

Natalia Freitas Rossi

**Caracterização do fenótipo comportamental e de
linguagem na síndrome de Williams-Beuren**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Biológicas: área de concentração: Genética

Orientadora: Profa. Dra. Célia Maria Giacheti

Botucatu – SP

2010

**“Nossa entrada no mundo da Ciência e da Tecnologia será pela porta de trás, a da Ciência em construção, e não pela entrada mais grandiosa da Ciência acabada”
(LATOUR, 2000, p. 16)**

Dedico este trabalho

À cada um dos indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren e seus familiares que, gentilmente, ajudaram na “escrita” desse trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, que é o meu orientador divino, e que me guia nesses caminhos, nem sempre fáceis, porém necessários de serem percorridos como parte do meu crescimento espiritual e pessoal.

Aos meus pais, Silvia e Luiz, que têm responsabilidade direta sobre o produto final desse trabalho, quando desde a minha graduação incentivaram todo e qualquer movimento no sentido de que eu pudesse continuar na vida acadêmica, mesmo, quando nos momentos mais difíceis parecia que não seria possível continuar.

Ao meu marido Rogério, grande incentivador do meu trabalho e que soube compreender da forma mais respeitosa e bem humorada possível as minhas ausências, mas, principalmente, por confiar e acreditar nas minhas opções, tomando-as também como dele, mesmo que isso tenha nos levado a uma distância de alguns 7.000 Km. Minha eterna gratidão.

Ao meu irmão Gustavo e a minha cunhada Marília, que compartilham comigo a escolha pela vida acadêmica, embora por áreas distintas, mas que damos conta de entrelaçá-las nos momentos de convivência.

Aos meus sogros, José Franciso e Ozélia e minha cunhada Ana Olívia, pela paciência, compreensão e incentivo que demonstraram comigo durante a realização desse trabalho.

Ao meu tio Eliás (*in memoriam*), de quem infelizmente eu não pude me despedir, por estar do outro lado do atlântico desenvolvendo parte desse trabalho, e aos meus primos, Raquel, Junior e à minha tia Cecília.

À minha orientadora, Profa. Dra. Célia Maria Giacheti, que exerce no sentido mais verdadeiro da palavra o papel de orientação, da qual tive o privilégio de desfrutar desde a graduação, depois no mestrado e agora no doutorado. Por esses anos de parceria e convivência minha gratidão e respeito profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” pelos ensinamentos ao longo da minha pós-graduação e por ter acreditado neste trabalho.

Ao Dr. Danilo Moretti-Ferreira, que abriu as portas do seu serviço para receber a Fonoaudiologia, e por ter confiado a mim um dos seus temas de investigação, ajudando sempre na viabilização de grandes conquistas.

À Deise Helena de Souza, com quem compartilho a realização desse trabalho pelo mesmo programa de Pós-Graduação, e por ter me recebido gentilmente tantas vezes na sua casa.

Ao Prof. Dr. Óscar Gonçalves, quem eu tive o prazer de conhecer e ter sido orientada durante os 4 meses de estadia no Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho, Braga, Portugal, e pelo aprendizado nas suas discussões semanais junto aos seus orientandos.

À Dra. Adriana Sampaio, exemplo de dinamismo, que contribuiu significativamente para a realização deste trabalho, sendo também uma referência durante a minha estadia no Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho, Braga.

À Dra. Margarida Henriques da Universidade do Porto, Portugal pelas horas de treinamento e ensino para o uso do protocolo de avaliação da narrativa oral.

À Dra Helena Garayzábal, da Universidade Autônoma de Madrid, pela parceria de trabalho iniciada no Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho, Braga, Portugal.

À Juelina Nunes, mãe da Jéssica e presidente da Associação Brasileira da Síndrome de Williams do Brasil, quem eu pude conhecer e admirar pela sua incansável luta na busca pelo respeito e direitos dos portadores da síndrome de Williams.

À Dra. Gimol Benzáquem Perosa do Departamento de Neurologia e Psiquiatria Infantil e à psicóloga Patrícia Blumantal pelas avaliações psicológicas dos indivíduos deste trabalho.

À Profa. Dra. Agnes Fett Conte, da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, à Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes e ao Prof. Dr. Carlos Steiner, da Universidade de Campinas, que contribuíram viabilizando seus pacientes para participarem deste trabalho.

Ao Dr. Antonio Richieri-Costa pelas ricas discussões sobre os casos deste trabalho.

Ao Dr. Adriano Dias pela realização e assistência na parte estatística deste trabalho.

À equipe do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC) - Seção de Neuroinformática e Neuroimagem Estrutural da Universidade Federal de São Paulo, Dr. Rodrigo Affonseca Bressan, Dra. Andrea Parolin Jackowski, Dr. Acioly Lacerda e à Stella Maria Malta.

À Dra. Isabel Bordin da Universidade Federal de São Paulo, por ter disponibilizado um instrumento de pesquisa importante para a realização deste trabalho, e também pela orientação quanto ao uso e análise.

À Dra. Cristiana Ferrari, da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília, Unesp, pelas ricas discussões, principalmente nestes momentos finais de fechamento dos dados deste trabalho.

Aos queridos amigos de pós-graduação, Gustavo, Carlos Eduardo e Bruno, pela assistência e sempre prontidão que têm para me ajudar.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, Luciene e Herivaldo, pelas orientações constantes ao longo da realização deste trabalho.

Ao serviço de revisão bibliográfica e elaboração de ficha catalográfica da biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Programa de Doutorando no Brasil com Estágio no Exterior – PDEE) pelo auxílio financeiro deste trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Síndrome de Williams-Beuren: diagnóstico e etiologia	19
1.2. Síndrome de Williams-Beuren: correlação genótipo-fenótipo	23
1.3. Síndrome de Williams-Beuren: fenótipo comportamental.....	30
1.4. Síndrome de Williams-Beuren: fenótipo cognitivo e de linguagem.	32
2. JUSTIFICATIVAS	42
3. OBJETIVOS	44
4. ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5. MATERIAL E MÉTODOS	48
5.1. CASUÍSTICA	48
6. MÉTODOS.....	59
6.1. Inventário de problemas comportamentais	59
6.2. Avaliação da linguagem	59
<i>ARTIGO CIENTÍFICO 1</i>	64
<i>ARTIGO CIENTÍFICO 2</i>	88
<i>ARTIGO CIENTÍFICO 3 – versão submetida</i>	112
<i>ARTIGO CIENTÍFICO 3 – versão em português.....</i>	131
<i>CONCLUSÕES GERAIS.....</i>	149
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151
ANEXO 1.....	179
ANEXO 2.....	180

LISTA DE FIGURAS

.....	22
Figura 1. Representação esquemática da região 7q11.23 indicando o ponto de quebra das deleções de 1.55Mb, entre os blocos B centromérico e medial e deleções de 1.8Mb entre os blocos A centromérico e medial	
.....	52
Figura 2. Indivíduos com a SWB do Brasil que compuseram o grupo amostral	

LISTA DE TABELAS

.....	50
Tabela 1. Frequência de sinais clínicos do grupo com a SWB do Brasil	
.....	54
Tabela 2. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil do artigo científico 1	
.....	56
Tabela 3. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles do artigo científico 2 (estudo 1)	
.....	56
Tabela 4. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e de Portugal do artigo científico 2 (estudo 2).	
.....	58
Tabela 5. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles por idade mental do estudo 3.	
.....	58
Tabela 6. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles por idade cronológica do estudo 3.	

LISTA DE QUADROS

.....	24
Quadro 1 – Apresentação dos 28 genes localizados na região 7q11.23 da SWB com seus respectivos nomes, função e relação com o fenótipo	

LISTA DE SIGLAS

ABFW = Teste de Linguagem Infantil
ABSW = Associação Brasileira da Síndrome de Williams
CA = *Chronological Age*
CBCL = *Child Behavior Checklist*
CNV = *Copy Number Variation*
CPS = *Cocktail Party Speech*
EAS = Estenose Aórtica Supravalvar
FAMERP = Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FISH = Hibridização *in situ* por Fluorescência
FSIQ = *Full Scale Intellectual Quotient*
IC = Idade cronológica
IM = Idade mental
ITPA = Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas
LCR = *Low Copy Repeat*
MA = *Mental Age*
NAHR = *Non Allelic Homologous Recombination*
QI = Quociente Intelectual
QIE = Quociente Intelectual Executivo
QIT=Quociente Intelectual Total
QIV = Quociente Intelectual Verbal
SAG = Serviço de Aconselhamento Genético
SWB = Síndrome de Williams-Beuren
TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TVIP=Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody*
UMINHO = Universidade do Minho
UNESP = Universidade Estadual Paulista
UNICAMP=Universidade de Campinas
WBSCR = *Williams Beuren Syndrome Critical Region*
WS = *Williams Syndrome*
WSCP = *Williams Syndrome Cognitive Profile*

RESUMO

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio neurodesenvolvimental causado por uma deleção hemizigótica de 1.5Mb na região cromossômica 7q11.23. Essa síndrome é reconhecida pelo comportamento sociável com fala fluente e favorecimento das habilidades auditivas se comparadas às visuais. O objetivo deste estudo foi caracterizar o fenótipo comportamental e da linguagem na SWB. A casuística geral desta pesquisa foi formada por 40 indivíduos com diagnóstico da SWB, positivos para a deleção do gene da *Elastina* na região cromossômica 7q11.23 confirmado pela técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH), sendo 30 falantes do Português do Brasil e 10 falantes do Português de Portugal. Também foram avaliados 30 indivíduos controles falantes do Português do Brasil e 10 falantes do Português de Portugal. Para responder ao objetivo, a pesquisa foi dividida em 3 estudos. O objetivo do estudo 1 foi investigar problemas comportamentais de crianças e adolescentes com a SWB, identificados pelos pais e correlacioná-los ao desempenho intelectual e de linguagem. No estudo 2, o objetivo foi caracterizar o perfil da fluência da fala em indivíduos com a SWB na situação de narrativa, comparando-os com indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem e idade mental. O objetivo do estudo 3 foi comparar o desempenho de indivíduos com SWB com controles semelhantes por idade mental e cronológica em tarefas auditivas e visuais, além de investigar o perfil de habilidades auditivas comparadas às visuais. Foi aplicado o inventário comportamental *Child Behavior Checklist* (CBCL/6-18 anos), provas e testes de linguagem para o estudo 1. Foram aplicadas tarefas em situação de narrativa, com apresentação de figura de ação e figuras sequenciais para análise da fluência no estudo 2. O Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas foi utilizado no estudo 3. Os resultados dos estudos mostraram que problemas de atenção e problemas com contato social foram os mais referidos pelos pais dos indivíduos com a SWB. A análise de correlação sugeriu que os problemas comportamentais identificados pelos pais estão mais diretamente relacionados ao desempenho da linguagem (estudo 1). Quanto a fluência da fala, verificou-se diferenças significantes, principalmente para as disfluências comuns da fala e pausas com frequência mais elevada para o grupo SWB em relação aos controles. Resultado semelhante foi encontrado na comparação entre o grupo SWB de Portugal e seus controles. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a fluência da fala do grupo com a SWB do Brasil quando comparada a Portugal (estudo 2). Quanto ao desempenho no ITPA os resultados mostraram diferenças estatisticamente significantes entre o grupo com SWB e controles por idade mental e cronológica para todas as tarefas auditivas e visuais (recepção,

associação, memória sequencial e clusura). O grupo com a SWB apresentou desempenho semelhante entre habilidades auditivas e visuais (memória sequencial e clusura); e desempenho superior para habilidades visuais em relação às auditivas (recepção e associação). Os achados sugerem que os comportamentos predominantes, identificados pelos pais de indivíduos com a SWB apresentam correlação com o desempenho na linguagem (estudo 1). Sugere-se que a frequência aumentada das disfluências apresentadas pelos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal, na situação de narrativa, pode estar relacionada às dificuldades na elaboração e organização da linguagem (estudo 2). Sugerem ainda que tanto as habilidades auditivas quanto as visuais estão prejudicadas na SWB, quando o ITPA foi analisado (estudo 3).

Palavras-chave: Comportamento, Cognição, Linguagem, Síndrome de Williams-Beuren

ABSTRACT

Williams-Beuren syndrome (WBS) is a neurodevelopmental disorder caused by a hemizygous deletion of 1.5Mb in chromosome region 7q11.23. WBS phenotype has been described as social behavior, fluent speech and superior auditory abilities despite visuospatial impairments. The purpose of this study was to characterize the WBS behavioral and language phenotype. The present study was composed of 40 WBS, positive for *Elastin* gene deletion on chromosome 7q11.23 confirmed by Fluorescent in Situ Hybridization (FISH), involving 30 Portuguese speakers from Brazil and 10 Portuguese speakers from Portugal. Thirty typically development Portuguese speakers' individuals from Brazil and 10 from Portugal were also involved. To meet the goal, three studies were conducted in this research. In the study 1 the purpose was to investigate behavioral problems according to WBS parents report and to correlate it with the intellectual and language performance. The purpose of the study 2 was to characterize the speech fluency profile of WBS individuals in narrative task and compare to typically development and finally in study 3, was to compare performance of individuals with WBS to chronological aged-matched and mental age matched group on auditory and visual processing. The Child Behavior Checklist (CBCL/6-18 years old) and language tests were applied for study 1. In the study 2, a single-picture and a picture-sequence were applied to assess narrative and speech fluency profile. The Illinois Test of Psycholinguistic Abilities was used in study 3. Results showed that social and attention problems were mentioned by WBS' parents. The correlation analysis suggested that behavioral problems identified by parents were more directly related to language performance (Study 1). Significant differences were observed in speech fluency profile, especially on common breakdowns (non-stuttered) and pauses often more frequently in the WBS group. A similar pattern was found to WBS from Portugal. No statistically significant differences were found between the speech fluency of the WBS group from Brazil when compared to WBS Portugal (Study 2). The performance on the ITPA results showed statistically significant differences between the WBS group and typically development group for mental and chronological age in all visual and auditory tasks (reception, association, sequential memory and closure). WBS group showed similar performance between auditory and visual abilities (sequential memory and closure), and superior performance for visual skills (reception and association subtests – Study 3). The findings of this research suggested that both prevalent behaviors identified by WBS individuals' parents have been correlated with the language performance (Study 1). The increased frequency of speech disruption made by WBS individuals from Brazil and Portugal,

in narrative task may be related to planning and language organization difficulties (Study 2). Additionally, it is also suggested that auditory were not strengths in WBS, according to the ITPA performance (Study 3).

