al. (1999), as anomalias vertebrais não são tão evidentes, sendo representadas especialmente pela espinha bífida oculta, escoliose e cifose.

I. 3. g. Achados na pele e anexos

Noonan (1994) descreve como anomalias cutâneas:

- coxins nas pontas dos dedos das mãos e pés;
- cabelos encaracolados, sobrancelhas e cabelos esparsos, nevos e efélides;
- queratose pilar atrófica de face;
- tendência à formação de quelóides.

I. 3. h. Achados hematológicos

São descritas uma variedade de defeitos de coagulação e de sistema de plaquetas (BERTOLA, 2006). Alguns fatores de coagulação estão envolvidos, como na doença de Von Willebrand. Nos achados hematológicos, também são observadas anomalias plaquetárias do tipo trombocitopenia.

I. 3. i. Crescimento

Baixa estatura constatada em aproximadamente 50% dos afetados (SHARLAND et al., 1992).

I. 3. j. Retardo Mental

Escassos trabalhos abordaram as características cognitivas dos portadores da síndrome de Noonan (BERTOLA, 2006). Segundo diferentes autores, um terço dos pacientes com Síndrome de Noonan apresenta retardo mental leve, enquanto que na maioria deles, o nível de inteligência aproxima-se do normal (ALLANSON, 2005).

Em 2005, Lee et al. em um estudo com 48 crianças afetadas pela síndrome de Noonan relataram que a amostra apresentou um quociente de inteligência (Q.I.) médio de 84. Na mesma amostra, um quarto dos participantes apresentava dificuldades de aprendizagem. Outro achado foi a discrepância significativa entre o Q.I. verbal e o Q.I. de execução.



Figura 1: Foto de portador da Síndrome de Noonan

Anormalidades	Características principais
Craniofaciais	Ptose palpebral; hipertelorismo; inclinação para baixo das fendas palpebrais; miopia, estrabismo; má-oclusão dentária, palato alto e orelhas baixo-implantadas.
Pescoço	Cabelo de baixa implantação na nuca; pescoço curto ou alado.
Cardiovasculares	Estenose pulmonar valvar; miocardiopatia hipertrófica; prolapso da valva mitral
Abdominais	Esplenomegalia.
Geniturinárias	Pênis pequeno; criptorquidismo.
Esqueléticas	Tórax: peito de pombo e <i>pectus excavatum</i> ou <i>carinatum</i> ou ambos. Esqueleto: <i>cubitus valgus</i> ; escoliose com lordose torácica; anormalidades da coluna vertebral.
Pele e anexos	Coxins nas pontas dos dedos das mãos e pés, cabelos encaracolados, sobrancelhas e cabelos esparsos, nevos e efélides, queratose pilar atrófica de face e tendência à formação de quelóides.
Hematológicas	Uma variedade de defeitos de coagulação e sistema de plaquetas; doença de Von Willebrand e trombocitopenia em aproximadamente um terço dos casos.
Crescimento	Observa-se baixa estatura em 50% dos afetados.
Retardo Mental	Variação de Q.I. total entre 48 e 130 com média de 86, com melhor performance em Q.I. verbal.

Tabela 1: Síntese das principais anormalidades referentes ao quadro clínico da síndrome de Noonan.

I. 4. Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Noonan é principalmente clínico e pode ser realizado usando um sistema que lista “maiores” ou “menores” anormalidades morfológicas e congênitas (DUNCAN et al., 1981; VAN DER BURGT et al., 1994). A tabela a seguir discrimina as características a partir das quais é realizado o diagnóstico.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DE NOONAN		
Características	A = maior	B = menor
1. Facial	Face típica	Face sugestiva
2. Cardíaca	Estenose pulmonar valvar e/ou ECG típico	Outro defeito cardíaco
3. Estatura	< 3º percentil	< 10º percentil
4. Tórax	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax largo
5. Histórico familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico definitivo de SN	Parente de 1º grau com diagnóstico sugestivo de SN
6. Outros	Deficiência Mental + Criptorquidismo + displasia linfática (todas presentes no sexo masculino)	Deficiência Mental ou Criptorquidismo ou displasia linfática (no sexo masculino)

Tabela 2: Critérios diagnósticos para a Síndrome de Noonan (VAN DER BURGT et al., 1994)

A síndrome de Noonan deve ser considerada quando características faciais típicas estão presentes associadas à baixa estatura e a uma variedade de defeitos cardíacos, particularmente a estenose pulmonar e a cardiopatia hipertrófica, além de deformações esqueléticas como *pectus excavatum* e *carinatum*. Características adicionais são criptorquidismo, displasia linfática, sangramento anormal e rebaixamento de Q. I. (TARTAGLIA, GELB, 2005; VAN DER BURGT, 2007).

I. 5. Diagnóstico diferencial

I. 5. a. Síndrome de Turner

Diagnóstico diferencial especialmente importante em pacientes do sexo feminino (BERTOLA, 2006). Configura-se como uma anomalia do número de cromossomos, sendo caracterizada pelo cariótipo X_, acomete indivíduos do sexo feminino. Assim, a realização do estudo cromossômico permite confirmar o diagnóstico da síndrome de Turner (BERTOLA, 2006).

Seu quadro clínico acompanha baixa estatura, pescoço alado, cabelo de implantação baixo frontal e occipital, presença de alterações de coluna, amenorréia primária com ovário em fita.

As principais características em comum com a síndrome de Noonan são: baixa estatura, dismorfismos faciais como ptose palpebral, epicanto, orelhas displásicas, retromicrognatia, *pterygium colli*, baixa implantação de cabelos na nuca, *cubitus valgus*, hipertelorismo mamário, hiperextensibilidade articular e linfedema de membros (DE MAJO et al., 1979).

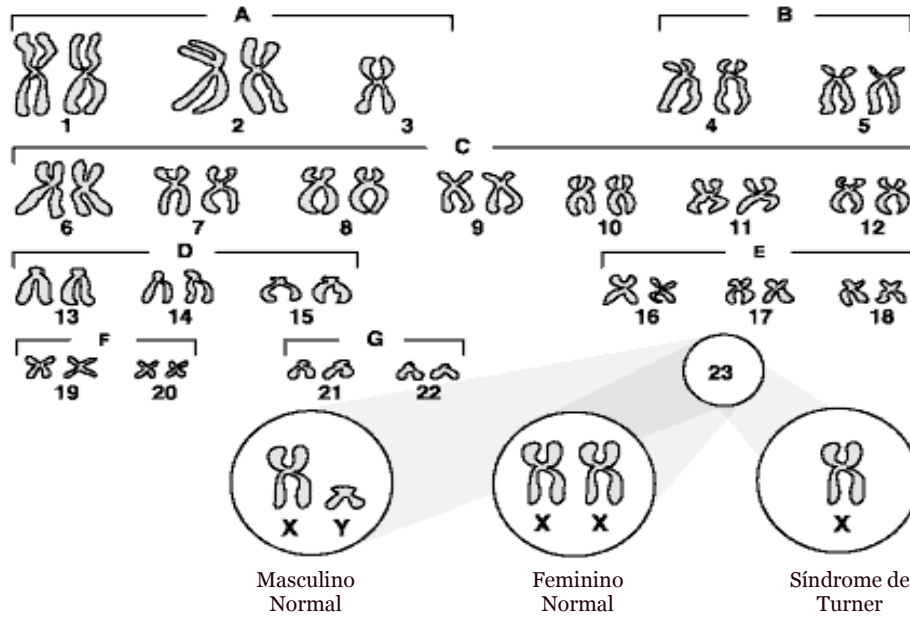


Figura 2: Comparação entre o número de cromossomos sexuais em um indivíduo masculino normal, feminino normal e um portador da síndrome de Turner



Figura 3: Paciente portadora da síndrome de Turner

I. 5. b. Síndrome de Williams

A síndrome de Williams ou síndrome de Williams-Beuren é caracterizada pela presença de aspectos faciais típicos associados a alterações cardíacas, principalmente estenose aórtica supravalvular. Os achados faciais são nariz arrebitado, ponte nasal achatada, região orbital profunda, macrostomia, lábio inferior volumoso, bochechas proeminentes e filtro nasal longo (ROSSI; MORETTI-FERREIRA; GIACHETI, 2006). A fâcies incomum descrita foi denominada de “faces de duende/elfo”, o que a levou a ser chamada vulgarmente de “síndrome de faces de elfo”.

O quadro clínico contempla, ainda, hipercalcemia e deficiência mental. Na literatura, os portadores da síndrome de Williams são descritos como hipersociáveis. Embora estudos observem um déficit cognitivo na faixa de deficiência mental leve ou moderada, trabalho recente avaliou prejuízo maior em sua amostra, situado na faixa de deficiência mental grave com um comprometimento marcado na área da sociabilidade (PADOVANI, ASSUMPÇÃO-JUNIOR, KIM, 2011).

A síndrome de Williams é diagnosticada por meio de mapeamento genético, pois decorre de uma microdeleção hemizigótica de aproximadamente 28 genes entre os quais o gene da elastina no cromossomo 7, responsável pela maior parte das características que definem a síndrome.

Estudo de Bzdúch (1995) comparou pacientes com a síndrome de Noonan e pacientes com a síndrome de Williams. Os achados indicaram a presença de estenose aórtica supravalvular em todos os afetados pela síndrome de Williams.



Figura 4: Portador da síndrome de Williams

I. 5. c. Síndrome de Aarskog

Doença gênica de herança recessiva ligada ao cromossomo X, a síndrome de Aarskog caracteriza-se por baixa estatura, deficiência mental leve a moderada, dismorfismos faciais com hipertelorismo ocular, ptose palpebral, leve inclinação para baixo das fendas palpebrais, nariz curto com narinas antevértidas, ponte nasal alargada, hipoplasia maxilar, displasia auricular, filtro largo e presença de um sulco abaixo do lábio inferior, umbigo proeminente, braquidactilia e anomalias de genitália com criptorquidismo e escroto em cachecol (PORTEOUS e GOUDIE, 1991).



Figura 5: Portador da síndrome de Aarskog

I. 5. d. Síndrome de Alcoolização Fetal

Determinada pela ingestão de bebida alcoólica durante a gestação, caracteriza-se por um retardo de crescimento pré e pós-natal, disfunção do sistema nervoso central e anomalias faciais, representadas por fendas palpebrais estreitas, nariz curto com narinas antevértidas, filtro hipoplásico, lábio superior fino e hipoplasia maxilar (BERTOLA, 2006).



Figura 6: Portador da síndrome de Alcoolização Fetal

I. 6. Aspectos genéticos

O desenvolvimento de estudos da genética humana permitiu o clareamento das relações entre os genes e a variabilidade de síndromes genéticas. A etiologia da síndrome de Noonan tem sido objeto de investigação há décadas (BERTOLA, 2006).

A síndrome tem padrão de herança autossômica dominante e sua expressividade é bastante variável, isto é, as manifestações fenotípicas variam em pessoas que apresentam o mesmo genótipo (BERTOLA, 2006).