Keywords: Behavior, Cognition, Language, Williams-Beuren Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

O termo "*Behavioral Phenotype*" ou "Fenótipo Comportamental" foi utilizado, pela primeira vez, por William Nyhan (1972) como uma tentativa de descrever o conjunto de características comportamentais que transcendiam os achados físicos e sistêmicos observados em uma mesma condição genética. A proposta partiu da caracterização fenotípica de dois irmãos do sexo masculino que apresentavam em comum comportamento compulsivo e autodestrutivo, conhecido atualmente como síndrome de Lesch-Nyhan, descrita em 1964 (LESCH; NYHAN, 1964).

O termo "Fenótipo Comportamental" é amplamente utilizado, principalmente na literatura internacional, para referenciar o conjunto de comportamentos de uma síndrome genética específica que vai desde comportamentos relacionados ao quadro de déficit de atenção até características da personalidade, dos aspectos cognitivos e de linguagem (DYKENS, 1995, PLOMIN; RENDE, 1991, HODAPP; DYKENS, 1994, HARRIS, 1997; O'BRIEN, 2002).

A perspectiva da existência de fenótipos de linguagem para diferentes síndromes genéticas é coerente – mesmo em se considerando que o distúrbio de linguagem possa ser comum a diferentes síndromes genéticas – pois o perfil do distúrbio é delineado de forma distinta para cada uma delas. Como exemplo, pode-se citar a síndrome de Down e a síndrome do Cromossomo X Frágil que partilham da existência de alterações neurofuncionais, de deficiência mental e de prejuízos de fala e linguagem, mas que, no entanto, apresentam perfis neurofuncionais, cognitivos e de linguagem bastante distintos (MILLER, 1999).

Na literatura é possível encontrar a terminologia fenótipo comportamental para a descrição das características comportamentais de uma síndrome e o termo "Fenótipo Cognitivo" e "Fenótipo de Linguagem" para descrever não somente um conjunto de características cognitivas e de linguagem, mas principalmente os mecanismos neurocognitivos que levam a uma determinada característica (MILLER 1999, DONNAI; KARMILOFF-SMITH, 2000; FIDLER; PHILOFSKY; HEPBURN, 2007; MARTENS et al., 2008).

Segundo Flint e Yule (1994) ao definir-se o fenótipo comportamental de uma síndrome torna-se possível determinar a presença de comportamentos específicos que constituíram parte deste fenótipo. Entretanto, outros pesquisadores assumiram um ponto de vista mais cauteloso a este respeito partindo de uma visão probabilística na qual a presença de comportamentos específicos numa síndrome deve ser entendida como uma probabilidade de constituírem parte do fenótipo da síndrome, a depender da interação entre fatores genéticos e

ambientais (DYKENS, 1995, 1999; PLOMIN; RENDE, 1991, HODAPP, 1997, O'BRIEN, 2002; DAL-FARRA; PRATES, 2004. HODAPP; DYKENS, 2007).

A proposta de caracterizar perfis comportamental, cognitivo e de linguagem de uma síndrome genética não deve ser vista como uma questão meramente acadêmica, uma vez que o delineamento de perfis de habilidades e dificuldades traz implicações não somente nos estudos de correlação genótipo-fenótipo, como também na conduta e intervenção educacional destes sujeitos (O'BRIEN, 2000; TIERNEY et al., 2001; MERVIS; ROBINSON, 2005). Deste modo, o profissional assume a postura de prevenir e minimizar a expressão destas características fenotípicas (FIDLER; PHILOFSKY; HEPBURN, 2007).

Essa linha de investigação pode ser considerada relativamente recente no meio científico. A partir de 1990, houve um aumento considerável no número de publicações sobre o tema, incluindo pesquisadores de várias especialidades empenhados na intersecção entre a genética, a cognição, a linguagem e o comportamento (ARTIGAS-PALLARES, 2002; MAZZOCCO; ROSS, 2007).

Estudo retrospectivo realizado por Dykens e Hodapp (2007) traçou um paralelo evolutivo sobre essa linha de investigação, mostrando que o número de estudos sobre o tema quintuplicou no período de 2004-2005, comparativamente ao período entre 1994-1995. Segundo o levantamento apresentado pelos autores a síndrome de Williams-Beuren e a síndrome Velocardiofacial foram as condições genéticas que mais contribuíram para este aumento nas publicações sobre fenótipo em geral.

1.1. Síndrome de Williams-Beuren: diagnóstico e etiologia.

A síndrome de Williams-Beuren (SWB, OMIM 194050) é um distúrbio neurodesenvolvimental causado por uma deleção hemizigótica na região cromossômica 7q11.23 (EWART et al., 1993; OSBORN et al., 1999). Frequentemente, esta síndrome é de origem “*de novo*”, com ocorrência de 1 a 20.000 nascimentos (MARTIN et al., 1984; MORRIS et al., 1993; BORG et al., 1995; MORRIS; MERVIS, 2000; PANKAU et al., 2001).

O primeiro gene associado à base genética da SWB foi o gene *Elastina* (*ELN*), descoberto a partir de um estudo familiar com segregação da Estenose Aórtica Supravalvar (EAS) onde foi constatada uma translocação recíproca t(6;7)(p21.1;q11.23) (CURRAN et al., 1993; MORRIS et al., 1993). A partir desta descrição o estudo foi replicado nos casos com diagnóstico clínico da SWB, uma vez que a EAS era uma das principais características

fenotípicas descritas na síndrome, sendo então confirmada a deleção do gene *ELN* na região 7q11.23 (EWART et al., 1993). Aproximadamente 95% dos casos com fenótipo positivo para a SWB apresentam o gene *ELN* deletado (EWART et al., 1993; NICKERSON et al., 1995, PEREZ-JURADO et al., 1996, BAYÉS et al., 2003).

O fenótipo da SWB inclui características faciais típicas como: achatamento da região média da face; proeminência e inchaço periorbitário; narinas antevertidas; filtro nasal longo; lábios volumosos; bochechas proeminentes, orelhas salientes e micrognatia (MORRIS et al., 1988; BAYÉS et al., 2003). No entanto, com a idade, as características faciais tendem a modificar-se, como o aumento dos lábios inferiores, a diminuição do inchaço periorbital e o alongamento facial (KOTZOT et al., 1995).

A hipercalcemia é uma manifestação comum a SWB e pode estar presente, principalmente na infância, sendo a prevalência deste sintoma bastante variável, uma vez que dependendo da idade do diagnóstico este quadro pode ter revertido (PEREZ-JURADO et al., 1996).

O fenótipo da SWB também é marcado pela característica vocal rouca; baixa estatura; hiperacusia; alterações cardiovasculares; e, deficiência mental. Aproximadamente 75 a 80% dos casos com a SWB têm a confirmação de alterações cardíacas, sendo a mais freqüente a estenose aórtica, encontrada em aproximadamente 65% dos casos (JONES; SMITH, 1975; MORRIS et al., 1988; SUGAYAMA et al., 2003). A partir da segunda década de vida, a hipertensão pode acometer os indivíduos com a SWB, exigindo controle medicamentoso e monitoramento constante (LASHKARI et al., 1999).

Ao longo dos anos alguns sistemas baseados em escores clínicos foram sugeridos para auxiliar na suspeita diagnóstica da síndrome e no encaminhamento para realização com a técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH) para a região 7q11.23, com destaque para o sistema de Lowery et al. (1995), *American Academy of Pediatrics* (2001) e Sugayama (2001).

Dos três sistemas de pontuação, o sistema proposto por Lowery et al. (1995) é o que considera um menor número de sinais relacionados ao aspecto comportamental e do desenvolvimento, incluindo apenas a presença ou ausência do atraso ou deficiência mental à qual é atribuído 1 ponto quando presente, dentre outras características como: fácies típica (3 pontos); estenose aórtica supravalvar (2 pontos); alguns outros tipos de cardiopatia congênita (1 ponto); hérnia inguinal (1 ponto) e hipercalcemia (2 pontos).

O sistema de pontuação proposto pela *American Academy of Pediatrics* (2001) foi subdividido em áreas, a saber: crescimento; comportamento; desenvolvimento; características

faciais; problemas cardiovasculares; alterações do tecido conjuntivo e nível do cálcio. Sobre a área de comportamento e desenvolvimento são previstos sinais clínicos como: (1) traço de personalidade amigável; (2) hipersensibilidade a sons; (3) ansiedade; (4) atraso no desenvolvimento ou deficiência mental; (5) problemas viso-construtivos e, (6) atraso na aquisição da linguagem seguido por comportamento falante. Na área relacionada ao comportamento deve ser atribuído 1 ponto, caso pelo menos 3 características, das 6 listadas, estejam presentes.

A proposta de pontuação apresentada por Sugayama (2001) baseia-se em escores aplicados a 15 características comuns à SWB que inclui baixo peso ao nascimento; dificuldades alimentares; constipação intestinal; fácies típica, estenose aórtica supravalvar; deficiência mental; e, personalidade sociável, às quais são atribuídos 3 pontos caso estejam presentes. Características como estrabismo e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor recebem 2 pontos cada uma, enquanto que sinais como dificuldade para ganhar peso; outra cardiopatia congênita; hipertensão arterial; contraturas articulares; e, hiperacusia recebem 1 ponto cada.

A região cromossômica 7q11.23 *Williams Beuren Syndrome Critical Region* (WBSCR) é flanqueada por regiões repetitivas altamente homólogas, denominadas *Low Copy Repeat* (LCR) que estão organizadas em 3 blocos (Bloco A, B, C centromérica, medial e telomérica) com aproximadamente 320Kb cada (Figura 1). (ROBINSON et al., 1996).

A maioria dos casos com a SWB apresentam deleção entre 1.2Mb a 1.9 Mb (Figura 1), embora também sejam encontradas deleções entre 0.2 Mb a 2.5Mb. As deleções atípicas correspondem à perda de segmentos inferiores ou superiores a 1.5Mb. Deleções de 1.8Mb ocorrem em 5% dos casos com a SWB, com ponto de quebra entre o Bloco A centromérico e medial (PEREZ JURADO et al., 1996; PEOPLES et al., 2000; SCHUBERT, 2008).

O mecanismo genético da SWB permaneceu por muitos anos desconhecido até a descoberta das LCRs que favorecem a ocorrência de *crossing over* desigual durante a meiose, uma vez que estas regiões apresentam alta taxa de recombinação cromossômica levando à deleção da SWB. Este pareamento ocorre entre o cromossomo homólogo não alélico, denominado *Non Allelic Homologous Recombination* (NAHR) entre os blocos de LCR, especialmente entre o Bloco B centromérico e medial, nos casos de deleção típica de 1.5 Mb (BAYES, 2003).

Estudo publicado por Cuscó et al. (2009) mostrou que a região 7q11.23 da SWB apresenta variação no número de cópias de seqüência de DNA conhecida como *Copy Number Variation* (CNV) predispondo à deleção que causa a SWB. Nesse estudo, os autores

identificaram variação no número de cópias na região 7q11.23 em 8 dos 180 pais investigados, sendo em 4,4% dos casos uma variação do tipo deleção e em 2,2% a variação do tipo duplicação.

Até o momento, foram descritos 28 genes localizados na região 7q11.23 (BAYES, 2003), sendo que desses 28 genes, 22 estão localizados na região crítica da SWB – *Williams Beuren syndrome critical region*, entre os blocos de LCR C e B medial (SHUBERT, 2008) (Figura 1). Apenas 5 a 8% dos casos clínicos típicos da SWB apresentam deleção de 1.84Mb e 90 a 95% apresentam a deleção de 1.5Mb (POBER; JOHNSON; URBAN, 2008).

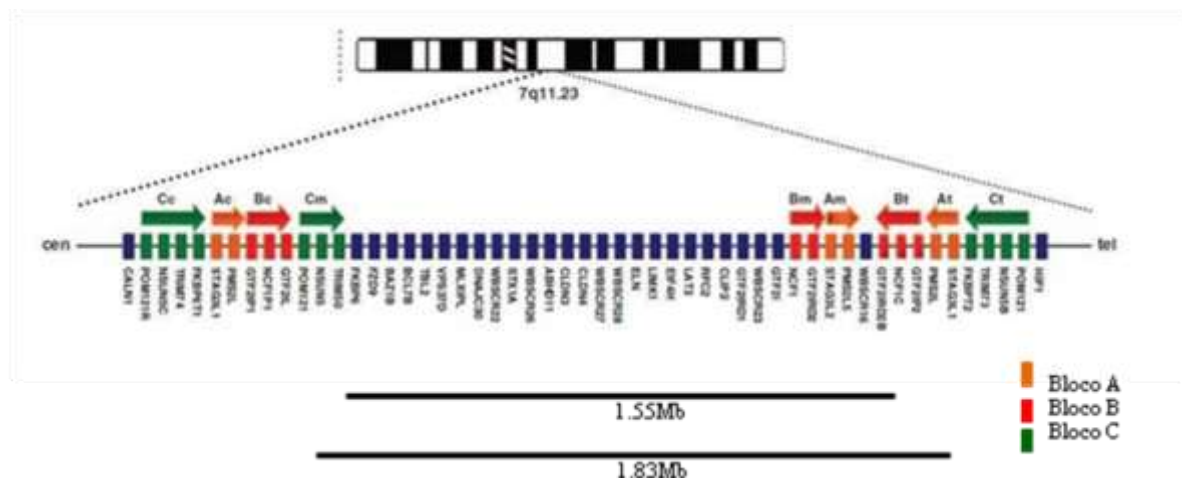


Figura 1 - Representação esquemática da região 7q11.23 indicando o ponto de quebra das deleções de 1.55Mb, entre os blocos B centromérico e medial e deleções de 1.8Mb entre os blocos A centromérico e medial. Fonte: modificado de Ferrero et al. (2009).

O estudo de deleções atípicas, principalmente inferiores a 1.5Mb, representa um importante aliado na correlação genótipo-fenótipo por permitir ao investigador uma análise mais pontual entre o gene *versus* o fenótipo; especialmente em relação aos aspectos neuropsicológicos e comportamentais da SWB por serem estas características fenotípicas altamente complexas, uma vez que a sua expressão envolve, tanto fatores genéticos, quanto ambientais (VAN HAGEN et al., 2006).

O estudo de rearranjos cromossômicos envolvendo a região 7q11.23 também tem-se revelado um importante aliado na identificação de genes diretamente envolvidos no desenvolvimento da fala e da linguagem (OSBORNE; MERVIS, 2007).

Nesta região, atualmente são conhecidas alterações fenotípicas que incluem dentre as suas principais características aspectos relacionados à fala e à linguagem. Se, por um lado, a deleção da região 7q11.23 é responsável por um fenótipo comportamental que inclui a

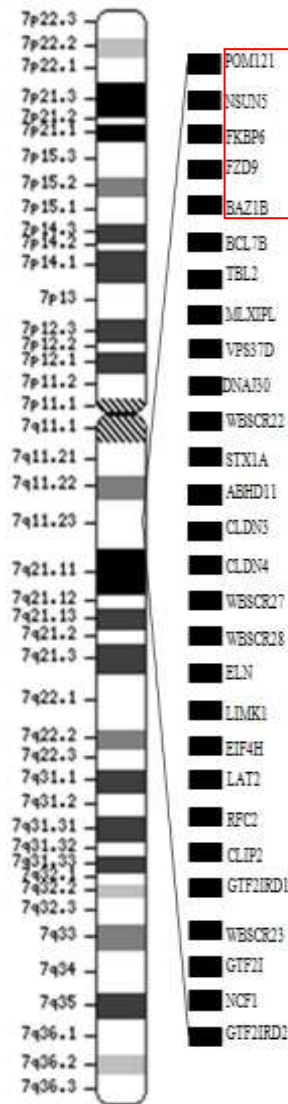
presença de deficiência mental e superioridade para habilidades verbais em relação aos prejuízos visoespaciais; por outro lado a duplicação desta região resulta num fenótipo marcado por prejuízos na produção verbal com desempenho visoespacial aparentemente adequado (SOMERVILLE et al. 2005; MERLA et al., 2006; VAN DER AA et al., 2009).

1.2. Síndrome de Williams-Beuren: Correlação genótipo-fenótipo.

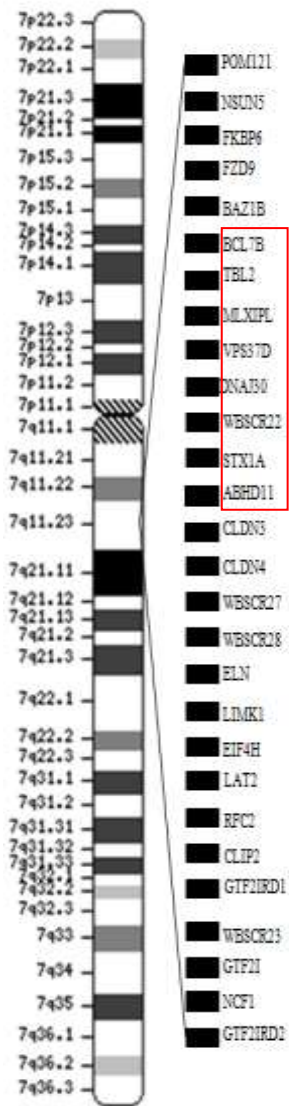
O gene *Elastina (ELN)* é o único gene bem caracterizado quanto a sua correlação genótipo-fenótipo na SWB, sendo que muito pouco se sabe à respeito da deleção dos demais genes sobre fenótipo da SWB, principalmente, em relação ao fenótipo neurocognitivo (POBER, 2010).

A seguir serão apresentados os 28 genes localizados na região 7q11.23 da SWB, do sentido centromérico para telomérico, com seus respectivos nomes, símbolos, função e correlações fenotípicas (Quadro 1).

Quadro 1 – Apresentação dos 28 genes localizados na região 7q11.23 da SWB com seus respectivos nomes, função e relação com o fenótipo.

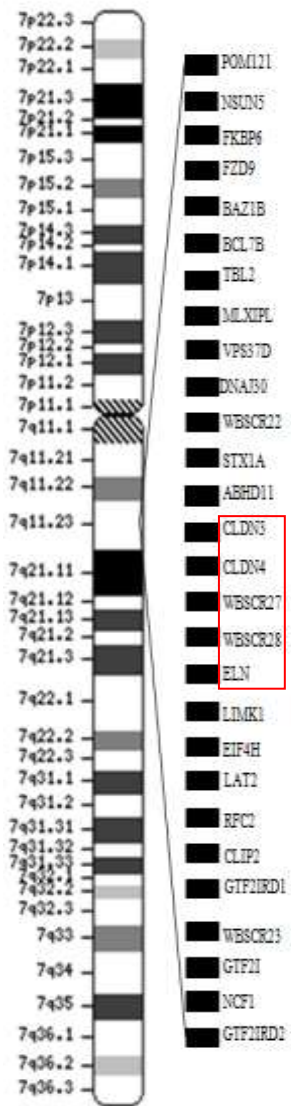


Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>POM121</i>	<i>POM121 membrane glycoprotein (rat)</i>	<i>MGC3792; POM121A; FLJ41820; KIAA0618; DKFZp586G1822; DKFZp586P2220</i>	Componente do complexo de poros nucleares que controla o tráfego bidirecional macromolecular em células.	Relação desconhecida.
<i>NSUN5</i>	<i>NOP2/Sun domain family, member 5</i>	<i>NOL1; p120; NOL1R; MGC986; NSUN5A; WBSR20; FLJ10267; WBSR20A</i>	Proteína com um domínio NOL1/NOP2/sun. Pode atuar na regulação do ciclo celular.	Relação desconhecida.
<i>FKBP6</i>	<i>FK506 binding protein 6, 36kDa</i>	<i>FKBP36; PPIase; MGC87179</i>	Proteína imunofilina. Atua na fertilidade masculina e pareamento de cromossomos homólogos na meiose.	Esterilidade masculina, aspermia, alterações morfológicas no espermatozóide (CRACKOWER et al. 2003 <i>apud</i> WESTERVELD et al., 2005). Relação desconhecida com o fenótipo da SWB.
<i>FZD9</i>	<i>Frizzled homolog 9 (Drosophila)</i>	<i>FZD3; CD349</i>	Proteínas que atuam como receptores para proteínas sinalizadoras Wnt. Pode estar envolvida na polaridade e desenvolvimento tecidual.	Expressão predominantemente no cérebro, testículo, olhos, musculatura esquelética e rins (NCBI). Alteração neuroanatômica no hipocampo (ratos), alteração visoespacial, memória e aprendizagem (ZHAO et al. 2005). Sua relação com o fenótipo da SWB ainda não está clara.
<i>BAZ1B</i>	<i>Bromodomain adjacent to zinc finger domain, 1B</i>	<i>WSTF; WBSR9; WBSR10</i>	É um componente do complexo WINAC remodelador de cromatina ATP-dependente. Controle transcricional da vitamina D (YOSHIMURA et al., 2009).	A haploinsuficiência deste gene possivelmente aumenta a condensação cromossômica e prejudica a atividade transcricional da célula levando a alterações metabólicas que incluem a síntese de vitamina D e a hipercalcemia (CUS; MAURUS; KUHLE, 2006).



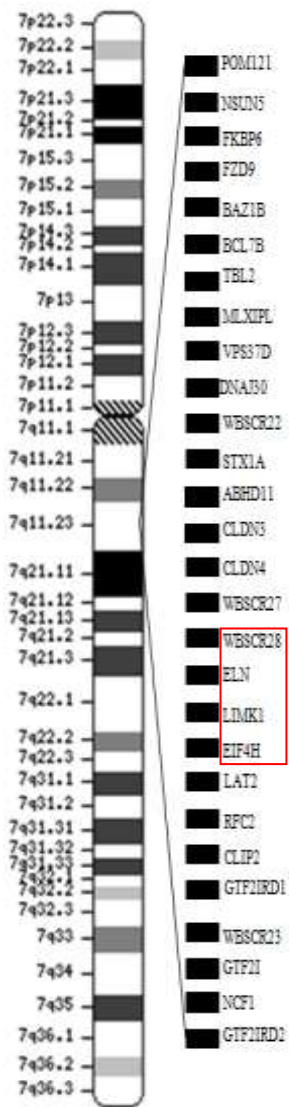
Quadro 1 (continuação)

Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>BCL7B</i>	<i>B-cell CLL/lymphoma 7B</i>		Membro da família de proteínas BCL7. Função ainda desconhecida.	Relação desconhecida.
<i>TBL2</i>	<i>transducin (beta)-like 2</i>	<i>WBSCR13; MGC134739; WS-betaTRP; DKFZp434N024</i>	Proteína β -transducina com quatro repetições prováveis WD40. Pode atuar em vias de sinalização intracelular ou organização do citoesqueleto.	Relação desconhecida com o fenótipo da SWB. Há relato de que a proteína transducina atua como supressor tumoral (LI; WANG, 2008).
<i>MLXIPL</i>	<i>MLX interacting protein-like</i>	<i>MIO; CHREBP; MONDOB; WBSCR14; WS-bHLH; bHLHd14</i>	Fator de transcrição da glicose que juntamente com outros genes está envolvido na lipogênese hepática.	Relação desconhecida.
<i>VPS37D</i>	<i>Vacuolar protein sorting 37 homolog D (S. cerevisiae)</i>	<i>WBSCR24; MGC35352</i>	Tráfego celular e complexo endossômico.	Relação desconhecida.
<i>DNAJC30</i>	<i>DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 30</i>	<i>WBSCR18; MGC12943</i>	Domínio DnaJ envolvido no dobramento de proteínas.	Relação desconhecida.
<i>WBSCR22</i>	<i>Williams Beuren syndrome chromosome region 22</i>	<i>WBMT; PP3381; HUSSY-3; MGC2022; MGC5140; HASJ4442; MGC19709</i>	Proteína com <i>motif</i> de ligação S-adenosil-L-metionina. Pode estar envolvida com metilação do DNA.	Relação desconhecida.
<i>STX1A</i>	<i>Syntaxin 1A (brain)</i>	<i>STX1; HPC-1; p35-1; STX1A</i>	Proteína syntaxina 1A, desempenha papel chave no transporte intracelular e liberação de neurotransmissor.	Característica facial típica junto ao gene <i>GTF2I</i> (HIROTA et al., 2003).
<i>ABHD11</i>	<i>Abhydrolase domain containing 11</i>	<i>PP1226; WBSCR21</i>	Domínio α - β hidrólise. Função pouco conhecida.	Relação desconhecida.



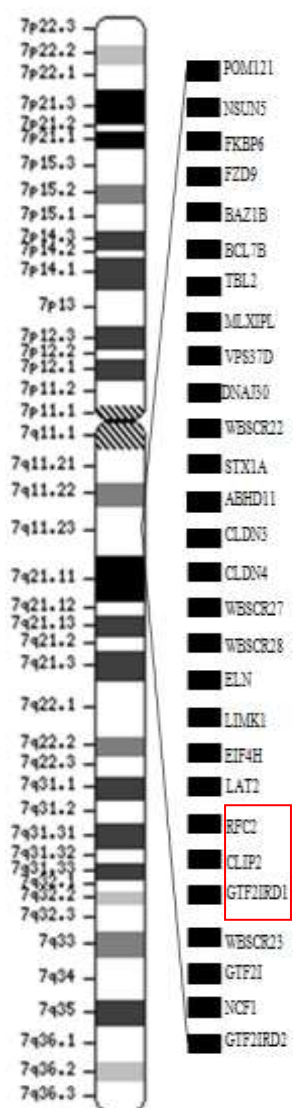
Quadro 1 (continuação)

Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>CLDN3</i>	<i>Claudin 3</i>	<i>RVP1; HRVP1; C7orf1; CPE-R2; CPETR2</i>	Proteína componente de junções de fita "tight" em células epiteliais do fígado. Atua na manutenção da polaridade celular.	Relação desconhecida.
<i>CLDN4</i>	<i>Claudin 4</i>	<i>CPER; CPE-R; CPETR; CPETR1; WBSR8; hCPE-R</i>	Proteína componente de junções de fita "tight" em células epiteliais do rim. Atua na manutenção na polaridade celular.	Relação desconhecida.
<i>WBSR27</i>	<i>Williams Beuren syndrome chromosome region 27</i>	<i>MGC40131</i>	Função desconhecida.	Relação desconhecida.
<i>WBSR28</i>	<i>Williams-Beuren syndrome chromosome region 28</i>	<i>MGC26719</i>	Função desconhecida.	Relação desconhecida.
<i>ELN</i>	<i>Elastin</i>	<i>WS; WBS; SVAS; FLJ38671; FLJ43523</i>	Proteína estrutural, componente de fibras elásticas. Atua na morfogênese arterial.	Cardiopatía, característica vocal rouca, envelhecimento precoce, divertículos vesicais, hérnias, frouxidão das articulações (MILA et al., 1999; DUBA et al., 2002; VAUX et al., 2003).