O cromossomo para a síndrome de Noonan

A análise de *linkage*, em 1994, demonstrou que o gene para síndrome de Noonan está localizado na parte distal do cromossomo 12q² (JAMIESON et al., 1994). Alguns anos mais tarde, observou-se que mutações no gene *PTPN 11* (12, q24.1) acometiam quase que 50% dos pacientes com síndrome de Noonan (TARTAGLIA et al., 2001, 2002). Apesar da forma autossômica dominante, uma forma autossômica recessiva, na qual uma cardiopatia obstrutiva hipertrófica é mais freqüente, foi sugerida (VAN DER BURGT, BRUNNER, 2000).

² Braço curto do cromossomo 12.

Dada a ocorrência de anomalias congênitas tanto na síndrome de Noonan como na síndrome cardio-facial-cutânea (CFC) (ROBERTS et al., 2006a) e na síndrome de Costello (HENNEKAM, 2003), pouco tempo depois da descoberta de mutações no gene *HRAS* na maioria dos pacientes com síndrome de Costello (AOKI et al., 2005) e no gene *KRAS* na síndrome cardio-facial-cutânea (NIIHORI et al., 2006), mutações na célula germinativa no gene *KRAS* foram descritas em uma minoria de pacientes com formas graves da síndrome de Noonan (CARTA et al., 2006; SCHUBBERT et al., 2006; ZENKER et al., 2007).

Estas descobertas estabeleceram a síndrome de Noonan e traços relacionados (síndrome cardio-facial-cutânea e síndrome de Costello) como distúrbios de desregulação na sinalização *RAS-MAPK*³ (TARTAGLIA et al., 2007). A via *RAS-MAPK* está implicada na proliferação e diferenciação de células mediadoras do fator de crescimento ou morte celular (MALUMBRES, BARBACID, 2003; NARUMI et al., 2007).

Espectro de Mutações

Estudos funcionais das mutações no gene *PTPN 11* foram ampliados e, visando a identificar outros genes causadores da síndrome de Noonan em pacientes sem a mutação no gene *PTPN 11*, pesquisas com diversos genes que também codificam proteínas envolvidas na sinalização *RAS/MAPK*, levaram a descoberta de outros genes envolvidos na patogênese da síndrome: *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *MEK 1*, *BRAF*, *NRAS*, *SHOC-2* e *CBL* (RIBEIRO, 2011).

³ Estudos funcionais com das mutações do gene *PTPN11* mostraram aumento da atividade tirosino-fosfatase da proteína SHP-2 e aumento da transdução do sinal via *RAS/MAPK* (RIBEIRO, 2011).

A tentativa de se estabelecer uma correlação estreita entre uma mutação específica e o fenótipo da síndrome de Noonan não tem sido muito frutífera (BERTOLA, 2006). Classicamente, as características faciais de pacientes com mutação nos genes *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1* e *RAF1* são semelhantes (RIBEIRO, 2011).

A tabela 3 lista os principais genes relacionados à síndrome de Noonan e suas principais correlações genótipo-fenótipo.

Gene	Correlação genótipo-fenótipo
<i>PTPN11</i>	Associação estatisticamente significativa entre pacientes com mutações no gene <i>PTPN11</i> e a presença de estenose-pulmonar (TARTAGLIA et al., 2002). Baixa estatura, deformidade torácica e deficiência do fator VIII da coagulação.
<i>KRAS</i>	Mutações no gene <i>KRAS</i> causam com maior frequência retardo mental. Mais comum a presença de baixa estatura, pescoço alado e deformidade torácica. Fenótipo semelhante a SC ⁴ e CFC ⁵ .
<i>RAF1</i>	São observados com maior frequência miocardiopatia hipertrófica e defeitos septais.
<i>SOS1</i>	Alterações ectodérmicas na maioria dos casos e estenose de valva pulmonar.

Tabela 3: Espectro de mutações e correlação genótipo-fenótipo

⁴ Síndrome de Costello

⁵ Síndrome Cardio-facio-cutânea

I. 7. Prognóstico e tratamento

O prognóstico dos afetados está diretamente relacionado à presença ou não das diferentes malformações (BERTOLA, 2006).

I. 8. Aspectos cognitivos e fenótipo comportamental

I. 8. a. Características Cognitivas

São escassos os trabalhos na literatura que analisam as características cognitivas de pessoas afetadas pela síndrome de Noonan (BERTOLA, 2006). A maioria dos estudos implica em amostras pequenas ou médias, sendo que nenhum deles foi realizado em nosso meio.

Apenas uma parte limitada dos trabalhos publicados refere uma avaliação formal da eficiência intelectual e não há mensurações específicas a respeito de outras funções cognitivas, como desempenho executivo, processos mnésticos, processos atencionais e habilidades de visuoconstrução.

O estudo de Verhoeven et al. (2008), apesar de contar com uma avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica embasada em provas padronizadas, foca a discussão dos resultados em termos de cognição social e expressão dos afetos.

A seguir se encontra uma tabela que reúne uma revisão bibliográfica de artigos publicados entre os anos de 1974 e 2008 abordando aspectos cognitivos e comportamentais da síndrome de Noonan.

Artigo	n	Achados
Nora et al., 1974	81	Estudo genético e citogenético, cujos achados clínicos apontaram que o Q.I. dos afetados pela SN apresentava-se, em geral, 10% inferior em comparação ao Q.I. de seus familiares.
Money e Kalus, 1979	8	Na avaliação de oito afetados pela SN, com idades entre 13 e 26 anos, encontraram ampla variação de Q.I., entre 64 e 127. Testes para áreas cognitivas específicas mostraram uma disparidade entre as habilidades verbais e práticas em apenas alguns dos pacientes.
Money e Dutch, 1981	8	Avaliação dos mesmos oito afetados do estudo anterior: afetados encontram dificuldades em estabelecer e manter relacionamentos em um nível apropriado de idade.
Sharland et AL., 1992	151	Estudo com 151 afetados pela SN: notam atraso significativo nos marcos motores e observaram 11% das crianças em idade escolar com dificuldades de aprendizagem. Não foi realizada uma avaliação formal de Q.I.
Wood et al., 1995	21	Estudo com 21 afetados pela SN: encontraram um alto índice de distúrbios/falhas do desenvolvimento da coordenação, perseveração, irritabilidade e problemas de comunicação. Os autores não avaliaram formalmente a inteligência e sugeriram que mais de 50% das crianças poderiam ser qualificadas para acompanhamento psiquiátrico de acordo com escores comportamentais.
van der Burgt et al., 1999	35	Estudo com 35 crianças afetadas pela SN: encontraram índices de Q.I. de 48 a 130.
Sarimski, 2000	26	30% de um grupo de 26 crianças apresentaram problemas de interação social.

Horiguchi e Takeshita, 2003	1	Relato de um caso apontou Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade.
Lee et al, 2005	48	Estudo com 48 crianças afetadas pela SN: o Q.I. médio foi de 84; um quarto dos participantes apresentavam dificuldades de aprendizagem; observaram o Q.I. verbal como significativamente abaixo do Q.I. de execução.
Shaw et al., 2007	112	Avaliação qualitativa de 112 adultos com síndrome de Noonan apontou prejuízo (ausência) na vida social, embora qualidade de vida tenha sido pontuada como satisfatória.
Verhoeven et al., 2008	28	Avaliação neuropsicológica e exame neuropsiquiátrico a partir de provas padronizadas. Resultados sugestivos de alexitimia e prejuízo intelectual.

Tabela 4: Descrição dos estudos com foco na avaliação cognitiva realizados com portadores da síndrome de Noonan.

I. 8. b. Síndromes Psiquiátricas

Síndromes psiquiátricas são raramente encontradas e são descritas apenas em relatos de casos clínicos de pacientes com inteligência rebaixada (VERHOEVEN et al., 2008).

Ano	Estudo	Síndrome Psiquiátrica	Achados		
			Idade	Sexo	Q.I.
1969	Mahendran e Aw	Transtorno Afetivo Bipolar	30	F	68-70
1983	Paul et al.	Transtorno Autístico	4	M	18 meses ⁶
1994	Rama Krishna et al.	Esquizofrenia	37	M	63
1994	Ghaziuddin et al.	Transtorno Autístico	13	M	69
2004	Verhoeven et al.	Transtorno do Pânico	19	F	inferior

Tabela 5: Síndromes psiquiátricas descritas na síndrome de Noonan

As síndromes psiquiátricas descritas nos trabalhos acima podem ser caracterizadas da maneira seguinte:

Transtorno Afetivo Bipolar

São descritos dois tipos de expressão deste transtorno. O *Transtorno Bipolar I* tem curso clínico caracterizado pela ocorrência de um ou mais Episódios Maníacos ou Episódios Mistos, e com frequência, os indivíduos tiveram um ou mais Episódios Depressivos Maiores e o *Transtorno Bipolar II* é marcado pela ocorrência de um ou mais Episódios Depressivos Maiores, acompanhados por pelo menos um Episódio Hipomaníaco (DSM-IV-TR, 2002).

Esquizofrenia

Os aspectos essenciais da Esquizofrenia são um misto de sinais e sintomas que caracterizam um quadro clínico polimorfo contemplado por: sintomas positivos, relacionados a delírios e alucinações; sintomas negativos, relacionados à apatia, falta de motivação e embotamento afetivo; e sintomas referentes à desorganização do comportamento (ASSUMPÇÃO, 2009). É uma perturbação com duração mínima de 6 meses e inclui no mínimo 1 mês de sintomas da fase ativa, associados com acentuada disfunção social ou ocupacional (DSM-IV-TR, 2002).

⁶ Idade de Desenvolvimento.

Transtorno Autístico

Consiste na presença de um desenvolvimento comprometido ou acentuadamente anormal da interação social e da comunicação e um repertório muito restrito de atividades e interesses (DSM-IV-TR, 2002).

Transtorno do Pânico

Presença de Ataques de Pânico recorrentes e inesperados (DSM-IV-TR, 2002). É observada a ocorrência de repetidas irrupções de ansiedade não correlacionadas a situações ou objetos específicos, manifestadas de forma aguda, automática e imprevisível (ASSUMPÇÃO-JUNIOR, 2009).

Dada a prevalência da síndrome de Noonan, pouco tem sido publicado acerca de transtornos psiquiátricos clássicos e raramente alguma informação é fornecida sobre a saúde mental e a cognição de pacientes adultos portadores (VERHOEVEN et al., 2008).

A escassez de dados compromete a compreensão das correlações entre a síndrome genética e sua expressão fenotípica, bem como em seu valor de predição em termos de evolução do quadro e tratamento. O conhecimento dos aspectos cognitivos e comportamentais das diferentes síndromes genéticas descritas possibilita a realização de intervenções precoces e a estruturação mais eficaz de redes de suporte.

I. 9. Funções Cognitivas

A psicologia cognitiva envolve o estudo de processos internos, incluindo atenção, percepção, aprendizagem, memória, linguagem, resolução de problemas, raciocínio e pensamento (EYSENCK, KEANE, 2007).

No presente trabalho abordam-se a avaliação das funções executivas, capacidade intelectual e funções de visuoconstrução.

I. 9. a. Eficiência Intelectual

A questão da inteligência comporta diversas concepções e metodologias implicadas em sua mensuração. Historicamente Spearman (1927) enfatizou a importância de um fator geral (fator g) e Thurstone (1938) teorizou que, pelo contrário, era preciso falar em múltiplas inteligências (URBINA, 2007).