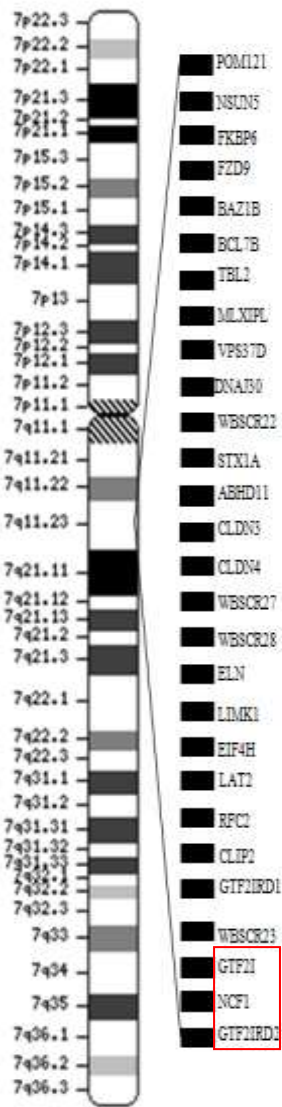
Quadro 1 (continuação)

Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>LIMK1</i>	<i>LIM domain kinase 1</i>	<i>LIMK</i>	Serina/treonina quinase com domínios LIM. Atua na modelação do citoesqueleto de actina essencial à migração neuronal.	Prejuízo visoconstrutivo (FRANGISKAKIS et al., 1996). Função ainda questionada, uma vez que foram descritos casos com deleção que não apresentavam dificuldades visoconstrutivo (TASSABEHJI et al., 1999; MERLA et al., 2002; KARMILOFF-SMITH et al., 2003). Estudo de Schmitt et al. (2001) sugeriu participação nas alterações morfológicas do corpo caloso na SWB.
<i>EIF4H</i>	<i>Eukaryotic translation initiation factor 4H</i>	<i>WSCR1; WBSR1; KIAA0038</i>	Proteína contém um <i>motif</i> de reconhecimento de RNA. Atua no início da síntese proteica.	Relação desconhecida.
<i>LAT2</i>	<i>Linker for activation of T cells family, member 2</i>	<i>LAB; NTAL; WSCR5; WBSR5; HSPC046; WBSR15</i>	Regulação da ativação de mastócitos. Função pouco conhecida.	Relação desconhecida.
<i>RFC2</i>	<i>Replication factor C (activator 1) 2, 40kDa</i>	<i>A1; RFC40; MGC3665</i>	Componente do complexo de replicação do fator C, o qual é um ativador de DNA polimerase durante a replicação.	Fator de crescimento neuronal. Sugere-se relação com prejuízos neurodesenvolvimentais (MENG et al., 1998; DONNAI; KARMILOFF-SMITH, 2000). Relação pouco conhecida com o fenótipo da SWB.



Quadro 1 (continuação)

Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>CLIP2</i>	<i>CAP-GLY domain containing linker protein 2</i>	<i>CLIP; CYLN2; WSCR3; WSCR4; WBSR3; WBSR4; CLIP-115; KIAA0291; MGC11333</i>	Proteína de ligação citoplasmática. Atua na regulação da dinâmica de microtúbulos.	Características faciais, junto aos genes <i>GTF2IRD1</i> (TASSBEHJI, 2003; TASSABEHJI et al., 2005; FERRERO et al., 2009) e também prejuízos motores (VAN HAGEN et al., 2006, FERRERO et al., 2009).
<i>GTF2IRD1</i>	<i>GTF2I repeat domain containing 1</i>	<i>BEN; WBS; GTF3; RBAP2; CREAM1; MUSTRD1; WBSR11; WBSR12; hMusTRD1alpha1</i>	Membro da família de fatores de transcrição GTF2I com zipper-leucina e cinco repetições-I. Pode atuar na ativação/supressão da transcrição gênica.	Prejuízo motor, características faciais típicas e prejuízo visoconstrutivo típico da SWB, juntamente com a deleção do gene <i>GTF2I</i> (DAI et al., 2009; FERRERO et al., 2009). Deleção parcial não leva ao perfil cognitivo típico da SWB (DAÍ et al., 2009).
<i>WBSR23</i>	<i>Williams-Beuren syndrome chromosome region 23</i>	<i>FLJ22367</i>	Desconhecida.	Relação desconhecida.



Quadro 1 (continuação)

Gene	Nome oficial	Nome alternativo	Função da proteína	Fenótipo
<i>GTF2I</i>	<i>General transcription factor Iii</i>	<i>WBS; DIWS; SPIN; IB291; BAP135; BTKAP1; TFII-I; WBSR6; GTFII-I; FLJ38776; FLJ56355</i>	Fator multifuncional de transcrição. Contém um zipper-leucina e seis domínios <i>HLH-like (I-repeats)</i> . Funções, tanto como fator basal como ativador.	Deficiência mental e alterações neurológicas. Sugere estar relacionado com o desenvolvimento craniofacial (HIROTA et al., 2003; MORRIS et al., 2003; TASSABEHJI et al., 2005). Desempenho cognitivo mais prejudicado nos casos com deleção completa e participação no comportamento social típico com a facilidade para interagir com estranhos (DAI et al., 2009, FERRERO et al., 2009).
<i>NCF1</i>	<i>Neutrophil cytosolic factor 1</i>	<i>NCF1A; NOXO2; p47phox; FLJ79451; SH3PXD1A</i>	Subunidade da NADPH oxidase, que é uma enzima que atua na produção de ânion superóxido.	Granulomatose crônica. Relação pouco conhecida com o fenótipo da SWB. Estudo de Del Campo et al. (2006) sugeriu relação com a hipertensão da SWB.
<i>GTF2IRD2</i>	<i>GTF2I repeat domain containing 2</i>	<i>FP630; FLJ21423; FLJ37938; MGC75203; GTF2IRD2A</i>	Sequência estrutural semelhante aos genes <i>GTF2I</i> e <i>GTF2IRD1</i> Gene contendo tanto repetições-I quanto um <i>motif Charlie8-like transposase</i> . Função desconhecida.	Relação desconhecida.

Informações obtidas com base na literatura referenciada e no *National Institutes of Health* - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

1.3. Síndrome de Williams-Beuren: fenótipo comportamental

O fenótipo comportamental da SWB é marcado pela facilidade de interação social, desinibição, impulsividade, além da atração por pessoas estranhas.

A sociabilidade desses indivíduos, por outro lado é apontada como uma característica ambígua, uma vez que de acordo com o julgamento dos pais esta facilidade para interagirem com estranhos e de preferência com idade superior a deles representa uma preocupação social. Entretanto, os próprios pais consideram que o comportamento extrovertido e amigável dos seus filhos são pontos positivos por facilitarem a interação social dos mesmos. Porém, na prática social tais comportamentos frequentemente geram problemas de adaptação uma vez que favorecem o desrespeito de regras sociais básicas (BELLUGI et al., 1994; GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994, GOSCH; PANKAU, 1996).

No estudo publicado por Gosch, Städing e Pankau (1994) os autores utilizaram o *Child Behavior Checklist* (CBCL) e o *Vineland Social Maturity Scale*, ambos aplicados aos pais. Nesse estudo os autores selecionaram 20 itens, os quais foram respondidos pelos pais como comportamentos presentes (sim) ou ausentes (não). Dentre os comportamentos citados pelos autores incluem-se: hábito de destruir objetos; morder outras crianças; desobediência; obstinação; ansiedade; inquietação; dificuldade para permanecer sentado; hiperatividade; fala excessiva; hiperacusia; dificuldades para dormir; dificuldades para comer; enurese; desinibição com estranhos; hábito de seguir estranhos; mentira; e, vergonha. Os autores concluíram que indivíduos com a SWB são menos inibidos e tem maior tendência para interagirem com pessoas estranhas e, além disso, possuem ainda mais sensibilidade a sons e, de um modo geral, são menos ajustados socialmente.

Um aspecto interessante no estudo dos autores (GOSCH, STÄDING; PANKAU, 1994) foi que o comportamento falante não apareceu como uma peculiaridade entre estes indivíduos, uma vez que não houve diferença em relação aos controles. No entanto, 79% da amostra foi classificada pelos pais como extrovertidos e amigáveis. Analisando este comportamento em relação a outros estudos, os autores observaram uma porcentagem superior para tal comportamento em relação aos demais estudos, ressaltando que tal resultado pode ter sido influenciado pela média de idade do seu grupo. Segundo os autores, os demais estudos avaliaram indivíduos com SWB com idade média superior, sendo provável uma maior influência de aspectos educacionais e sócioadaptativos. Os autores também verificaram que, de acordo com o julgamento dos pais, a facilidade para interagirem com estranhos e de preferência com idade superior a deles representa uma preocupação social, mas, no entanto,

os próprios pais consideram que o comportamento extrovertido e amigável de seus filhos é um ponto positivo porque facilita a interação social dos mesmos.

Estudo publicado por Greer et al. (1997) utilizou o inventário “*Child Behavior Checklist (CBCL)*”, para investigar os problemas comportamentais de indivíduos com a SWB, sendo observado que segundo a percepção dos pais, a escala de problemas atenção foi aquela que obteve maior pontuação clínica positiva para os indivíduos com a SWB, enquanto que a área de problemas sociais foi classificada como limítrofe para a maioria dos casos.

Grahan et al. (2005) utilizaram as escalas externalizante e internalizante do CBCL para comparar os problemas de comportamento identificados na síndrome de CHARGE, com aqueles observados nos indivíduos com a SWB e a síndrome de Down. Verificaram que os escores obtidos para problemas de comportamento pertencentes à escala externalizante (comportamentos de agressividade, agitação e delinquência) foi semelhante entre as três síndromes.

Fobia e ansiedade são sintomas frequentemente descritos como parte do fenótipo comportamental da SWB (DAVIES; UDWIN; HOWLIN, 1998; DYKENS, 2003, LEYFER et al. 2006).

Estudo longitudinal realizado por Einfeld; Tonge e Rees (2001) mostrou que o distúrbio da comunicação, problemas comportamentais e emocionais, destacando-se a ansiedade, são manifestações que tendem a persistir como parte do fenótipo dos indivíduos com a SWB.

Os indivíduos com a SWB apresentam maior probabilidade para apresentar sintomas de déficit de atenção e hiperatividade se comparados à população em geral (CARRASCO et al., 2005; LEYFER et al. (2006). A hiperatividade está presente em 63-87% dos casos com SWB, sugerindo ser mais frequente na idade escolar, diminuindo na adolescência (MORRIS et al., 1988; GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994; GOSCH; PANKAU, 1996; CARRASCO et al., 2005). Não é incomum adolescentes ou adultos com a SWB apresentarem histórico de tratamento medicamentoso para hiperatividade na infância e nos primeiros anos escolares (BAWDEN et al., 1997; POWER et al., 1997).

O prejuízo atencional parece ser um dos fatores que reflete nas dificuldades que os indivíduos com a SWB apresentam no planejamento e na execução de tarefas, inclusive motoras (FARRAN; JARROLD, 2003; HOFFMAN; LANDAU; PAGANI, 2003).

Estudo de prevalência de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e do Transtorno de Ansiedade publicado por Leyfer et al. (2006) investigou 119 indivíduos com a SWB, FISH positivo, com idade entre 4 e 16 anos. Para este estudo os autores

utilizaram inventários de comportamentos, respondidos pelos pais, com base nos critérios diagnósticos estabelecidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* (DSM-IV). Segundo os autores, o diagnóstico de TDAH foi o mais comum dentre os 119 indivíduos avaliados, com ocorrência de 64,7% dos casos, sendo que 68,8% apresentaram o tipo predominantemente desatento, 25,9% o tipo combinado (déficit de atenção e hiperatividade) e 3,9% o tipo predominantemente hiperativo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quando considerado o sexo e o nível intelectual dos indivíduos com SWB. No entanto, os autores verificaram que os sintomas de TDAH são fortemente influenciados pela idade cronológica dos indivíduos. Foi constatado que na faixa etária de 7 a 10 anos de idade há uma prevalência para o diagnóstico de TDAH em relação às faixas etárias de 4 a 6 anos ou de 11 a 16 anos, sendo que o tipo combinado prevaleceu para as idades mais jovens (4 a 6 anos) e o tipo desatento prevaleceu para as idades de 11 a 16 anos. Assim, os autores concluíram que apenas a variável idade exerceu influência sobre problemas de comportamento relacionados ao quadro de TDAH.

O fenótipo comportamental da SWB tem sido marcado por traços opostos de sociabilidade, uma vez que esses indivíduos são mais susceptíveis às situações sociais, mas que, no entanto falham no seguimento de regras sociais (GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994; GOSCH; PANKAU, 1996; ROSSI; MORETTI-FERREIRA; GIACHETI, 2007; HAAS et al., 2009), incluindo o desrespeito às regras conversacionais (LAWS; BISHOP, 2004; PHILOFSKY et al., 2007; MERVIS; BECERRA, 2007; JOHN; ROWE; MERVIS, 2009).

Estudo longitudinal realizado por Elison, Stinton e Howlin (2010) investigou 43 adultos com a SWB mostrando que o nível intelectual tende a manter-se ao longo dos anos e que os problemas de adaptação social tendem a estar relacionados com o nível intelectual dos indivíduos. Neste estudo, 18 dos 43 indivíduos tinham a confirmação para a deleção do gene da *Elastina*, sendo que os demais tinham o diagnóstico com base nos critérios clínicos da síndrome.

O fenótipo comportamental da SWB apresenta a coocorrência de problemas incluindo dificuldade de atenção; hiperatividade; irritabilidade; mudança de humor repentina; mas, ao mesmo tempo também são dotados de uma sociabilidade marcante (POBER, 2010).

1.4. Síndrome de Williams-Beuren: fenótipo cognitivo e de linguagem.

A SWB foi reconhecida na literatura mundial pelo intrigante funcionamento

neurocognitivo, por apresentar características que sugerem a dissociação entre os domínios cognitivos verbais e não-verbais, denominado *Williams Syndrome Cognitive Profile*". Esse fenótipo neurocognitivo inclui também a facilidade para habilidades musicais e para o reconhecimento facial (PAGON et al., 1987; UDWIN; YULE 1990; JARROLD et al., 1998; MERVIS et al., 2000; STILES et al., 2000; SCHMITT, 2001; ATKINSON et al., 2002; GRANT et al., 2002).