É necessário considerar que o desenvolvimento de instrumentos para avaliação da capacidade intelectual esteve calcado em sua relevância clínica e não na congruência que empiricamente derivaria das teorias do funcionamento cognitivo (STRAUSS, SHERMAN E SPREEN, 2006).

As teorias contemporâneas que correlacionam padrões de comportamento ao funcionamento cerebral ressaltam que a inteligência é mais bem avaliada com uma pluralidade de instrumentos e técnicas (STRAUSS, SHERMAN E SPREEN, 2006).

Apesar de muitas críticas em relação aos testes que fornecem o quociente de inteligência (Q.I.), os escores obtidos permitem prever padrões de desempenho, especialmente os acadêmicos (STRAUSS, SHERMAN E SPREEN, 2006).

Em nosso meio, dispomos de uma quantidade limitada de instrumentos que avaliam a inteligência. Algumas de nossas escalas apresentam uma disparidade significativa com as produções internacionais, como as amplamente empregadas Escalas Wechsler de Avaliação da Inteligência - nas versões da padronização brasileira para crianças (WISC-III) e para adultos

(WAIS-III). Uma nova versão da Escala de Avaliação da Inteligência Wechsler para crianças (WISC-IV) ainda não possui uma padronização para a nossa população, embora inúmeros artigos publicados internacionalmente já contem com dados em suas pesquisas utilizando sua variante mais atualizada.

Retardo Mental

Neste quadro, o indivíduo afetado é incapaz de competir, em termos de igualdade, com os companheiros normais, dentro de seu grupamento social (ASSUMPÇÃO-JUNIOR, 2008).

As características fundamentais apresentadas, segundo o DSM-IV-TR, são: funcionamento intelectual global significativamente inferior à média, acompanhado de déficits ou prejuízos concomitantes no funcionamento adaptativo atual, com início anterior aos 18 anos de idade (DSM-IV-TR, 2002). Conforme sua avaliação, pode ser classificada em diferentes grupos, a saber:

Grupo	Q.I.	Proporção na população RM (%)
Profunda	0-20	5
Grave	20-35	
Moderada	36-50	20
Leve	50-70	75

Tabela 6: Classificação e distribuição das deficiências mentais, proposta pelo Comitê de *Experts* em Saúde Mental da OMS, em 1968.

I. 9. b. Funções Executivas

As funções executivas referem-se a um

“conjunto de processos cognitivos que, de forma integrada, permitem ao indivíduo direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e a adequação dos comportamentos, abandonar estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e, desse modo, resolver problemas imediatos, de médio e de longo prazo” (MALLOY-DINIZ et al., 2008).

O termo “desempenho executivo” refere-se à capacidade de planejar, organizar e efetuar ações e comportamentos de valor adaptativo (LEZAK, 1982). O desempenho executivo não é unitário (ROBBINS, 1996), contemplando flexibilidade, aquisição de hábitos e habilidades, e planejamento (SOUZA et al., 2001).

A flexibilidade executiva pode ser aferida por tarefas em que ocorre a alternância entre categorias cognitivas, como é o caso do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. O oposto da flexibilidade mental refere-se ao conceito de perseveração, que representa um dos sinais típicos de comprometimento hemisférico difuso ou pré-frontal (STUSS et al., 2000; ANDERSON et al., 1991; FREEMAN e GATHERCOLE, 1966).

O planejamento representa um dos pilares dos comportamentos complexos (GOEL e GRAFMAN, 2000). Simplificadamente, planejar constitui a capacidade de traçar mentalmente um trajeto do ponto A ao ponto B sem que o sujeito precise se “lançar” ao mundo real (GOEL e GRAFMAN, 1995), ou seja, é a possibilidade de pensar, de resolver mentalmente um problema concreto.

Avaliar o desempenho executivo representa parte essencial da avaliação neuropsicológica de indivíduos normais e de pacientes com alterações cognitivas ou neurocomportamentais de causas diversas (SOUZA et al., 2001).

Ademais, os comportamentos pelos quais o lobo frontal é responsável são eminentemente característicos da espécie humana. Segundo Assumpção-Junior (2008), é

(...) essa rede de processamento é que teria feito o bicho-homem se desenvolver e se adaptar sucessivamente a todas as mudanças a que foi submetido, sempre de maneira eficaz.

Tendo um desenvolvimento fisiológico, mediante sua evolução cerebral, o homem passou a poder construir e utilizar instrumentos, adaptar-se ao ambiente e, ainda, alterá-lo.

Disfunção Executiva

Os sintomas disexecutivos são responsáveis por um importante comprometimento funcional sócio-ocupacional, gerando problemas significativos de adaptação social, organização das atividades de vida diárias e controle emocional (MALLOY-DINIZ et al, 2010).

I. 9. c. Funções visuo-espaciais e de visuoconstrução

Envolvem uma série de habilidades relacionadas à percepção adequada de estímulos (precisão), ao processamento visual (lógica), à capacidade de analisar e integrar os estímulos mentalmente. Além disso, envolvem a capacidade de *gestalt* (compreensão de figura-fundo), a aptidão em

transformar a imagem mental em ato motor (esquemas mentais associados à construção gráfica ou motora), a competência em discriminação de formas e estímulos (auditivos, táteis) e a análise de proporcionalidade dos estímulos.

Segundo Miotto (2007), os principais processos cognitivos associados à identificação e reconhecimento de objetos incluem os:

Processos Visuais Primários: associados à acuidade visual, discriminação de formas, cor, movimentos e posição. Tais funções se relacionam às áreas cerebrais de projeções primárias (BA 17) tanto no hemisfério esquerdo quanto no direito.

Processos Aperceptivos: integram os processos visuais primários em estruturas perceptivas coerentes possibilitando perceber a forma de um objeto. Áreas visuais associativas tais como o córtex parietal e o têmporo-occipital no hemisfério direito estão particularmente relacionados a estas funções.

Processos Associativos: são responsáveis pela análise semântica do objeto ou reconhecimento do seu significado. Estão vinculados às regiões têmporo-occipital no hemisfério esquerdo.

Praxia e visuoconstrução

Referem-se às habilidades que permitem executar ações voltadas a um fim no plano concreto, por meio da atividade motora. Estas ações dependem de algumas condições: percepção visual, raciocínio espacial, habilidade para formular planos ou metas, comportamento motor e capacidade de monitorar o próprio desempenho (ZUCCOLO, RZEZAK, GÓIS, 2010).

I. 10. Avaliação cognitiva e Perfil Cognitivo

Os testes psicológicos são procedimentos sistemáticos para a obtenção de amostras de comportamento relevantes para o funcionamento cognitivo ou afetivo e para a avaliação destas amostras de acordo com certos padrões (URBINA, 2007).

São descritos como padronizados por se configurarem em processo sistemático, requerendo planejamento, uniformidade e meticulosidade, pois, para serem úteis, devem ser objetivos e passíveis de demonstração.

Ao avaliar amostras do comportamento, os testes se propõem a analisar pequenos subconjuntos de um todo maior, assim, são eficientes e contemplam a limitação de tempo disponível.

Os testes psicológicos são ferramentas criadas para ajudar na obtenção de inferências a respeito de indivíduos ou grupos (URBINA, 2007).

A avaliação visa a descrever e classificar o comportamento dos outros com o objetivo de enquadrá-lo dentro de alguma tipologia (PASQUALI, 2001).

O presente trabalho propôs-se a descrever o perfil cognitivo de uma amostra de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11*. Assim, objetivou avaliar algumas funções cognitivas, a saber, inteligência, funções executivas e funções de visuoconstrução.

Obviamente a opção por este recorte não implica na contemplação de todos os processos cognitivos.

..... **OBJETIVOS**

II. OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo principal descrever o perfil cognitivo de portadores da síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11* visando a contribuir para o estabelecimento de um fenótipo comportamental.

Em virtude de limitações como tempo e disponibilidade dos indivíduos que compõe a amostra, esta pesquisa configurou-se como um recorte, de tal modo, não contemplou todos os processos cognitivos, avaliando capacidade intelectual estimada, funções executivas e funções de visuoconstrução. Assim, partiu-se da hipótese experimental de que portadores de síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11* apresentam alterações significativas nas áreas em questão.

A despeito de tais restrições, esperou-se fornecer dados referentes ao comportamento cognitivo de pessoas portadoras da síndrome. Bem como destacar a necessidades de pesquisas, raras em nosso meio, que busquem avaliar os fenótipos cognitivos e comportamentais das diversas síndromes genéticas.

Ademais, estimular o desenvolvimento de pesquisas deste gênero permite a perspectiva de estruturação de novos tratamentos e rede de suporte, além de fornecer mais informações para o aconselhamento dos cuidadores, na busca pela minimização dos prejuízos adaptativos acarretados por tais patologias.

..... **JUSTIFICATIVA**

III. JUSTIFICATIVA

A escassa quantidade de estudos referentes ao perfil cognitivo da síndrome de Noonan, como de outras síndromes genéticas, justifica a necessidade de avaliações psicológicas que compactuem para a definição de suas características comportamentais.

Segundo Simon (2007), os fenótipos comportamentais e cognitivos da maioria das doenças genéticas típicas são bem menos caracterizados do que os fenótipos físico-médicos.

Observam-se escassos trabalhos na literatura que analisam as características cognitivas de pessoas afetadas pela síndrome de Noonan (BERTOLA, 2006). Conforme dito anteriormente, a maioria dos estudos levantados na revisão bibliográfica para esta pesquisa implica em amostras pequenas ou médias, sendo que nenhum deles foi realizado em nosso meio.

Apenas uma parte limitada dos trabalhos publicados refere a uma avaliação formal da eficiência intelectual e não há mensurações específicas a respeito de outras funções cognitivas, como desempenho executivo, processos mnésticos, processos atencionais e habilidades de visuoconstrução.

Por fim, mediante ao estudo de aspectos relevantes do funcionamento cognitivo, justifica-se a presente pesquisa também como um passo inicial na configuração de tratamentos específicos e mais adequados a esta população.

IV. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos (CEPH) do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Conforme Parecer, em reunião de 07.12.2009, o Comitê aprovou o projeto, por se tratar de uma “pesquisa relevante e original que deve ser conduzida” (ANEXO I).

Foi elaborado segundo as normas do Comitê um Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (TCLE), no qual constam a justificativa e os objetivos da pesquisa, os procedimentos a serem utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos e a informação de que esta pesquisa não oferece nenhum risco ao participante (ANEXO II).

Todos os indivíduos que compõem a amostra foram esclarecidos de que poderiam ter acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas. Estariam livres a retirar seu consentimento a qualquer tempo e deixar de participar do estudo. Foram assegurados da garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade. Por fim, foram informados que em casos de eventuais danos decorrentes da pesquisa, teriam a disponibilidade de assistência no Projeto Distúrbios do Desenvolvimento (PDD) do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, sob coordenação do Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior.

O Termo de Consentimento Livre-Esclarecido foi assinado em duas vias, uma que fica em posse do participante ou responsável. Todos os procedimentos foram precedidos da leitura do termo e de seu devido consentimento depois de prestados todos os esclarecimentos pertinentes.