A característica de fala fluente, bem articulada e gramaticamente correta, contrastando com prejuízos cognitivos, compuseram as primeiras e principais descrições sobre o fenótipo comportamental da SWB (VON ARNIM; ANGEL, 1964; JONES; SMITH, 1975).

A partir da década de 1990, surgiram as primeiras pesquisas mais especificamente sobre o fenótipo comportamental desta síndrome, como o estudo "*Expressive language of children with Williams syndrome*", em 1990, e "*A cognitive and behavioral phenotype in Williams syndrome*", em 1991, ambos publicados por Udwin; Yule (1990; 1991) e "*Hypotesis for development of a behavioral phenotype in Williams syndrome*" publicado por Dilts; Morris; Leonard, (1990).

O termo "*Cocktail Party Speech*" (CPS,) atribuído aos indivíduos com a SWB, foi introduzido no estudo de Udwin e Yule (1990) como uma representação dos comportamentos verbais e aspectos relacionados à personalidade dos indivíduos com a SWB que incluía a presença de fala fluente e bem articulada, condutas sociáveis, uso de frases e comportamentos estereotipados, clichês e o hábito de introduzir experiências pessoais que são irrelevantes e fora do contexto.

O estudo das habilidades cognitivas na SWB vem sendo apresentado de forma bastante abrangente na literatura, principalmente internacional.

O Quociente Intelectual (QI) dos indivíduos com a SWB frequentemente varia entre 50 e 70, caracterizando prejuízo intelectual entre moderado a limítrofe (JONES; SMITH, 1975; UDWIN et al. 1987; PAGON et al. 1987; STEVENS; KARMILOFF-SMITH, 1997; KOTZOT et al., 1995; BELLUGI et al. 2000), sendo o rebaixamento do QI total atribuído ao prejuízo nas tarefas executivas, suscitando a suposta dissociação entre as habilidades verbais e não-verbais (UDWIN; YULE 1991; JARROLD et al, 1999).

Estudo publicado por Crisco, Dobbs e Mulhern (1988) investigou o desempenho de 22 indivíduos com a SWB no Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (ITPA) e mostrou que estes indivíduos apresentaram prejuízos significativos para as tarefas visuais em relação às tarefas auditivas.

A superioridade verbal, assim como a característica de fala fluente e bem articulada tem sido atribuída ao ótimo funcionamento do circuito articulatório-fonológico baseado no *input* auditivo da informação (audição) e no *output* verbal (fala), em detrimento ao circuito visoespacial responsável pelo julgamento e manipulação das informações visuais e espaciais (WANG et al., 1995; BELLUGI et al., 1999; 2000; JARROLD et al., 2001; VICARI et al., 1996; SCHULTZ et al., 2001; NICHOLS et al., 2004; JARROLD; BADDLEY; PHILIPS, 2007).

Entretanto, estudos mais específicos sobre o processamento visual da informação em indivíduos com a SWB mostraram que a dificuldade desses indivíduos está na capacidade de integração dos estímulos visuais, de modo que o processamento da informação visual não se faz por completo. Segundo os autores, o processamento visual dos indivíduos com a SWB se atém à fase de análise dos detalhes da imagem e não segue para a etapa seguinte, em que o cérebro realiza a integração visual a fim de gerar uma representação global (JORDAN et al. 2002). Essa dificuldade integrativa ocorre preferencialmente mediante tarefas que requerem rotação e julgamento espacial, mas que estão prejudicadas em ambas as fases (FARRAN; JARROLD, 2003; HOFFMAN et al., 2003; VICARI et al., 2004; FARRAN, 2005).

Estudos de neuroimagem correlacionando o desempenho dos indivíduos com a SWB em tarefas de processamento visual tem corroborado a hipótese de um funcionamento dissociativo entre a via visual ventral (anterior) e dorsal (posterior), sendo que as regiões mais posteriores do cérebro são as mais comprometidas (REISS et al., 2000, 2004; GALABURDA et al., 2002; JACKOWSKI; SCHULTZ, 2005).

A via visual dorsal, que está relacionada ao processamento de informações espaciais tem sido apontada por vários pesquisadores como uma via eminentemente prejudicada na SWB, tanto em nível estrutural (ATKINSON et al., 1997; 2001; 2003; 2006; NAKAMURA et al. 2002) como funcional (MEYER-LINDENBERG et al., 2004); enquanto que a superioridade para tarefas de reconhecimento facial justificariam a integridade da via visual ventral (ATKINSON et al., 1997; 2001; 2003; 2006; BELLUGI et al., 2000; 2001).

A hipótese de dissociação entre funções verbais e visoconstrutivas, linguagem e cognição tem sido questionada por alguns pesquisadores que sugerem um desenvolvimento atípico, atrasado e não dissociado (KARMILOFF-SMITH et al., 1997; KARMILOFF-SMITH et al., 2003; GONÇALVES et al., 2004; CARRASCO et al., 2005; PORTER; COLTHEART, 2005; MERVIS; BECERRA, 2007; SAMPAIO et al., 2008; SAMPAIO et al., 2009)

Segundo Sampaio et al. (2009), as diferenças estatísticas encontradas entre o QI Verbal e o QI Executivo para os indivíduos com a SWB podem corresponder, na verdade, a

artefatos metodológicos, uma vez que tais diferenças não são consideradas estatisticamente significantes, segundo dados da população em geral.

A semelhança de resultados encontrados entre os estudos, cuja população investigada incluía falantes de línguas morfossintaticamente semelhantes, também pôde ser observada quanto à ausência de discrepâncias entre o QI verbal e o QI executivo e a ocorrência de dificuldades de linguagem compatíveis aos déficits intelectuais. Destacam-se os estudos de Gonçalves et al. (2004), Sampaio et al. (2009) que estudaram falantes do Português-Europeu; Carrasco et al. (2005) e Garayzábal et al. (2007) que avaliaram, respectivamente, falantes do Espanhol Latino Americano e Europeu, além do estudo preliminar realizado com falantes do Português-Brasileiro (ROSSI et al., 2005).

Martens Wilson e Reutens (2008) publicaram estudo de revisão sobre a SWB no qual foram analisados 178 estudos datados de 1975 a 2006 incluindo aspectos da cognição em geral, linguagem, aspectos visoespaciais e habilidades para reconhecimento de faces; comportamentos sociais; habilidades musicais; e, aspectos neuroestruturais e funcionais. Dos 178 estudos revisados pelos autores, 47 abordavam aspectos gerais da cognição; 56 abordavam aspectos relacionados a linguagem; 53 avaliavam aspectos sobre habilidades visoconstrutivas e reconhecimento facial; 31 investigavam aspectos comportamentais; 8 descreviam sobre habilidades musicais; e, 29 abordavam aspectos neuroestruturais e neurofuncionais.

A respeito dos aspectos cognitivos gerais, os 47 estudos revisados por Martens, Wilson e Reutens (2008) mostraram que o debate sobre a real discrepância entre os escores encontrados para o Quociente Intelectual Verbal (QIV) *versus* escores do Quociente Intelectual Executivo (QIE) ainda permanece. Dentre os instrumentos para avaliação a avaliação cognitiva, a Escala Wechsler de Inteligência e a escala Stanford-Binet foram os mais citados nos estudos que apresentaram uma casuística média de 22 indivíduos, desde descrição de caso único até uma amostra máxima de 118 indivíduos com SWB. Os dados compilados pelos autores mostraram que 57% dos estudos foram compostos por uma casuística de menos de 15 indivíduos com SWB, destacando que, no estudo com 118 indivíduos publicado por Levitin et al. (2005), não foi especificado quantos indivíduos da amostra tinham diagnóstico citogenético positivo para a SWB. Referente ao diagnóstico da síndrome SWB, Martens, Wilson e Reutens (2008) destacaram que dos 47 estudos revisados, 19 (40,4%) incluíram na amostra indivíduos com diagnóstico clínico e citogenético molecular para a SWB pela técnica de FISH, sendo que os demais 28 estudos informavam apenas o diagnóstico clínico da síndrome. Vale destacar que dos 19 estudos que citaram a técnica de

FISH para confirmação diagnóstica da síndrome, 9 (47,3%) apresentavam a informação de que todos os indivíduos eram positivos para a deleção na região cromossômica 7q11.23. Nos demais estudos havia tanto sujeitos positivos quanto negativos para a deleção do gene *ELN* no locus 7q11.23.

A respeito dos escores encontrados para o QI Total, Martens, Wilson e Reutens (2008) verificaram que esse escore variou de 42 a 68 (média de 55). Em apenas um dos estudos revisados foi encontrado QI Total de 82, o que, segundo os autores, deve ser visto com cautela, uma vez que correspondia a um caso que vinha recebendo intervenção fonoaudiológica há 4 anos consecutivos, o que pode ter favorecido o desempenho cognitivo global superior em relação à média encontrada nos demais estudos. Quanto às discrepâncias entre o QI Verbal e o QI Executivo, Martens, Wilson e Reutens (2008) mostraram que as controvérsias encontradas na literatura quanto à existência ou não de discrepâncias entre estas habilidades cognitivas sugere estar relacionada com o fato de que, embora as análises estatísticas empregadas pelos estudos apontem para diferenças estatisticamente significantes entre o QI Verbal e o QI Executivo, quando tal diferença é analisada segundo as normas de análise do próprio teste, tal diferença deixa de existir.

Vários estudos relacionaram a característica de fala fluente e bem articulada dos indivíduos com a SWB à participação efetiva da memória de trabalho fonológica como responsável pelo favorecimento na retenção e manipulação de informações verbais (WANG; BELLUGI 1994; VICARI et al., 1996; SCHULTZ et al., 2001; NICHOLS et al., 2004; VICARI et al., 2001; SOMERVILLE et al., 2005) o que favoreceria também o domínio sintático da linguagem nesta síndrome (MERVIS et al., 2000; BELLUGI et al., 2000; JARROLD; BADDELEY; HEWES, 2001; VOLTERRA et al. 2003). Entretanto, dificuldades na aquisição e desenvolvimento do sistema fonológico tem sido frequentemente encontradas no desenvolvimento da linguagem dos indivíduos com a SWB (NAZZI; PATERSON; KARMILOFF-SMITH, 2003).

A sintaxe – entendida como a habilidade no uso de regras que governam a combinação de palavras em unidades de significado mais complexas (ACOSTA et al., 2003) – é uma habilidade que foi descrita inicialmente como íntegra para os indivíduos com a SWB (VON ARNIM; ANGEL, 1964; JONES, SMITH, 1975). Estudos posteriores mostraram que a habilidade sintática é uma das habilidades adquiridas de forma relativamente favorável na SWB, embora ocorra de forma atípica em relação às etapas do desenvolvimento típico de linguagem (CAPIRCI, SABBADINI, VOLTERRA, 1996; JARROLD et al. 1998; BELLUGI et al., 2000; VOLTERRA et al. 2003; PEROVIC; WESLER, 2007; JOFFE; VARLOKOSTA,

2007), principalmente para domínios mais complexos (CLAHSEN; ALMAZAN et al., 1998; MERVIS et al., 2000; BROCK et al., 2005).

Estudos com indivíduos com a SWB falantes de línguas morfossintaticamente mais complexas, quando comparadas ao Inglês, mostraram que a habilidade sintática pode estar mais prejudicadas, para falantes de línguas mais complexas como o Francês (KARMILOFF-SMITH et al., 1997), Húngaro (LUKÁCS et al., 2001), Hebraico (LEVY; HERMON, 2003) e falantes do Português Europeu (GONÇALVES et al., 2004).

Reilly et al. (2005 *apud* JÄRVINEN-PASLEY, et al., 2008) publicaram estudo transcultural com indivíduos com a SWB e mostraram que quando os indivíduos foram submetidos a uma mesma metodologia para avaliação da linguagem as dificuldades sintáticas apresentadas foram diferentes para indivíduos falantes do Inglês Americano, do Italiano e do Francês da França. Segundo dados da pesquisa publicada pelos autores, os indivíduos falantes do Francês apresentaram menos dificuldades sintáticas, quando comparados aos falantes do Inglês e do Italiano, ainda que a língua Francesa também seja de origem Românica como a Italiana e considerada morfossintaticamente mais complexa do que o Inglês. Outro achado interessante apresentado pelos autores foi que os indivíduos com SWB Italianos apresentaram escores superiores para o uso social da linguagem. Assim, os autores concluíram que há variabilidade tanto no aspecto estrutural quanto funcional da linguagem de indivíduos com SWB falantes de línguas distintas.

A habilidade semântica – que abrange o conteúdo da linguagem e representa o significado e as combinações de palavras (ACOSTA et al., 2003) – tem sido frequentemente investigada na SWB e achados divergentes podem ser encontrados, a depender da metodologia utilizada e do nível de complexidade da tarefa para avaliar tal habilidade.

Nos primeiros anos de vida é comum relatos de prejuízos na aquisição do vocabulário (MERVIS et al., 2003).

Várias pesquisas foram realizadas com indivíduos com a SWB para avaliar habilidades semânticas receptivas e expressivas. A comparação do desempenho entre indivíduos com a SWB e indivíduos controles de mesma idade mental mostrou que o vocabulário receptivo-auditivo dos indivíduos com a síndrome era semelhante aos controles (EWART et al., 1993; MERVIS; KLEIN-TASMAN, 2000). No entanto, os instrumentos utilizados para avaliar o vocabulário receptivo-auditivo dos indivíduos com a SWB, na sua maioria das vezes utilizou tarefas que medem a habilidade que esses indivíduos têm para reconhecer uma sequência sonora que corresponde a uma representação de significado correspondente a um vocabulário básico, o que não quer dizer que a habilidade semântica

esteja adequada (CLAHSEN; ALMAZAN, 1998; KARMILOFF-SMITH et al., 2003; YPSILANTI et al., 2005).