V. METODOLOGIA

V. 1. Casuística

Foram avaliados, aleatoriamente⁷, 19 indivíduos portadores da síndrome de Noonan com mutação no gene *PTPN11*, de ambos os sexos, provenientes do Ambulatório de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sendo todos avaliados e diagnosticados clínica e laboratorialmente.

	n	Idade Média (anos)	Desvio Padrão (anos)
Sexo Feminino	6	21	14,81
Sexo Masculino	13	14,65	5,93
Total	19	14,45	5,67

Tabela 7: Caracterização da amostra conforme sexo e idade.

V. 2. Protocolo

A avaliação foi baseada em um protocolo que incluiu os subtestes *Cubos* e *Vocabulários* das Escalas Wechsler de Avaliação da Inteligência para crianças (WISC-III) e para adultos (WAIS-III), o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) e o teste Figuras Complexas de Rey.

⁷ Não houve critérios específicos de seleção da amostra, apenas foram avaliados aqueles pacientes que haviam sido diagnosticados clínica e laboratorialmente como portadores da síndrome de Noonan, desde que apresentassem mutação no gene *PTPN11*, configurando-se uma amostra de conveniência.

V. 3. Descrição dos instrumentos e método

V. 3. a. Escalas de Inteligência Wechsler

Desenvolvida a partir da concepção da inteligência como entidade agregada e global, isto é, como a capacidade do indivíduo em raciocinar, lidar e operar com propósito, racionalmente e efetivamente com o seu meio ambiente, as *Escalas de Inteligência Wechsler* são compostas por 13 subtestes. Estes subtestes avaliam diferentes aspectos da inteligência e compõem as escalas Verbal e de Execução.

A escala Verbal envolve a capacidade de lidar com símbolos abstratos e avalia a qualidade de educação formal e a estimulação do ambiente, bem como examina a compreensão, a memória e a fluência verbal.

A escala de Execução avalia o grau e a qualidade de contato não verbal com o ambiente; a capacidade de integrar estímulos perceptuais e respostas motoras pertinentes; a capacidade de trabalhar em situações concretas e a capacidade de avaliar informações visuo-espaciais.

Quociente Intelectual Estimado

Os pacientes foram avaliados no ambulatório de Genética do Hospital das Clínicas (FMUSP) na ocasião de seus retornos médicos. Oriundos de diferentes localidades, tornaram inviável a aplicação das escalas de inteligência Wechsler em sua versão completa. Desta forma, optou-se por realizar uma avaliação estimada de sua capacidade intelectual. A utilização de formas reduzidas das escalas Wechsler, com a escolha de dois ou mais subtestes,

para a estimação do quociente intelectual tem sido usado em várias populações clínicas (RINGE et al., 2007).

Assim, por ocasião desta pesquisa, elegeu-se pelos seguintes subtestes:

- Subteste *Cubos*: Examina a capacidade de análise e síntese; a capacidade de conceituação visuoespacial; a coordenação viso-motor-espacial; a organização e velocidade perceptual e a estratégia de solução de problema.

A tarefa consiste na construção de um modelo com cubos bicolores (branco/vermelho) a partir da apresentação do desenho. A pontuação depende do acerto e do tempo gasto na realização de cada modelo.

- Subteste *Vocabulário*: Avalia desenvolvimento da linguagem; o conhecimento semântico; a inteligência (geral) verbal; a estimulação do ambiente e/ou curiosidade intelectual e os antecedentes educacionais.

Nesta atividade, o probando deve dar o significado das palavras apresentadas. A pontuação é de acordo com a qualidade da resposta.

A escolha por estes subtestes apoiou-se na possibilidade de encontrar medidas quantitativas em uma tarefa verbal (Vocabulário) e outra não verbal (Cubos). Estudos de avaliação neuropsicológica apontam o uso freqüente destes subtestes como os menos afetados pelo efeito da idade e por prejuízos cerebrais em adultos. Ademais, as escalas Wechsler foram construídas tendo

como referencial teórico o fator geral (*fator g*) de Spearman, que conta com duas componentes: a capacidade edutiva (não verbal) e a reprodutiva (verbal).

V. 3. b. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

Aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia em 2005, o *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas* (WCST) é um instrumento originalmente construído para exame da capacidade de raciocínio abstrato e da capacidade para alterar as estratégias cognitivas conforme as contingências ambientais mutáveis. Considerado uma medida de “função executiva”, o WCST requer a capacidade de planejamento estratégico, exploração organizada do meio e flexibilidade mental utilizando os *feedbacks* ambientais, a fim de direcionar para um comportamento adaptado, modulando respostas impulsivas.

O WCST, enquanto um teste multifatorial, é especialmente sensível aos efeitos de comprometimentos no lobo frontal caso não haja déficits na compreensão da linguagem e rastreamento visuo-espacial (STUSS et al., 2000).

A singularidade do WCST está em fornecer escores objetivos para o sucesso total e para fontes específicas de dificuldade na tarefa, como conceitualização inicial ou desempenho em manter o contexto cognitivo (HEATON et al., 2005).

O WCST é constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-respostas, divididas em dois baralhos iguais de 64 cartas. As cartas podem conter figuras de 4 formas variadas (triângulos, estrelas, cruces ou círculos), em 4 cores diferentes (vermelho, verde, amarelo e azul) e apresentadas em 4

disposições de números conforme a quantidade de figuras (um, dois, três e quatro).

O probando é orientado a associar as cartas-respostas, uma a uma, com a carta-estímulo que julgar que melhor combine. O examinador apenas lhe informa se a associação está correta ou não e, a partir deste *feedback*, o probando deve descobrir o princípio de combinação.

A aplicação é interrompida quando o sujeito completa 6 categorias ou quando se encerram as 128 cartas-estímulo do baralho. Não há limite de tempo. A correção parte da marcação dos erros e discriminação de respostas perseverativas.

- *Resposta correta-incorreta*: determinada pelo *feedback* do examinador, segundo o princípio de classificação correto vigente.
- *Resposta ambíguas e não-ambíguas*: quando uma carta-resposta associa com uma carta-estímulo em uma e somente uma característica do estímulo é considerada uma resposta não-ambígua.
- *Perseverativa e não-perseverativa*: quando o probando persiste em responder a uma característica do estímulo que é incorreta, a resposta é considerada como combinando com o “princípio perseverante” e tem score como perseverativa.
- *Princípio perseverante*: 1. estabelecido no início do teste e na primeira vez que o probando faz um erro não-ambíguo; 2. quando o examinador muda o princípio de classificação sem o probando estar cômico, este tende a continuar a responder de acordo com o princípio previamente correto, caracterizando um erro perseverativo não-ambíguo.

- *Fracasso em manter o contexto*: ocorre quando o probando faz cinco ou mais pareamentos corretos consecutivos, mas então comete um erro, antes de completar a categoria com sucesso.
- *Respostas de nível conceitual*: são definidas como respostas corretas consecutivas que ocorrem em cursos de três ou mais.
- *Número de categorias completadas*: corresponde ao número de categorias (cada seqüência de 10 pareamentos consecutivos e corretos com a categoria critério de classificação).
- *Número de Ensaios Administrados*: quantos cartões foram utilizados na tarefa.
- *Aprendendo a aprender*: reflete a mudança média do cliente na eficiência conceitual, ao longo de categorias consecutivas.
- *Número de ensaios para completar a primeira categoria*: refere-se ao número total de ensaios para completar com sucesso a primeira categoria.

V. 3. c. Teste Figuras Complexas de Rey

O *Teste Figuras Complexas de Rey*, liberado para pesquisa conforme Conselho Federal de Psicologia, objetiva a investigação das funções de visuoconstrução a partir da cópia de uma figura e sua posterior reprodução visuoconstrutiva gráfica (ou seja, avalia também memória episódica⁸), que envolve as habilidades de síntese e construção.

⁸ Especificamente, a memória episódica visual gráfica.

Um intervalo de 3 minutos é dado entre o momento da cópia e o da reprodução, sem que o probando seja informado de que terá que reproduzir a figura de memória.

A pontuação é realizada por meio da avaliação da produção gráfica em termos de localização e de precisão das partes que compõem a figura.

V. 4. Análise dos resultados

A correção dos instrumentos seguiu as orientações prescritas nos manuais. Os escores brutos foram convertidos, uma vez que não transmitem qualquer significado.

Percentil

Um *escore de percentil* indica a posição relativa de um probando comparada a um grupo de referência, no caso, a amostra de padronização. Representa, especificamente, a percentagem de pessoas no grupo de referência que teve escore igual ou inferior a um determinado escore bruto (URBINA, 2007).

Escore Padrões

Os *escores brutos* são transformados em escalas que expressam a posição dos escores em relação à média em unidades de desvio padrão (URBINA, 2007).

Escore z

Um *escore z* expressa a distância entre um escore bruto e a média do grupo de referência em termos de seu desvio padrão (URBINA, 2007).

V.5. Estatística Descritiva

Os cálculos estatísticos foram efetuados por meio do programa BioEstat 5.0 utilizando-se:

- Média e desvio padrão;
- Teste *t* para verificar se diferença entre amostras é significativa;
- Correlação de Pearson para avaliar grau de correlação entre duas variáveis.

..... **RESULTADOS**

VI. RESULTADOS

Os resultados brutos obtidos na amostra estudada foram convertidos para escore padrão, permitindo a análise de seu desempenho segundo a padronização dos instrumentos adotados.

Eficiência Intelectual

Na amostra estudada encontrou-se uma variação entre inteligência normal (média) e retardo mental (deficitária).

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Quociente de Inteligência estimado	81,82	14,71	Variação entre inteligência normal (média) e retardo mental (deficitária)

Tabela 8: Média e desvio padrão do quociente de inteligência estimado da amostra.

O gráfico abaixo ilustra a variação.

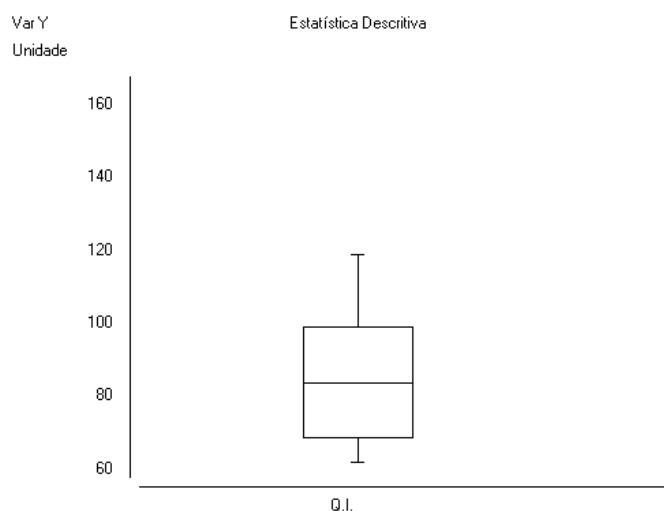


Gráfico 1: Média e desvio padrão do quociente de inteligência estimado da amostra

Observa-se na tabela 9 discreto melhor desempenho em aspectos verbais da inteligência, embora estatisticamente não significativa conforme teste t ($t = 0,67$) realizado, com p-valor maior que 0,0001⁹.

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Cubos	7,26	2,64	Variação entre um desempenho limítrofe a um médio.
Vocabulário	7,95	3,57	Variação entre um desempenho deficiente a um médio.

Tabela 9: Média e desvio padrão dos subtestes Cubos e Vocabulário.