Quanto ao vocabulário expressivo, pesquisadores mostraram que é comum aos indivíduos com a SWB a presença de prejuízos de acesso ao léxico em tarefas linguísticas complexas como a narrativa oral (BELLUGI et al. 2001; KARMILOFF-SMITH, et al. 2003; REILLY et al., 2004).

Segundo Bellugi et al. (1994), os indivíduos com a SWB apresentam prejuízos léxico-semânticos, caracterizados por falhas na seleção lexical, de modo que a fluência verbal fica comprometida (VOLTERRA et al., 1996), devido à dificuldade para acesso ao repertório lexical (VICARI et al., 1996).

O acesso a representações semânticas de indivíduos com a SWB utilizando a tarefa de fluência verbal foi investigado no estudo de Pezzini et al. (1999), no qual verificaram que os indivíduos com a SWB apresentaram dificuldades em tarefas de nomeação, entretanto, tais dificuldades não foram encontradas na tarefa de fluência verbal quando comparados a controles de mesma idade mental. Resultados semelhantes foram corroborados nos estudos de Jarrold et al. (2000) e Vicari et al. (2004).

A tarefa de fluência verbal semântica é amplamente utilizada nos estudos neuropsicológicos e de linguagem por fornecer informações referentes à recuperação de palavras (memória semântica) com base numa categoria semântica específica (e.g. nomes de animais) ou de palavras que iniciam com o mesmo som ou letra em um tempo limite previamente determinado (BINETTI, 1996).

Entretanto, prejuízos léxico-semânticos foram descritos como parte das dificuldades de linguagem na SWB, principalmente em tarefas que requerem maior demanda do processamento cognitivo e linguístico, como a narrativa oral (BELLUGI et al., 2000; KARMILOFF-SMITH et al., 2003; REILLY et al., 2004). Nestes estudos, os autores observaram a presença de rupturas na fala, decorrentes das dificuldades semânticas apresentadas pelos indivíduos. Entretanto, tais rupturas não foram caracterizadas pelos autores quanto à tipologia e frequência de ocorrência na fala.

Achados preliminares sobre o perfil da fluência da fala de 12 indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil, publicado por Rossi et al. (2009) mostrou que esses indivíduos apresentaram uma frequência aumentada para hesitações e repetições de palavras quando comparados a controles com idade mental semelhante. Embora, tais disfluências sejam encontradas na fala da população em geral, os autores verificaram que a frequência de ocorrência foi significativamente superior para a amostra com a SWB em relação aos

controles. Tais achados corroboraram a presença de falhas de ordem léxico-semântica na SWB (BELLUGI et al., 2000; KAMIRLOFF-SMITH et al., 2003; REILLY et al., 2004), mostrando que o estudo da fluência da fala pode ser um importante indicador da maturidade linguística desses indivíduos, necessitando-se de estudos mais abrangentes a este respeito.

Estudo recente publicado por Marini et al. (2010) investigou a fluência verbal e a habilidade de narrativa oral de 9 indivíduos com a SWB que foram comparados a um grupo com idade mental semelhante. A fluência verbal foi avaliada em situação de nomeação, sendo verificado desempenho semelhante aos controles. Já a narrativa oral foi obtida com o uso de pranchas de figuras em sequência e uma prancha única (prancha do roubo dos biscoitos). Os resultados mostraram que os indivíduos com a SWB apresentaram desempenho diferente quanto aos aspectos macro e microlinguísticos da narrativa. Os autores verificaram que os indivíduos com a SWB foram capazes de produzir o mesmo número de palavras com velocidade de fala semelhante em relação aos controles, mas com prejuízo significativo quanto à coerência global da narrativa, principalmente, no instrumento de figuras em sequência. Esses achados sugeriram que o estímulo utilizado para avaliar a narrativa pode ter influenciado no desempenho dos mesmos, considerando que o uso de figuras em sequência requer uma narrativa mais elaborada, se comparada à figura única que leva a uma descrição. Os autores concluíram que as dificuldades apresentadas pelos indivíduos com a SWB na narrativa oral, utilizando instrumentos visuais devem-se a prejuízos na organização e ao processamento das informações e não às dificuldades da análise perceptual do estímulo.

Segundo vários estudos, o prejuízo na habilidade pragmática apresentada pelos indivíduos com a SWB está relacionado ao fato desses indivíduos não se inibirem perante interlocutores desconhecidos, terem o hábito de chamar a atenção para si a todo o momento e utilizarem frases com conteúdo confuso e repetitivo, com dificuldade para manter e dar continuidade a um mesmo assunto (LAWS; BISHOP, 2004; STOJANOVIK, 2006; PHILOFSKY et al., 2007; MERVIS; BECERRA, 2007; ROSSI et al., 2007).

A habilidade pragmática é entendida como o uso funcional da linguagem em contextos sociais, situacionais e comunicativos, de modo que trata de regras que explicam ou regulam o uso intencional da linguagem, considerando que correspondendo a um sistema social compartilhado e com normas para a sua correta utilização (ACOSTA et al., 2003).

Uma característica que parece contribuir para o conceito de comportamento falante e extrovertido dos indivíduos com a SWB é o uso de recursos sonoros e prosódicos nas situações de conversa e narrativa oral. Alguns estudos mostraram que o uso desses recursos pelos indivíduos com a SWB confere ao ouvinte um alto grau de envolvimento comunicativo

(BELLUGI et al., 1990; GONÇALVEZ et al., 2004; REILLY, et al., 2004; SETTER et al., 2007), sendo tal envolvimento não correspondente ao nível de desempenho linguístico do indivíduo (STOJANOVIC; SELTER; EWIJK, 2007).

No estudo de revisão publicado por Martens, Wilson e Reutens (2008) foram analisados 12 estudos que versavam sobre aspectos da linguagem na SWB. Estes estudos abrangeram a faixa etária de desenvolvimento da linguagem entre 1 e 5 anos de idade, incluindo desde relato de caso até grupos com 54 indivíduos. Também foram analisados 37 estudos que se detiveram na investigação de habilidades específicas, destacando os aspectos sintáticos, semânticos e pragmáticos da linguagem com faixa etária variável entre 4 e 38 anos, sendo que 68% desses estudos foram compostos por casuística inferior a 15 indivíduos com SWB.

Dentre os estudos revisados pelos autores (MARTENS; WILSON; REUTENS, 2008) e que apresentaram maior casuística, isto é 54 indivíduos com a SWB publicado por Singer et al. (1997), não foram apresentadas informações sobre diagnóstico citogenético da síndrome e a investigação dos aspectos da linguagem ocorreu apenas com base em inventário respondido pelos pais. Por outro lado, o estudo realizado por Vicari et al. (2004) com 69 indivíduos com diagnóstico clínico e citogenético molecular positivo para a SWB foi apontado por Martens, Wilson e Reutens (2008) como um dos estudos mais robustos tanto do ponto de vista da casuística como da metodologia aplicada, que incluiu comparações múltiplas entre os grupos (idade mental e cronológica).

Em relação à metodologia empregada nos estudos sobre a linguagem na SWB, Martens, Wilson e Reutens (2008) observaram que a mesma é bastante variável incluindo desde o uso de um único teste padronizado para avaliar uma habilidade específica, como um conjunto de instrumentos para avaliar diferentes habilidades de linguagem. O uso de inventários respondidos pelos pais ou pelos próprios indivíduos com a SWB também foi utilizado para caracterizar a comunicação na SWB. Outro aspecto metodológico, que também foi variável nesses estudos, foi a definição do grupo controle. Alguns foram definidos pela idade cronológica e/ou idade mental, enquanto outros pela idade linguística ou pela presença de distúrbios específicos de linguagem, com desempenho intelectual normal. Segundo os autores, estudos compilados sobre os aspectos da linguagem na SWB, durante o período de 1996-2005, apontaram para resultados heterogêneos e demonstraram que ainda não há consenso quanto à trajetória de desenvolvimento da linguagem nesta síndrome.

JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

2. JUSTIFICATIVAS

O estudo do fenótipo comportamental, cognitivo ou de linguagem na síndrome de Williams-Beuren tem despertado interesse dos pesquisadores, apesar, de ser considerada, uma síndrome rara. Seu valor científico deve-se ao fato de ter sido reconhecida como um modelo interessante nas investigações das bases neurobiológicas do comportamento, da cognição e da linguagem por trazer inerente ao seu fenótipo a hipótese de dissociação entre cognição e linguagem. Hipótese essa pautada pela supremacia das habilidades auditivas e verbais em detrimento das dificuldades cognitivas executivas, principalmente visoespaciais denominadas “*Williams Syndrome Cognitive Profile*” (WSCP) (PAGON et al., 1987; UDWIN; YULE 1990; CAPIRCI et al., 1996, HOWLIN et al., 1997, JARROLD et al., 1998; MERVIS et al., 2000; ATKINSON et al., 2001).

A superioridade para habilidades verbais nessa síndrome tem sido questionada por pesquisadores que defendem a hipótese de um desenvolvimento atípico, mas não dissociado entre habilidades verbais e não verbais (DONNAI; KARMILOFF-SMITH, 2000; GONÇALVES et al., 2004; CARRASCO et al., 2005; PORTER; COLTHEART, 2005; MERVIS; BECERRA, 2007; SAMPAIO et al., 2009), e que também questionam a existência de um fenótipo comportamental, cognitivo e de linguagem único e peculiar para esta síndrome (CATERRAL et al., 2006; STOJANOVICK; PERKINS; HOWARD, 2006; VICARI; CARLESIMO, 2006).

Este intrigante contexto de investigação que envolve o fenótipo comportamental e de linguagem na SWB, somado à escassez de estudos em âmbito nacional para esta população específica, motivaram a realização dessa tese que teve como objetivo geral caracterizar o fenótipo comportamental e de linguagem de indivíduos com a SWB.

A partir desse objetivo geral, a presente tese desdobrou-se em 3 artigos científicos a fim de responder as hipóteses levantadas no início desta pesquisa.

Para a realização do artigo científico 1 ponderamos que, embora a SWB seja amplamente caracterizada quanto ao fenótipo comportamental, cognitivo e de linguagem, ainda é escasso o número de estudos que correlacionaram essas características. Nossa hipótese de investigação foi que encontraríamos correlação entre tais características, uma vez que o fenótipo da SWB é marcado, exatamente, pelo conjunto de características inerentes aos fenótipos comportamental, cognitivo e de linguagem.

A segunda hipótese de pesquisa, direcionada para o artigo científico 2, foi pautada na investigação sobre a fluência da fala dos indivíduos com a SWB. A fluência da fala é um

tópico ainda pouco explorado nessa síndrome, e, portanto, não foram encontrados estudos que se propuseram a realizar uma análise quanto ao perfil da fluência da fala, apesar da “fala fluente” ser aventada como uma das principais características do fenótipo de linguagem da SWB. Nossa hipótese foi que o perfil da fluência da fala na SWB apresentaria diferenças quanto à frequência e tipologia de rupturas quando comparado ao perfil de controles com idade mental semelhante e desenvolvimento típico de linguagem, numa situação de narrativa oral, uma vez a deficiência intelectual é uma característica do fenótipo da SWB e a narrativa é uma tarefa cognitiva e linguística complexa.

Por fim, a terceira hipótese de pesquisa, que resultou no artigo científico 3, foi pautada na divergência encontrada na literatura quanto ao processamento das informações auditivas e visuais na SWB. A hipótese desse estudo considerou a possibilidade de encontrar habilidades visuais superiores ou igualmente prejudicadas quando comparadas ao desempenho nas habilidades auditivas; além de um desempenho prejudicado para ambas as habilidades, auditivas e visuais, quando os indivíduos com a SWB são comparados aos controles com idade mental e cronológica semelhante e desenvolvimento típico de linguagem.

A seguir serão apresentados os objetivos específicos desta pesquisa com base nos 3 artigos científicos que compuseram os resultados e a discussão desta tese.

3. OBJETIVOS

Para responder ao objetivo principal deste estudo que foi caracterizar o fenótipo comportamental e de linguagem na síndrome de Williams-Beuren, foram propostos três objetivos específicos que nortearam os 3 artigos científicos desta tese:

1. Investigar problemas comportamentais segundo informação dos pais dos indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren e correlacioná-los ao desempenho intelectual e de linguagem;
2. Comparar o perfil da fluência da fala de indivíduos com a SWB do Brasil a controles com idade mental semelhantes em tarefa de narrativa (estudo 1) e replicar o estudo 1, com uma amostra de indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal comparados aos seus respectivos controles e também comparar indivíduos com a SWB falantes de línguas semelhantes, porém culturalmente distintos (estudo 2);
3. Comparar o desempenho de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren a controles semelhantes por idade mental e idade cronológica e investigar o perfil de habilidades auditivas comparadas às visuais.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Campus da UNESP, segundo OF. 256/2006-CEP-FMB-UNESP (Anexo 1).

Os pais dos indivíduos, sujeitos de pesquisa, autorizaram a participação dos seus filhos mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), elaborado seguindo as recomendações da Resolução CNS 196/96 (BRASIL, 1996) que dispõe sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

5. MATERIAL E MÉTODOS

Nesta parte serão apresentadas informações referentes à casuística desta pesquisa com base na distribuição dos indivíduos com a SWB e seus respectivos controles, para cada um dos 3 artigos científicos que serão apresentados como resultado e discussão desta tese.

5.1. CASUÍSTICA

A casuística geral desta pesquisa foi formada por 40 indivíduos com diagnóstico da SWB, positivos para a deleção do gene da *Elastina* na região cromossômica 7q11.23 confirmado pela técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH), sendo 30 falantes do Português do Brasil com idade cronológica de 6 a 27 anos (M=14,7, DP=4,6) e 10 falantes do Português de Portugal, com idade cronológica de 10 a 18 anos (M=13,6; DP=3,2). Também foram avaliados 30 indivíduos controles falantes do Português do Brasil e 10 falantes do Português de Portugal.