O gráfico 2 mostra os desempenhos em Cubos e Vocabulário.

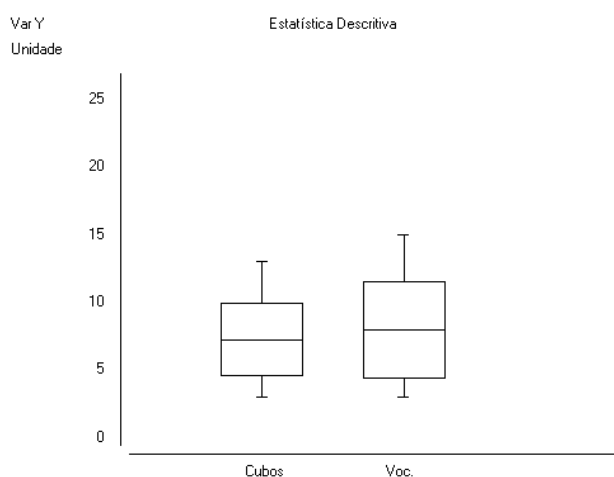


Gráfico 2: Média e desvio padrão dos subtestes Cubos e Vocabulário.

⁹ P-valor > 0,0001 aceita-se a hipótese de nulidade: não há diferença significativa entre as amostras de Cubos e de Execução.

Processos Executivos

A tabela 10 apresenta a média e o desvio padrão do escore padrão obtidos por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas em relação ao total de erros e o percentual de erros na amostra estudada.

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Total de erros	88,17	20,57	Variação entre um desempenho deficiente a um médio superior.
Percentual de erros	87	19,94	Variação entre um desempenho deficiente a um médio superior.

Tabela 10: Média e desvio padrão do escore padrão em relação aos erros.

A variação na amostra, em termos de desempenho, oscilou entre deficiente e médio superior.

O gráfico 3 ilustra esta variação.

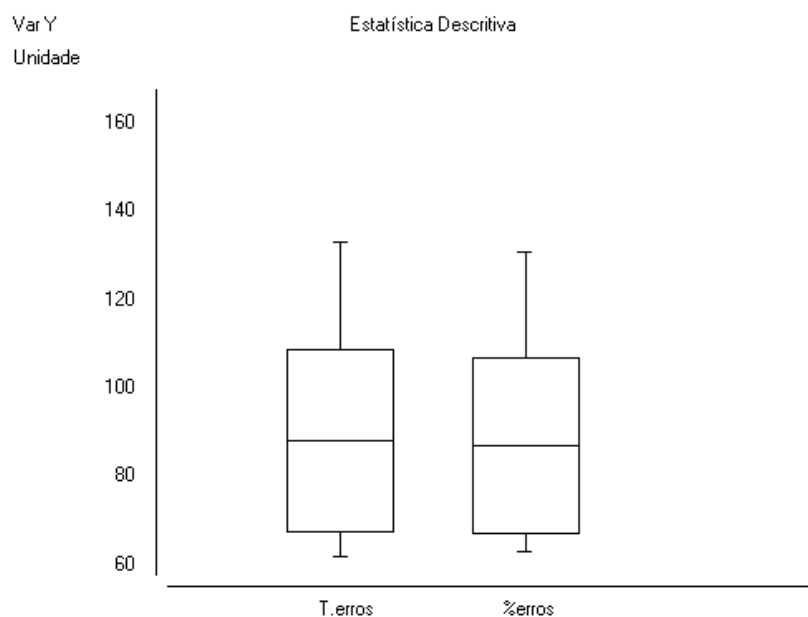


Gráfico 3: Média e desvio padrão do escore padrão em relação aos erros.

Legenda:

T.erros – Total de erros

%erros - percentual de erros

Com relação às respostas perseverativas, temos:

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Total de respostas perseverativas	85,22	22,43	Varição entre um desempenho deficiente a um médio superior.
Percentual de respostas perseverativas	83,83	21,38	Varição entre um desempenho deficiente a um médio.

Tabela 11: Média e desvio padrão do escore padrão em relação às respostas perseverativas.

A variação na amostra, em termos de desempenho de percentual de respostas perseverativas, oscilou entre deficiente e médio.

O gráfico 4 ilustra esta variação.

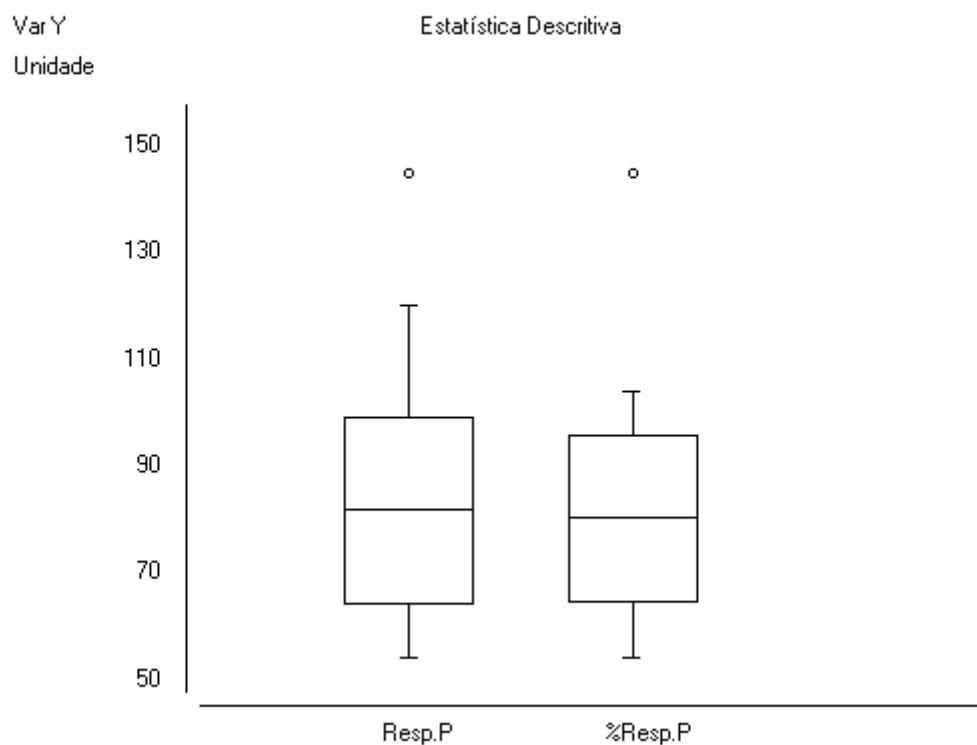


Gráfico 4: Média e desvio padrão do escore padrão em relação às respostas perseverativas.

Legenda:

Resp.P – Total de respostas perseverativas

%Resp.P - percentual de respostas perseverativas

No que diz respeito à caracterização dos erros, obteve-se:

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Erros Perseverativos	87,5	23,24	Variação entre um desempenho deficiente a um médio superior.
Percentual de Erros Perseverativos	86,17	20,67	Variação entre um desempenho deficiente a um médio superior.
Erros não perseverativos	95,33	21,50	Variação entre um desempenho limítrofe a um médio superior.
Percentual de Erros não perseverativos	98,67	23,70	Variação entre um desempenho limítrofe a um médio superior.

Tabela 12: Média e desvio padrão conforme tipo de erro.

Conforme a tabela 12, há maior tendência em cometer erros por perseveração. A variação esteve entre um desempenho deficiente a um médio superior, com relação aos erros perseverativos, e entre um desempenho deficiente a um médio superior, com relação aos erros não perseverativos.

O gráfico 5 ilustra a variação.

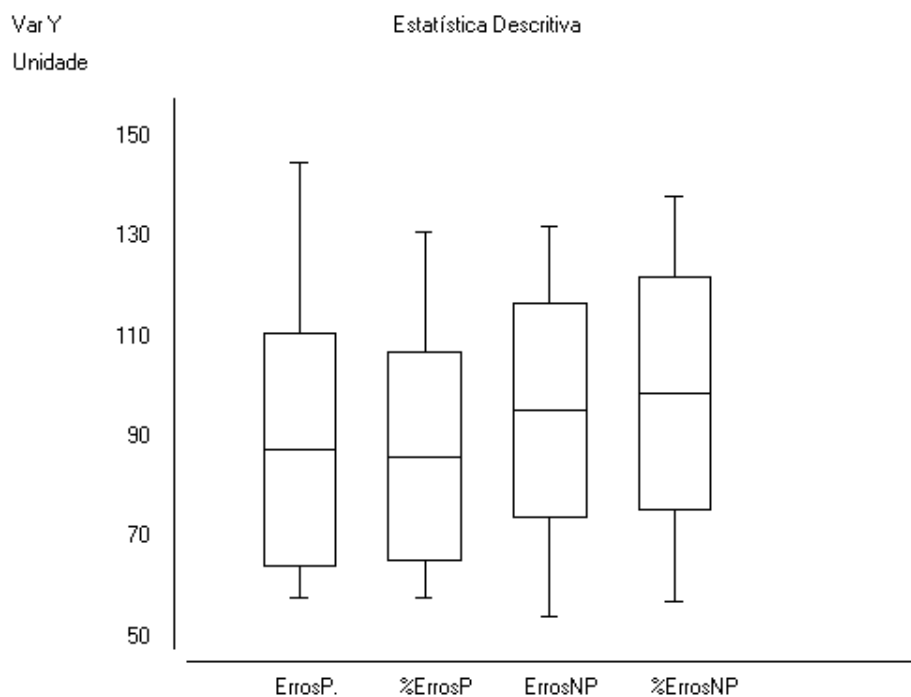


Gráfico 5: Média e desvio padrão conforme tipo de erro.

Legenda:

Erros.P – Total de erros perseverativos

%Erros.P - percentual de erros perseverativos

Erros.NP – Total de erros não perseverativos

%Erros.NP - percentual de erros não perseverativos

A tabela 13 mostra a média e o desvio padrão da amostra em termos de percentual de respostas de nível conceitual.

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Percentual de respostas de nível conceitual	86,17	17,47	Variação entre um desempenho deficiente a um médio superior.

Tabela 13: Média e desvio padrão de percentual de respostas de nível conceitual.

O gráfico a seguir apresenta esta variação.

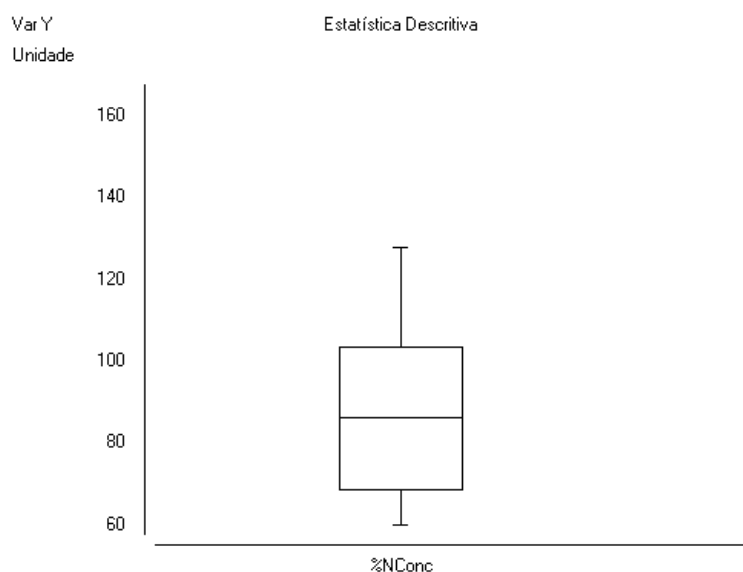


Gráfico 6: Média e desvio padrão de percentual de respostas de nível conceitual.

Legenda

%NConc – Percentual de respostas de nível conceitual

Funções de Visuo-construção

O desempenho da amostra, na fase de cópia, apresentou uma variação entre um desempenho médio/ médio superior e deficitário. Na fase de memória, a variação esteve entre um desempenho médio/ médio inferior e deficitário. Observa-se, assim, maior prejuízo na memória de evocação visuo-construtiva gráfica, embora seja importante considerar que qualitativamente os sujeitos da amostra apresentaram desorganização na fase de cópia, o que prejudica, conseqüentemente, sua evocação tardia.

	Média	Desvio Padrão	Classificação
Cópia	-2,94	3,58	Variação entre um desempenho médio/ médio superior e deficitário
Memória	-2,55	1,91	Variação entre um desempenho médio/ médio inferior e deficitário

Tabela 14: Média e desvio padrão na fase de cópia e de memória.

O gráfico 7 mostra o desempenho da amostra.

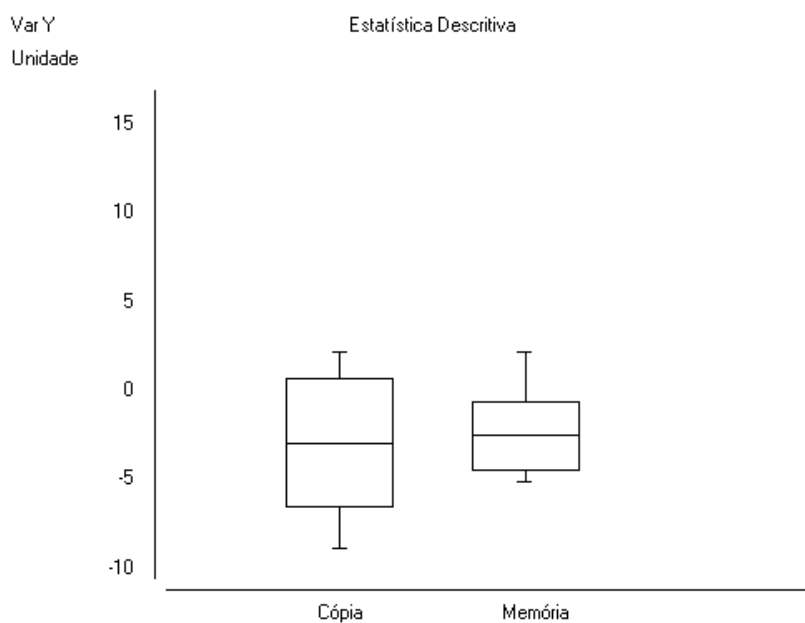


Gráfico 7: Média e desvio padrão na fase de cópia e de memória.

..... **DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

VII. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Estudo de Money e Kalus (1979), em uma amostra de 8 pacientes portadores da síndrome de Noonan, descreveu uma ampla variação de Q.I. , entre 64 e 127, embora sem uma análise conforme a mutação apresentada. Na presente amostra encontrou-se uma faixa mais homogênea de Q.I., o que argumenta em favor de uma característica muito mais vinculada à mutação que à síndrome propriamente dita.

Ainda com relação ao estudo de 1979, os autores apontaram que testes para áreas cognitivas específicas mostraram uma disparidade entre as habilidades verbais e práxicas em apenas alguns dos pacientes avaliados. Na presente amostra não houve diferença estatisticamente significativa entre aspectos verbais e não-verbais, o que também pode ser devido à maior homogeneidade da amostra por nós estudada, uma vez que essa compreendia somente um tipo de mutação.

Outra pesquisa que avaliou quociente intelectual em portadores da síndrome de Noonan encontrou índices de Q.I. variando de 48 a 130 em uma amostra com 35 crianças afetadas (VAN DER BURGT et al. 1999), indicando a ocorrência de retardo mental moderado.

Conforme mencionado anteriormente, no caso da população deste trabalho, os resultados assinalam variação menor na eficiência intelectual, de uma inteligência normal a um retardo mental leve. No estudo de Van der Burgt et al. (1999), assim como no de Moley e Kalus (1979), não há uma distinção do rendimento intelectual correlaciona às mutações associadas à síndrome de Noonan. Dessa forma, pode-se considerar que outras mutações acarretariam um rebaixamento da inteligência mais significativo, como a observada no gene *KRAS*. Conforme literatura atual, tal mutação, embora não tão prevalente como a no gene *PTPN11*, causaria maior frequência de retardo mental.

A partir dos resultados da amostra desta pesquisa, foi realizada uma análise estatística entre quociente intelectual e percentual de erros no teste Wisconsin, obtendo-se correlação moderada ($p = 0,33$), ou seja, o rebaixamento intelectual pode influenciar o aumento do número de erros no teste de funcionamento executivo. No entanto, tendo em vista o percentual de erros perseverativos nesta população, o quociente de inteligência não pode ser

responsabilizado estritamente pelo desempenho inferior em planejamento abstrato. Ademais, índices altos de prejuízo de categorização são observados na amostra, apontando dificuldade em formar conceitos. Outro indicativo de prejuízo executivo é a incapacidade de se amparar em *feedbacks* ambientais na alteração de estratégias para a resolução de problemas. Mais especificamente, isto representa o que alguns autores referem-se como inflexibilidade cognitiva, um déficit na auto-regulação do comportamento mediante a análise de fatores externos.

Dito de outra forma, a população estudada apresentou prejuízo significativo em manipular símbolos (conceitualização/ categorização) e em corrigir comportamentos inadequados a partir das respostas ambientais. Assim, a inabilidade na avaliação da eficiência e adequação dos comportamentos, por meio do manejo de múltiplas fontes de informação, coordenados com o uso do conhecimento adquirido, implicam em importantes comprometimentos funcionais sócio-ocupacionais, gerando problemas significativos quanto à adaptação social, à organização de vida diária e ao controle emocional (MALLOY-DINIZ et al., 2010).

Prejuízos nas funções executivas podem ser consideravelmente associados a déficits em habilidades sociais e responder pela ausência de vida social, conforme achados no estudo de Shaw et al. (2007) a partir da análise qualitativa de 112 adultos afetados.

No levantamento bibliográfico efetuado na ocasião desta pesquisa não foram localizados trabalhos que avaliassem especificamente os processos executivos em portadores da síndrome de Noonan (ver tabela 4). Há menções pouco específicas, por meio de escores comportamentais, como no estudo com 21 afetados (WOOD et al., 1995), de alto índice de distúrbios, entre eles, falhas do desenvolvimento da coordenação, perseveração, irritabilidade e problemas de comunicação.

No que diz respeito ao prejuízo de memória episódica visuo-construtiva gráfica, avaliado através do teste Figuras Complexas de Rey, não se encontram indícios de que este prejuízo refira-se efetivamente a déficits em processos mnésticos.

Stornetta e Zhu (2011), em estudo das vias *RAS* e *RAP* de sinalização na plasticidade sináptica e nos transtornos mentais, apontaram suas relações

no controle de vários processos fisiológicos. A plasticidade sináptica, como um dos aspectos do funcionamento adaptativo, estaria ligada ao aprendizado e à memória (Stornetta; Zhu, 2011), embora os pesquisadores ainda não tenham claros seus mecanismos. Diferentes pesquisas descreveram correlações entre síndromes genéticas e alterações nas vias *RAS/RAP* de sinalização, entre elas, a síndrome de Noonan, atribuindo a essas alterações, prejuízos em aprendizado e memória.

Apesar do desempenho no teste de visuo-construção sugerir a possibilidade de dificuldades em memória episódica, prejuízos na organização da cópia podem responder, em grande parte, por uma evocação tardia inadequada. O instrumento utilizado não fornece escores acerca da organização da construção gráfica da figura, mas uma análise qualitativa indica prejuízos na coordenação do ato motor (praxia).

A capacidade de planejamento é uma das funções executivas e, como observado na amostra estudada, processos executivos respondem pela maioria dos prejuízos adaptativos desta população. Isto justificaria o rebaixamento de escores na fase de memória do teste Figuras Complexas de Rey. Além disso, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os resultados nos subtestes Cubos e Vocabulário das escalas Wechsler, o discreto desempenho inferior em tarefa não verbal em relação à verbal, poderia ser explicada pelas dificuldades de planejamento.

..... **CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES**

VIII. CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES

As alterações encontradas nesta pesquisa seriam características da mutação ou da síndrome? Obviamente, tal distinção requer estudos que ampliem a amostra, bem como pesquisas que abarquem as demais mutações descritas na síndrome de Noonan. Uma análise preliminar responde afirmativamente à questão, uma vez que estudos anteriores não fizeram uma correlação discriminativa entre os processos cognitivos e as mutações associadas à síndrome.

Outra questão gerada, segundo discutido, é se o prejuízo apresentado no teste Figuras Complexas de Rey seria apenas em memória episódica visuo-constructiva gráfica de evocação tardia ou se acometeria outros processos mnésticos. Para que uma conclusão seja esboçada neste sentido, diferentes instrumentos deveriam ser administrados, estruturando protocolos específicos de avaliações cognitivas de funções que, inclusive, afetariam a memória, como processos atencionais, resgate de informações (memória de longo prazo) e sua posterior manipulação (memória de trabalho).

Por fim, avalia-se a necessidade de estudos pormenorizados acerca do funcionamento executivo dessa população, levando-se em consideração que diferentes comportamentos estão vinculados aos lobos frontais cerebrais. Neste trabalho, os achados apontaram importantes prejuízos nas funções executivas nesta população.

Ressalta-se, novamente, que tais funções compreendem uma vasta gama de processos cognitivos responsáveis sumariamente pela capacidade de planejamento e desenvolvimento de estratégias para a resolução de problemas, o que poderia justificar as descrições de prejuízos escolares e na vida social.

Isso posto, considera-se primordial a ampliação de estudos que correlacionem aspectos genéticos e comportamentais, uma vez que pesquisas desse gênero são escassas em nosso meio. Ademais, o conhecimento das alterações em processos cognitivos característicos permite o estabelecimento de programas de reabilitação mais específicos e, conseqüentemente, a minimização de prejuízos adaptativos que porventura acometam indivíduos afetados pelas mais variáveis patologias genéticas.

..... **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLANSON, J. E. ; HALL, J. G.; HUGHES, H. E.; PREUS, M.; WITT, R. D. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet*, v. 21, p. 507-14, 1985.

ALLANSON, J. E. Noonan syndrome. *J Med Genet*, v. 24, p. 9-13, 1987.

ALLANSON, J. E. Noonan syndrome. In: CASSIDY, S. B.; ALLANSON, J. E. (Org.). *Management of genetic syndromes*. 2. ed. New York: Wiley-Liss, 2005. p. 385-397.

ANDERSON, S. W.; DAMÁSIO, H.; JONES, R. D.; TRANEL, D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin exp Neuropsychol*, v. 13, p. 909-922, 1991.