Dos 30 indivíduos com a SWB do Brasil, 3 eram alfabetizados e 2 dos 10 indivíduos com a SWB de Portugal.

O artigo científico 1 “Fenótipo comportamental na síndrome de Williams-Beuren: correlação com a cognição e a linguagem” foi formado por 27 dos 30 indivíduos com a SWB do Brasil.

O artigo científico 2 “Fluência da fala de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren em tarefa de narrativa” foi subdividido em estudo 1 e estudo 2. A casuística do estudo 1 foi formada pelos 30 indivíduos com a SWB do Brasil e 30 controles. O estudo 2, foi composto por 10 indivíduos com a SWB do Brasil, 10 com a SWB de Portugal e 10 controles para cada um dos grupos com a SWB do Brasil e de Portugal.

O artigo científico 3 “Informação auditiva e visual: há uma via preferencial de entrada na síndrome de Williams-Beuren?” foi composto por 12 dos 30 indivíduos com a SWB e 12 dos 30 indivíduos controles também do Brasil. Este artigo científico contou também com a participação dos dados de 8 indivíduos com a SWB falantes do Espanhol, pesquisa esta desenvolvida em parceria com pesquisadora da Universidade Autônoma de Madrid e pesquisadores do Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho de Portugal.

5.1.1. Avaliação diagnóstica

No Brasil, a investigação citogenética molecular dos indivíduos com as características clínicas da SWB foi realizada pela técnica *FISH*, no Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Campus de Botucatu, São Paulo, com sonda LSI (Identificação Específica do *Locus*) da síndrome de WILLIAMS-BEUREN (gene da elastina), sonda controle para a região 7q31 da VYSIS[®] e sonda para a região da síndrome de Williams-Beuren (7q11.23) com sonda controle (centrômero 7) da CYTOCELL[®].

Em Portugal, a investigação citogenética molecular foi realizada pelo Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães, cidade do Porto e disponibilizada pelo Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho, Braga, Portugal. Já a investigação citogenética dos pacientes da Espanha foi disponibilizada pelo pesquisador colaborador desta pesquisa, responsável pela investigação na Universidade Autônoma de Madrid.

O local da coleta de dados desta pesquisa, com os indivíduos com a SWB do Brasil, foi no Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) do IBB-UNESP, em Botucatu, na Associação Brasileira da Síndrome de Williams (ABSW) no município de São Paulo-SP, no serviço de genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), e no serviço de genética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Em Portugal os indivíduos foram atendidos no Laboratório de Neuropsicofisiologia da Universidade do Minho (UMINHO), Braga, Portugal (CAPES-Processo: 1551/08-6) e os dados da Espanha foram trabalhados em equipe no próprio laboratório de Portugal com a presença da investigadora responsável da Universidade Autônoma de Madrid, Espanha.

Os indivíduos que compuseram o grupo controle desta pesquisa apresentavam desenvolvimento típico de linguagem, sendo selecionados segundo sexo e idade mental semelhante aos grupos com a SWB, dos seus respectivos países.

Para compor o grupo controle os indivíduos não poderiam apresentar histórico de dificuldades de fala, linguagem/aprendizagem, prejuízos neurológicos e/ou sensoriais, história pregressa de intervenção fonoaudiológica, pedagógica ou psicológica, história familiar de distúrbio de fala e linguagem.

5.1.2. Caracterização da casuística

5.1.2.1. Diagnóstico clínico da síndrome de Williams-Beuren

As informações referentes à avaliação genética clínica do grupo com a SWB do Brasil incluindo aspectos físicos, sistêmicos e neurodesenvolvimentais estão representadas na Tabela 1. Na Figura 2 é possível observar as características faciais dos 30 indivíduos do grupo com a SWB do Brasil.

A história clínica dos indivíduos com a SWB do Brasil indicou que a idade do diagnóstico genético foi bastante variável ocorrendo de 1 a 16 anos de idade (M=6,6; DP=4,1).

Tabela 1 - Frequência de sinais clínicos do grupo com a SWB do Brasil.

Características clínicas	SWB Brasil (n=30)	%
Facial		
Edema periorbital	23	76,7
Prega epicântica	29	96,7
Narinas antevertidas	27	90,0
Bochechas proeminentes	29	96,7
Estrabismo	18	63,3
Íris estrelada	3	13,3
Alterações dentárias	27	90,0
Palato duro arqueado	24	83,3
Boca grande	27	90,0
Lábios volumosos	27	90,0
Lábio inferior evertido	27	90,0
Lábios entreabertos	18	60,0
Retrusão de mandíbula	26	89,3
Alterações dentárias	27	90,0
Cardiológica		
Estenose aórtica supravalvar	17	56,7
Estenose pulmonar	9	33,3
Hipertensão	8	26,7
Gastrointestinal e renal		
Refluxo (1 ^{os} meses)	18	60,0
Vômito (1 ^{os} meses)	5	16,7
Dificuldade para se alimentar	28	94,7
Dificuldade para ganhar peso	26	89,5
Constipação	15	53,3
Alteração renal	6	20,0

Tabela 1 (continuação)

Audiológica		
Hiperacusia	20	66,7
Perda auditiva neurosensorial (leve a moderada)	2	7,5
Perda auditiva condutiva	1	2,5
Otite média recorrente	15	50,0
Neurodesenvolvimental		
Hipotonia	28	93,3
ADNPM	29	96,7
Início de fala > 2 anos	30	100,0
Quociente intelectual <70	27	90,0
Loquacidade	27	90,0
Sociabilidade excessiva	27	90,0
Outra característica		
Rouquidão	16	55,2

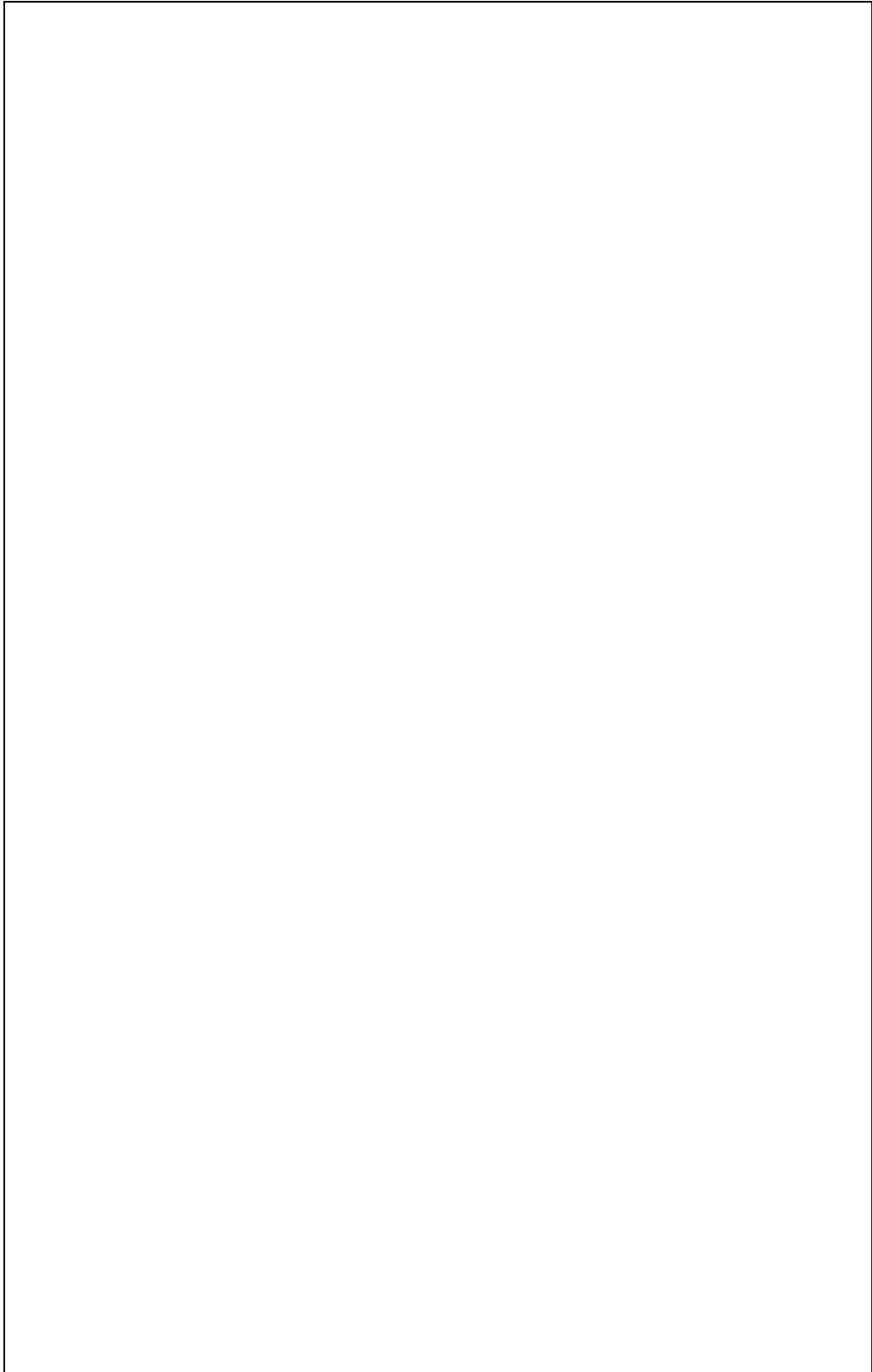


Figura 2 – Indivíduos com a SWB do Brasil que compuseram o grupo amostral.

5.1.2.2. Aspectos audiológicos

Todos os indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal bem como seus respectivos controles realizaram investigação quanto à presença ou não de queixa audiológica e sintoma de hiperacusia. Informações quanto à acuidade auditiva foram obtidas por meio de consulta a prontuários, solicitação de resultados de exames realizados anteriormente e encaminhamentos para avaliação audiológica.

Dos 30 indivíduos com a SWB do Brasil, 3 (10%) apresentaram perda auditiva, sendo um diagnosticado com perda auditiva do tipo condutiva de grau leve e bilateral e dois com perda auditiva do tipo neurosensorial de grau leve e unilateral; e, 20 (66,7%) apresentaram sintoma de hiperacusia.

No grupo com a SWB de Portugal dos 10 indivíduos apenas um apresentou perda auditiva do tipo neurosensorial de grau leve e unilateral e todos apresentavam sintoma de hiperacusia.

5.1.2.3. Caracterização do desempenho intelectual

A avaliação do desempenho intelectual dos indivíduos com SWB falantes do Português do Brasil e de Portugal, bem como dos seus respectivos controles foi realizada por psicólogo do Brasil e de Portugal, segundo país de origem dos indivíduos.

Para tanto foi utilizada a escala Wechsler de Inteligência. Para indivíduos com idade inferior á 6 anos foi utilizada a versão para Pré-Escolares WPPSI-R (WECHSLER, 1989). Para indivíduos com idade cronológica entre 6 e 16 anos foi aplicado o WISC-III (WECHSLER, 1991), adaptação brasileira de Figueiredo (2001), e para os indivíduos com idade maior ou igual a 17 anos foi utilizado o WAIS-III (WECHSLER, 1997), adaptação brasileira de Nascimento (2004). A aplicação deste procedimento foi realizada em uma ou duas sessões, conforme necessidade.

A escala Wechsler foi utilizada pelos diferentes centros de investigação por fornecer parâmetros quanto à escala verbal e executiva e uma escala geral derivada destas duas escalas: Quociente Intelectual (QI) Verbal (QIV) e de Execução (QIE) e o Total (QIT).

Os parâmetros de desempenho previsto pelo teste, segundo classificação de Wechsler (1991) são: desempenho dentro da média QIT de 90 a 109, média inferior de 80 a 89, limítrofe 70 a 79 e intelectualmente deficiente menor ou igual a 69.

A idade mental foi utilizada nesta pesquisa como um artifício metodológico para fins de comparações estatísticas entre o grupo amostral e um grupo controle. A idade mental não é uma medida básica de inteligência, mas sim um artifício aritmético para avaliar e comparar os testes em termos de meses e anos. Esta medida foi obtida pela fórmula onde o Quociente Intelectual Total (QIT) é igual á razão entre a idade mental, multiplicada por 100, dividida pela idade cronológica em meses (TERMAN, 1916).

A seguir será apresentada a caracterização da casuística que compôs os 3 artigos científicos desta tese.

5.1.2.4. Artigo científico 1: Fenótipo comportamental na síndrome de Williams-Beuren: correlação com a cognição e a linguagem.

A casuística deste estudo foi composta por 27 indivíduos com diagnóstico da SWB falantes do Português do Brasil, sendo 13 do sexo masculino e 14 do sexo feminino com idade de 6 a 17 anos e 11 meses (M=12,9, DP=3,5) e idade mental de 4 a 14 anos (M=7,2; DP=2,5).

O critério de inclusão para este estudo foi a faixa etária prevista pela metodologia adotada.

Tabela 2. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil do artigo científico 1.

	SWB Brasil					
	M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
				25th	50th	75th
IC	12,9	3,2	6,0-17,0	10,0	14,0	17,0
IM	7,2	2,5	4,0-14,0	5,6	6,8	7,6
QIV	57,3	11,2	45,0-76,0	46,0	52,0	68,0
QIE	54,3	10,7	35,0-78,0	35,0	51,0	61,0
QIT	54,3	10,8	35,0-78,0	46,0	51,0	63,0

Legenda: IC=Idade cronológica; IM=Idade mental; QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; M=média; DP=Desvio Padrão; Mín=Mínimo; Máx.=Máximo.

5.1.2.5. Artigo científico 2: Fluência da fala de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren em tarefa de narrativa.