AOKI, Y.; NIIHORI T.; KAWAMW, H.; KUROSAWA, K.; OHASHI, H.; TANAKA, Y.; FILICOMA, M.; KATO, K.; SUSUKI, Y.; KURE, S.; MATSUBARA, Y. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet*, v.37, p. 1038-1040, 2005.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR). Porto Alegre: ARTMED, 2002.

ASSUMPÇÃO JUNIOR, T. M. Esquizofrenia. In: *Psicopatologia: aspectos clínicos*. ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B. (org). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B. *Psicopatologia Evolutiva*. Porto Alegre: ARTMED, 2008.

ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B.; TARDIVO, L. S. L. P. C. (Org). *Psicologia do Excepcional: Deficiência Física, Mental e Sensorial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B. Transtornos Ansiosos. In: *Psicopatologia: aspectos clínicos*. ASSUMPÇÃO JUNIOR, F. B. (Org). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

BERTOLA, D. R.; SUGAYAMA, S. M.; ALBANO, L. M.; KIM, C. A.; GONZALEZ, C. H. Noonan syndrome: a clinical and genetic study of 31 patients. *Ver Hosp Clin Fac Med São Paulo*, v. 54, p. 147-50, 1999.

BERTOLA, D. R. Estudo do gene PTPN11 nos pacientes afetados pela síndrome de Noonan; Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

BZDÚCH, V. Noonan and Williams syndromes: basic differential diagnosis. *Clin Pediatr.*, v. 34, P. 622-623, 1995.

CARTA, C.; PANTALEONI, F.; BOCCHINFUSO, G.; STELLA, L.; VASTA, I.; SARKOZY, A.; DIGILIO, C.; PALLESCHI, A.; PIZZUTI, A.; GRAMMATICO, P.; ZAMPINO, G.; DALLAPICCOLA, B.; GELB, B. D.; TARTAGLIA, M. Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet*, v. 79, p. 129-135, 2006.

DE MAJO, S. F.; DE OTERO, B. C.; REICHMANN, A. Síndrome de Noonan: diagnóstico diferencial com el Síndrome de Turner. *Bol Néd Hosp Infant*, v. 36, p. 1089-97, 1979.

DUNCAN, W. J.; FOWLER, R. S.; FARKAS, L. G.; ROSS, R. B.; WRIGHT, A. W.; BLOOM, K. R.; HUOT, D. J.; SONDEHEIMER, H. M.; ROWE, R. D. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, v. 10, p. 37-50, 1981.

DYKENS, E. M.; HODAPP, R. M. Three steps toward improving the measurement of behavior in behavioral phenotype research. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, p. 617-630, 2007.

EYSENCK, M. W.; KEANE, M. T. Manual de Psicologia Cognitiva. Porto Alegre: ARTMED, 2007.

FUNARO, V. M. B. O. (coord). Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso. São Paulo: SIBi-USP, 2004.

FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; DE ALMEIDA, J. C.; BRIGGS, J. H. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, v. 1, p. 711-3, 1959.

FLAVELL, G. Webbing of the neck, with Turner's syndrome in the male. *Br J Surgery*, v. 31, p. 150-3, 1943.

FREEMAN, T.; GATHERCOLE, C. E. Perseveration – the clinical symptoms – in chronic schizophrenia and organic dementia. *Brit J Psychiat*, v. 112, p. 27-32, 1966.

GOEL, V.; GRAFMAN, J. Role of the right prefrontal cortex in ill-structured planning. *Cog Neuropsychol*, v. 17, p. 415-436, 2000.

GOEL, V.; GRAFMAN, J. Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, v. 33, p. 623-642, 1995.

GOTHELF, D. The behavioral Neurogenetics Center. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, p. 581-598, 2007.

HEATON, K. H.; CHELUNE, G. J.; TALLEU, J. L.; KAY, G. G.; CURTISS, G. Teste Wisconsin de Classificação de cartas: manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

HENNEKAM, R. C. M. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, v. 117C, p. 42-48, 2003.

HORIGUCHI, T.; TAKESHITA, K. Neuropsychological development change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment. *Brain Dev*, v. 25, p. 291-293, 2003.

JAMIESON, C. R.; VAN DER BURGT, I.; BRADY, A. F.; VAN REEN, M.; ELASAWI, M. M.; HOL, F.; JEFFERY, S.; PATTON, M. A.; MARIMAN, E. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat gene*, v. 8, p. 357-360, 1994.

KOBYLINSKI, O. Ueber eine flughautähnliche Ausbreitung am Halse. *Arch Anthropol*, v. 14, p. 343-8, 1183.

LEE, D. A.; PORTNOY, S.; HILL, P.; GILLBERG, C.; PATTON, M. A.; Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 47, p. 35-38, 2005.

LEZAK, M. D. The problem of assessing executive functions. *In J Psychol*, v. 17, p. 281-297, 1982.

MALLOY-DINIZ, L.; FUENTES, D.; SEDÓ, M.; LEITE, W. B. Funções Executivas. In: FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L.; CAMARGO, C. H. P.;

COSENZA R. M (Org.). Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre, ARTMED, 2008.

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*, v. 3, p. 459-465, 2003.

MARTIN, A. Neuropsychiatric genetic syndromes. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, n.3, 2007

MENDEZ, H. M. M.; OPITZ, J. Noonan's syndrome: a review. *AM J Med Genet*, v. 21, p. 493-506, 1985.

MIOTTO, E. C. Neuropsicologia: conceitos fundamentais. In: Neuropsicologia e as interfaces com as neurociências. MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S.; SCAFF, M. (Org). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2007.

MONEY, J.; DUTCH, C. Adolescent males with Noonan's syndrome: behavioural and erotosexual status. *J Paediatr Psychol*, v. 6, p. 265-274, 1981.

MONEY, J.; KALUS, J. R. E. Noonan's syndrome. IQ and specific disabilities. *Am J Dis Child*, v. 133, p. 846-50, 1979.

NARUMI, Y.; AOKI, Y., NIIHORI, T.; NERI, G.; CAVE, H.; VERLOES, A.; NAVA, C.; KAYAMURA, M. I.; OKAMOTO, N.; KUROSAWA, K.; HENNKAM, R. C. M.; WILSON, L. C.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; WIECZOREK, D.; LAPUNZINA,

P.; OHASHI, H.; MAKITA, Y.; KONDO, I.; TSUCHIYA, S.; ITO, E.; SAMESHIMA, K.; KATO, K.; KURE, S.; MATSUBARA, Y. Molecular and clinical characterization of cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet Part A*, v. 143A, p. 799-807, 2007.

NIIHORI, T.; AOKI, Y.; NARUMI, Y.; NERI, G.; CAVE, H.; VERLOES, A.; OKAMOTO, N.; HENNEKAM, R. C.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; WIECZOREK, D.; KAYAMURA, M. I.; KUROSAWA, K.; OHASHI, H.; WILSON, L.; HERON, D.; BONNEAE, D.; CORONA, G.; KANAME, T.; NARITOMI, K.; BAUMANN, C.; MATSUMOTO, N.; KATO, K.; KURE, S.; MATSUBARA, Y. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet*, v. 38, p. 294-296, 2006.

NOONAN, J. A.; EHMKE, D. A. Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*, v. 63, p. 468-470, 1963.

NOONAN, J. A. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child*, v. 116, p. 373-80, 1968.

NOONAN, J. A. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin pediatr*, v. 33, p. 548-55, 1994.

NOONAN, J.; O'CONNOR, W. Noonan syndrome: a clinical description emphasizing the cardiac findings. *Acta Pediatric Jap*, v. 38, p. 76-83, 1996.

NORA, J. J.; NORA, A. H.; SINHÁ, A. K.; SPANGLER, R. D.; LUBS, H. A. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*, v. 127, p. 48-55, 1974.

OPITZ, J. M.; SUMMITT, R. L.; SARTO, G. E. Noonan's syndrome in girls: a genocopy of the Ullrich-Turner syndrome. *J Pediatr*, v. 67, p. 968, 1965.

OPITZ, J. M.; PALLISTER, D. P. Brief historical note: the concept of "gonadal dysgenesis". *Am J Med Genet*, v. 4, p. 333-43, 1979.

PADOVANI, C. R.; KIM, C. A.; ASSUMPCÃO JUNIOR, F. B. Comportamento Social em jovens com a síndrome de Williams-Beuren. *Boletim Academia Paulista de Psicologia*. V.80, nº01/11, 231-239p., 2011.

PASQUALI, L. (org) Técnicas de Exame Psicológico – TEP Manual. Volume 1: Fundamentos das Técnicas Psicológicas. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

PORTEOUS, M. E. M.; GOUDIE, D. R. Aarskog syndrome. *J Med Genet*, v. 28, p. 44-7, 1991.

REY, A. Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas: Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1998/1999.

ROBERTS, A. E.; ARAKI, T.; SWANSON, K. D.; MONTGOMERY, K. T.; SCHIRIPO, T. A.; JOSHI, V. A.; LI, L.; YASSIN, Y.; TAMBURINO, A. M.; NEEL,

B. G.; KUCHERLAPATI, R. S. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 39, p. 70-74, 2006a.

RIBEIRO, A. C. M. M. Avaliação do padrão de crescimento na síndrome de Noonan em pacientes com mutações identificadas nos genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* e *KRAS* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011: 97p.

RINGE, W. K.; SAINE, K. C.; LACRITZ, L.H.; HYNAN, L. S.; CULLUN, C. M. Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligent Scale – III. *Sage Publications Assessment*, V. 9, p. 254, 2007.

ROBBINS, T. W. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Phil Trans R Soc Lond B*, v. 351, p. 1463-1471, 1996.

ROSSI, N. F.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETI, C. M. Genética e linguagem na síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. 2006.

SARIMSKI, K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns*, v. 11, p. 383-390, 2000.

SCHUBBERT, S.; ZENKER, M.; ROWE, S. L.; BÖLL, S.; KLEIN, C.; BOLLAG, G.; VAN DER BURGT, I.; MUSANTE, L.; KALSCHUEER, V.; WEHNER, L. E.; NGUYEN, H.; WEST, B.; ZHANG, K. Y. J.; SISTERMANS, E.; RAUCH, A.;

NIEMEYER, C. M.; SHANNON, K.; KRATZ, C. P. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 38, p. 331-336, 2006.

SHARLAND, M.; NURCH, M.; MCKENNA, W. M.; PATTON, M. A. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*, v. 67, p. 178-183, 1992.

SHAW, A. C.; KALIDAS, K.; CROSBY, A. H.; JEFFERY, S.; PATTON, M. A. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*, v. 92, p. 128-132, 2007.

SILVA, C. R. L. ; SILVA, R. C. L. Compacto Dicionário de Saúde. São Caetano do Sul, São Paulo: Yendis Editora, 2009.

SIMON, T. J. Cognitive Characteristics of Children with Genetic Syndromes. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, p. 599-616, 2007.

SOUZA, R. O. et al. Contribuição à neuropsicologia do comportamento executivo: Torre de Londres e teste de Wisconsin em indivíduos normais. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 59, n. 3A, set. 2001.

STORNETTA, R. L.; ZHU, J. J. Ras and Rap signaling in synaptic plasticity and mental disorders. *Neuroscientist*, 17 (1): 54-78, February, 2011.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M. S.; SPREEN, O. A compendium of neuropsychological tests. 3th edition. Oxford: 2006.

STUSS, D. T.; LEVINE, B.; ALEXANDER, M. P.; HONG, J.; PALUMBO, C.; HAMER, L. et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, v. 38, p. 388-402, 2000.

TARTAGLIA, M.; MEHLER, E. L.; GOLDBERG, R.; ZAMPINO, G.; BRUNNER, H. G.; KREMER, H.; VAN DER BURGT, I.; CROSBY, A. H.; ION, A.; JEFFREY, S.; KALIDAS, K.; PATTON, M. A.; KUCHERLAPATI, R. S.; GELB, B. D.; Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 29, p. 465-468, 2001.

TARTAGLIA, M.; KALIDAS, K.; SHAW, A.; SONG, X.; MUSAT, D. L.; ZAMPINO, G.; VAN DER BURGT, I.; BRUNNER, H. G.; BERTOLA, D. R.; CROSBY, A. H.; ION, A.; KUCHERLAPATI, R. S.; JEFFERY, S.; PATTON, M. A.; GELB, B. D. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, v. 70, p. 1555-1563, 2002.

TARTAGLIA, M.; GELB, B. D. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, v. 6, p. 45-68, 2005.

TARTAGLIA, M.; PENNACCHIO, L. A.; ZHAO, C.; YADAV, K. K.; FODALE, V.; SARKOZY, A.; PANDIT, B.; OISHI, K.; MARTINELLI, S.; SCHACKWITZ, W.; USTASZWEWSKA, A.; MARTIN, J.; BRISTOW, J.; CARTA, C.; LEPRI, F.; NERI, C.; VASTA, I.; GILBSON, K.; CURRY, C. J.; SIGUERO, J. P. L.; DIGILO, M. C.; ZAMPINO, G.; DALLAPICCOLA, B.; BAR-SAGI, D.; GELB, B. D. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*, v. 39, p. 75-79, 2007.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, v. 23, p. 566-74, 1938.

ULLRICH, O. Über typische kombinationsbilder multipler Abartungen. *Zschr Kinderh*, v. 49, p. 271-6, 1930.

UMBERTO, E; MARTINI, C. M. *Em que crêem os que não crêem?* Rio de Janeiro: Editora Record, 2001.

URBINA, S. Fundamentos da Testagem Psicológica. Porto Alegre: ARTMED, 2007.

VAN DER BURGT, I.; BERENDS, E.; LOMMEM, E.; VAN BEERSUMS, S.; HAMEL, B.; MARIMAN, E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, v. 53, p. 187-191, 1994.

VAN DER BURGT, I.; THOONEN, G.; ROOSENBOOM, N.; ASSMAN-HULSMANS, C.; GABREELS, F.; OTTEN, B.; BRUNNER, H. G. Patterns of cognitive functioning in school-age children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Paediatr*, v. 135, p. 707-713, 1999.

VAN DER BURGT, I.; BRUNNER, H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet*, v. 94, p. 46-51, 2000.

VAN DER BURGT, I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, v. 2, p. 4, 2007.

VENKITARAMANI, D. V.; LOMBROSO, P. J. *Chil Adolesc Psychiatric Clin N Am*, v. 16, p. 541-556, 2007.

WECHSLER, D. Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. 3 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

WECHSLER, D. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual para administração e avaliação. 3 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WOOD, A.; MASSARANO, A.; SUPER, M.; HARRINGTON, R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child*, v. 72, p. 153-155, 1995.

WOOD, G. M. O.; CARVALHO, M. R. S.; ROTHE-NEVES, R.; HAASE, V. G. Validação da Bateria de Avaliação da Memória de Trabalho (BAMT-UFMG). *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 14 (2), p. 325-341, 2001.

ZENKER, M.; LEHMANN, K.; SCHULZ, A. L.; BARTH, H.; HANSMANN, D.; KOENIG, R.; KORINTHENBERG, R.; KREISS-NACHTSHEIM, M.; MEINICKE, P.; MORLOT, S.; MUNDLOS, S.; QUANTE, A. S.; RASKIN, S.; SCHNABEL, D.; WEHNER, L. E.; KRATZ, C. P.; HORN, D.; KUTSCHE, K. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet*, v. 44, p. 131-135, 2007.

ZUCCOLO, P. F.; RZEZAK, P.; GÓIS, J. O. Praxia e Visuoconstrução. In: MALLOY-DINIZ, L. F.(Org) Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: ARTMED, 2010.

Referências das Imagens

http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=S%C3%ADndrome+De+Noonan&lang=3 Acesso em 02 jul. 2011.

<http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/sindrome-willians.htm>

Acesso em 03 jul. 2011.

<http://xoxokeat.blogspot.com/2010/10/sindrome-de-aarskog.html>
Acesso em 03 jul. 2011.

<http://www.taps.org.br/Paginas/smentalartigo03.html>
Acesso em 03 jul. 2011.

GLOSSÁRIO

A	Alexitimia Anomalias ungueais	incapacidade de exprimir verbalmente as emoções variação ou desvio relativo a unhas ou ao osso lacrimal.
B	Braquidactilia	tamanho anormalmente curto dos dedos ou artelhos em razão de má-formação congênita ou de uma interrupção do seu crescimento.
C	Cardiopatia obstrutiva hipertrófica Cifose Clinobraquidactilia Coxins Criptorquidismo <i>Cubitus valgus</i>	afecção cardíaca exageração ou angulação da curva posterior normal da coluna. deflexão medial ou lateral permanente de um ou mais dedos da mão. parte mole debaixo dos pés dos mamíferos falha no desenvolvimento, na qual os testículos deixam de descer até a bolsa escrotal. alteração do ângulo normal do cotovelo, com deslocação do antebraço para fora.
D	Diátese sanguínea Displasia	tendência à púrpura. desenvolvimento anormal de um tecido que envolve problemas de multiplicação e anomalias celulares.
E	Efélides Epicanto Escoliose Espinha bífida Esplenomegalia Esporádico Estenose Pulmonar	pequenas manchas pigmentares, arredondadas, planas, de cor amarela, bege ou amarronzada. prega cutânea que vai do nariz ao supercílio na pálpebra, na raça amarela. curvatura lateral da coluna vertebral deficiência no fechamento da rede óssea da medula espinhal na época do seu desenvolvimento, antes do nascimento. aumento do baço. o mesmo que isolado, não freqüente. condição, normalmente presente ao nascimento, na qual o fluxo sangüíneo do ventrículo direito do coração é obstruído em diversos graus
F	Filtro hipoplásico	filtro nasal diminuído.
H	Hepatoesplenomegalia Hipertelorismo	aumento do fígado e do baço. separação excessiva de dois órgãos ou

	Hipoplasia maxilar Hipospádia	duas partes diminuição do volume do maxilar. anomalia de posição do meato urinário que se abre na face inferior do pênis (homem) e da uretra que se abre no interior da vagina (mulher).
L	Linfedema	tumefação de algum órgão do corpo, decorrente da perturbação ou obstrução na circulação linfática.
M	Macrostomia	doença congênita que resulta em deformidade na conformação da boca, apresentando a cavidade bucal ampliada no sentido das orelhas
N	Narinas antervertidas Nevos	narinas inclinadas para frente. má-formação congênita da pele, em forma de mancha ou tumor.
O	Orelhas displásicas	orelhas com desenvolvimento anormal de tecido.
P	<i>Pectus excavatum</i> <i>Pectus carinatum</i> <i>Pterigium colli</i> Ptose palpebral	deformidade do tórax e osso esterno caracterizada por uma depressão do esterno e costelas na frente do tórax. conhecido como “peito de pombo”. pescoço alado. queda da pálpebra superior.
Q	Quelóides Queratose pilar atrófica de face	elevação dura da pele em forma de pata de lagostas. espessamento patológico da camada córnea da epiderme.
R	Retromicrognatia	situação de retração do maxilar no perfil facial.
T	Trombocitopenia	diminuição do número de trombócitos no sangue circulante

ANEXO I



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPH-IP

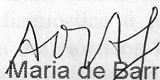


Of.138-CEPH-IP - 08/12/2009

Senhor Professor,

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH-IP) em reunião de 07.12.2009 aprovou, conforme parecer anexo, o Projeto de Pesquisa nº 2009.060, intitulado: "*Perfil cognitivo de pessoas portadoras de Síndrome de Noonan*", a ser desenvolvido por sua orientanda Carolina Rabello Padovani, nível Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Clínica do IPUSP.

Atenciosamente,


Profa. Dra. Ana Maria de Barros Aguirre
Coordenadora do CEPH-IP

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior
Pós-Graduação em Psicologia Clínica
IPUSP

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO INSTITUTO DE PSICOLOGIA DA USP Departamento de Psicologia Clínica

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE

1-

Nome:.....

.

Documento de Identidade:.....Data de Nascimento: Sexo: M() F
()

Endereço:.....No°:.....

Apt.:.....

Bairro:.....CEP:.....Cidade:.....

.....

Telefone: (.....).....

2- Dados do Responsável Legal pelo participante

Nome:.....

.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, cuidador,
etc):.....

Documento de Identidade:..... Data de Nascimento:

.....

Endereço:.....No°:.....

Apt.:.....

Bairro:.....CEP:.....

Cidade:.....

Telefone: (.....)..... Cel:(.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Perfil cognitivo de pessoas portadoras da Síndrome de Noonan

2. PESQUISADORA:

Carolina Rabello Padovani

Cargo: Psicóloga

Inscrição Conselho Regional de Psicologia: CRP 06/93638

Contato: carolina.padovani@usp.br

DEPARTAMENTO DO IP-USP: Psicologia Clínica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: **Sem Riscos**

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR SOBRE A PESQUISA

- Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Conhecer os aspectos cognitivos de pacientes portadores da síndrome de Noonan.

- Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos:

Serão utilizadas provas (testes) psicológicas padronizadas com objetivo de comparação de resultados do grupo avaliado com amostra normativa (média da população não portadora da síndrome). As aplicações dos instrumentos serão realizadas em horário agendado, sempre precedida pela leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e/ou responsáveis.

- Benefícios que poderão ser obtidos:

Os futuros encaminhamentos para serviços especializados poderão ser mais adequados, além de ajudar na orientação na escolha e adaptação no ambiente escolar.

- Esta pesquisa não oferece nenhum risco ao participante.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

- Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
- Liberdade de retirar seu consentimento (sua autorização) a qualquer momento e de deixar de participar do estudo.
- Garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade (não será divulgado nome nem tampouco quaisquer informações pessoais)
- Disponibilidade de assistência no Projeto Distúrbios do Desenvolvimento (PDD) Instituto de Psicologia da USP, sob coordenação do Prof. Dr. Francisco B. Assumpção Junior, por eventuais danos, decorrentes da pesquisa.

V – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

- Este termo de consentimento, assim como a presente pesquisa tiveram aprovação pelo CEPH – **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres-Humanos**, situado na: Av Prof. Mello Moraes, 1721, Bloco G, sala 22, Cidade Universitária – São Paulo – S.P. Telefone: (11)3097-0529 - e-mail: ceph.ip@usp.br
- Este termo de consentimento deverá ser assinado em duas vias, uma que ficará em posse do responsável legal da criança e outra com a pesquisadora.

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20.....

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador Responsável