Neste artigo científico foram realizados dois estudos. A casuística do estudo 1 foi composta por 30 indivíduos com a SWB do Brasil, sendo 15 do sexo masculino e 15 do sexo

feminino com idade cronológica de 6 a 27 anos ($M=14,7$, $DP=4,6$) e idade mental de 4,8 a 15,1 anos ($M=8,2$; $DP=3,1$), os quais foram comparados a 30 indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem, falantes do Português do Brasil selecionados segundo sexo e idade mental semelhantes ao grupo com a SWB do Brasil (Tabela 3).

A casuística do estudo 2 foi composta por 20 indivíduos com a SWB, sendo 10 falantes do Português do Brasil, 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino com idade cronológica de 9 a 17 anos ($M=14,5$, $DP=2,6$) e idade mental de 5,4 a 11,0 anos ($M=7,3$, $DP=2,0$) e 10 falantes do Português de Portugal, sendo 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino com idade cronológica de 10 a 18 anos ($M=13,6$; $DP=3,2$) e idade mental de 4,6 a 9,7 ($M=6,7$; $DP=1,8$) (Tabela 4). Os grupos com a SWB do Brasil e de Portugal foram comparados aos seus respectivos controles selecionados segundo nacionalidade, sexo e idade mental semelhantes.

Tabela 3 - Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles do artigo científico 2 (estudo 1).

	SWB Brasil (n=30)						Controles Brasil (n=30)					
	M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
				25th	50th	75th				25th	50th	75th
IC	14,8	6,7	6,0-27,0	11,0	15,0	17,0	8,1	3,3	3,2-15,3	5,8	7,4	10,5
IM	8,2	3,1	4,8-15,1	6,2	7,0	9,3	7,9	3,3	2,9-15,1	5,8	7,1	10,9
QIV	59,6	11,1	45,0-78,0	47,7	61,5	67,5	98,2	3,1	92,0-106,0	97,0	98,0	100,0
QIE	56,8	11,3	35,0-78,0	47,0	58,0	66,0	98,3	3,2	91,0-105,0	97,0	99,0	100,0
QIT	56,2	10,9	35,0-78,0	46,0	56,5	66,5	97,8	3,5	91,0-106,0	95,0	97,0	100,0

Legenda: IC=Idade cronológica; IM=Idade mental; QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; M=média; DP=Desvio Padrão; Mín=Mínimo; Máx.=Máximo

Tabela 4 - Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e de Portugal do artigo científico 2 (estudo 2).

		SWB (n=10)						Controles (n=10)					
		M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
					25th	50th	75th				25th	50th	75th
Brasil	IC	14,5	2,6	9,0-17,0	13,5	15,0	16,0	7,7	1,9	5,0-11,0	6,0	8,0	10,0
	IM	7,3	2,0	5,4-11,0	5,7	7,1	9,7	7,4	2,2	4,5-11,0	5,7	7,5	9,5
	QIV	60,7	10,9	45,0-76,0	47,0	64,0	68,0	98,0	1,4	95,0-101,0	97,0	98,0	99,0
	QIE	58,1	12,2	35,0-78,0	48,0	58,0	69,0	97,3	2,3	94,0-100,0	95,0	97,0	100,0
	QIT	57,2	11,9	35,0-78,0	47,0	58,0	67,0	97,0	2,0	95,0-101,0	95,0	97,0	98,0
Portugal	IC	13,6	3,2	10,0-18,0	5,8	7,4	10,5	6,9	1,7	4,0-9,0	5,0	7,0	8,0
	IM	6,7	1,8	4,6-9,7	5,4	6,4	8,7	6,7	1,4	4,0-8,3	5,0	6,6	8,2
	QIV	55,9	7,6	46,0-69,0	48,7	55,0	62,0	97,0	2,4	93,0-100,0	95,0	97,0	99,0
	QIE	51,1	5,6	46,0-61,0	46,0	50,0	54,0	96,9	3,1	93,0-104,0	95,0	96,0	98,0
	QIT	50,4	5,2	40,0-57,0	46,0	51,0	54,0	96,5	2,9	93,0-103,0	95,0	95,0	97,0

Legenda: IC=Idade cronológica; IM=Idade mental; QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; M=média; DP=Desvio Padrão; Mín=Mínimo; Máx.=Máximo.

5.1.2.6. Artigo científico 3: Informação auditiva e visual: há uma via preferencial de entrada na síndrome de Williams-Beuren?

A casuística deste estudo foi composta por 12 indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil, sendo 5 do sexo masculino e 7 do sexo feminino com idade cronológica de 5 a 10 anos ($M=8,6$, $DP=1,8$) e idade mental de 4,1 a 6,4 anos ($M=5,3$; $DP=0,7$), os quais foram comparados a indivíduos controles com desenvolvimento típico de linguagem.

Neste estudo foram utilizados dois grupos controles formados por indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem, falantes do Português do Brasil. Um grupo foi formado por 12 indivíduos controles, semelhantes aos indivíduos com a SWB, segundo sexo e idade mental (Tabela 5). O outro grupo foi formado por 12 indivíduos controles, semelhantes aos indivíduos com a SWB, segundo sexo e idade cronológica. (Tabela 6).

Para este estudo também foram analisados os dados de 8 indivíduos com a SWB falantes do Espanhol, sendo 3 do sexo masculino e 5 do sexo feminino com idade cronológica de 5 a 10 anos ($M=8,1$; $DP=1,6$) e idade mental de 2 a 5 anos ($3,7$; $DP=1,0$) e 8 indivíduos controles falantes do Espanhol com desenvolvimento típico de linguagem e com idade mental semelhante ao grupo com a SWB da Espanha e 8 controles semelhantes pela idade cronológica.

Foram incluídos neste estudo apenas indivíduos com a SWB e controles com acuidade auditiva dentro dos parâmetros de normalidade abaixo de 25dBNS (DAVIS; SILVERMAN, 1970).

Tabela 5. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles por idade mental do artigo científico 3.

	SWB Brasil (n=12)						Controles Brasil (idade mental) (n=12)					
	M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
				25th	50th	75th				25th	50th	75th
IC	8,6	1,8	5,0-10,0	6,8	8,9	10,0	5,0	1,3	2,9-6,0	4,0	5,0	6,2
IM	5,3	0,8	4,1-6,0	4,6	5,4	6,1	4,5	1,1	3,0-6,0	4,0	5,3	5,9
QIV	67,0	9,3	46,0-78,0	63,0	67,0	75,0	98,2	3,1	94-101,0	97,0	98,0	100,0
QIE	63,4	9,12	50,0-76,0	55,0	63,0	71,0	98,3	3,2	95,0-100,0	97,0	99,0	100,0
QIT	64,3	8,9	46,0-75,0	57,0	68,0	71,0	97,8	3,4	97,0-101,0	95,0	97,0	98,0

Tabela 6. Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles por idade cronológica do artigo científico 3.

	SWB Brasil (n=12)						Controles Brasil (idade cronológica) (n=12)					
	M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
				25th	50th	75th				25th	50th	75th
IC	8,6	1,8	5,0-10,0	6,8	8,9	10,0	8,0	1,7	5,0-10,0	7,0	9,0	9,0
IM	5,3	0,8	4,1-6,4	4,6	5,4	6,1	7,8	1,2	4,9-11,0	5,7	7,5	9,5
QIV	67,0	9,3	46,0-78,0	63,0	67,0	75,0	98,0	1,4	95,0-101,0	97,0	98,0	99,0
QIE	63,4	9,12	50,0-76,0	55,0	63,0	71,0	97,0	2,0	94,0-100,0	95,0	97,0	100,0
QIT	64,3	8,9	46,0-75,0	57,0	68,0	71,0	96,0	2,0	95,0-101,0	95,0	97,0	98,0

Legenda: IC=Idade cronológica; IM=Idade mental; QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; M=média; DP=Desvio Padrão; Mín=Mínimo; Máx.=Máximo.

6. MÉTODOS

6.1. Inventário de problemas comportamentais

O perfil comportamental dos indivíduos com a SWB foi obtido a partir do inventário de comportamentos para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos – “*Child Behavior Checklist for ages 6-18*” (CBCL/6-18) (ACHENBACH, 1991), sendo utilizada a versão brasileira publicada por Bordin, Paula e Duarte (2001).

Esse questionário foi aplicado por meio de entrevista direta com o pai ou a mãe para levantar informações a partir de 113 itens relativos a problemas de comportamento em que o informante deveria classificar o comportamento em: falso ou ausente (score=0); parcialmente verdadeiro ou às vezes presente (score=1); e, bastante verdadeiro ou frequentemente presente (score=2).

Foram registrados apenas problemas de comportamento identificados pelos pais ocorridos nos últimos 6 meses em relação à data de aplicação do questionário, conforme sugestão de Bordin, Mari e Caeiro (1995).

Os escores obtidos nos itens do CBCL foram convertidos em escore T para fins de análise dos dados e classificados em 11 escalas comportamentais, segundo a proposta do instrumento, a saber: (1) Ansiedade/Depressão, (2) Retraimento, (3) Queixas Somáticas, (4) Problemas Sociais, (5) Problemas de Pensamento, (6) Problemas de Atenção, (7) Comportamento de Quebrar Regras/Delinquência, (8) Comportamento Agressivo, (9) Escala Externalizante, (10) Escala Internalizante e (11) Total de Problemas de Comportamento.

6.2. Avaliação da linguagem

6.2.1. Narrativa de figura de ação

Foi utilizada a Prancha do Roubo dos Biscoitos, é uma representação pictográfica, que compreende um dos subtestes do Teste de Boston (KAPLAN et al., 1983).

A instrução original de aplicação do instrumento consiste na solicitação da descrição oral da figura, a partir da instrução “Diga-me tudo o que você está vendo nesta figura”. Considerando que para este estudo priorizamos a amostra de fala a partir da narrativa oral, esta instrução foi modificada para “Diga-me o que está acontecendo nesta figura”, induzindo

a uma narrativa a partir da situação problema proposta pela figura, utilizando a mesma como apoio visual.

Essa figura possibilitou também que fossem analisados o número de unidade de informações semânticas evocadas a partir da narrativa, considerando-se 25 possibilidades de unidade de informação com base em 4 categorias: Protagonistas, Lugares, Objetos e Ações, segundo proposta de Croisile et al., (1996) e Alves e Souza (2005).

As 4 categorias com o número de possibilidades são: protagonistas (mãe, menina e menino); lugar (cozinha e quintal); objetos (torneira, água, pia, chão, prato, louças, balcão, biscoito, pote, armário, banco, janela e cortina); e, ações (o garoto pegando biscoito, o garoto ou o banco caindo, a mãe lavando ou secando louça, a água transbordando, a mãe desatenta com a água, a mãe desatenta com as crianças e a menina pedindo biscoito).

6.2.2. Narrativa de figura em sequência

Foi utilizado o Livro “*Frog where are you ?*”, de autoria de Mayer (1969) que é composto por 29 pranchas de eventos sequenciais sem escrita. Primeiramente, o indivíduo foi orientado a manusear as pranchas sequenciais, sem que fosse necessário falar sobre elas, sendo orientado que após manuseá-las ele deveria produzir uma história utilizando o livro. Nessa etapa pretendia-se a familiarização do indivíduo com o conteúdo do livro. Em seguida foi solicitado ao indivíduo que elaborasse uma história utilizando o livro como apoio visual.

Para ambas as situações de narrativa os indivíduo foram filmados com filmadora digital da marca Sony DCR-HC46 e a produção verbal foi gravada utilizando-se um microfone de cabeça sem fio da marca SHOW-WR221, unidirecional posicionado a 5 cm da boca do informante e conectado a um computador portátil.

6.2.3. Fluência

A partir da amostra de fala coletada em ambas as situações de narrativas, figura de ação e figura em sequência, foi realizada a análise da fluência da fala seguindo critérios propostos no Teste de Linguagem Infantil – ABFW, na área de fluência (ANDRADE, 2004).

Essa análise incluiu a investigação quanto ao tipo e frequência de rupturas, ou disfluências e o fluxo de informação verbal produzida pelo indivíduo que corresponde à

velocidade de fala. As disfluências foram classificadas em: disfluências comuns (hesitações; interjeições; revisões; palavras não terminadas; repetições de segmentos; e, repetições de frases), mais relacionadas com o processamento da linguagem e disfluências gegas (duas ou mais repetições de sons e/ou sílabas, e/ou palavras; prolongamentos; bloqueios, pausas e intrusão), mais relacionadas com o processamento da fala. A partir dessas informações foi possível computar a frequência de disfluências considerando a porcentagem de descontinuidade de fala (obtida a partir das disfluências comuns e gegas); a porcentagem de disfluências gegas e, a porcentagem de disfluências comuns.

A velocidade da fala ou fluxo de informação verbal produzida foi analisada a partir do número de palavras e sílabas por minuto, não sendo desconsiderado o tempo de duração das pausas. O tempo total de duração da amostra da fala, bem como o registro do número de pausas e tempo de duração das mesmas foram analisados com o software PRAAT versão 5.1. Segundo as normas do teste foram consideradas rupturas do tipo pausa interrupções na produção verbal com duração ≥ 2 segundos ($\geq 0,03$ minutos).

6.3. Testes de Linguagem

6.3.1. Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* (TVIP)

O Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* (TVIP) foi traduzido, normatizado e validado para indivíduos de 2 a 6 anos de idade (CAPOVILLA; CAPOVILLA, 1997) e indivíduos de 6 a 14 anos (CAPOVILLA et al., 1997), a partir da adaptação hispano-americana (DUNN et al., 1986).

Esse teste foi utilizado para avaliar o vocabulário receptivo-auditivo em áreas que incluem: pessoas, ações, qualidades, partes do corpo, tempo, natureza, lugares, objetos, animais, termos matemáticos, ferramentas e instrumentos.

O TVIP é composto por pranchas, com quatro figuras desenhadas em fundo branco e linha preta. São cinco pranchas destinadas para o treino de aplicação seguida de 125 pranchas para o teste, organizadas de acordo com o grau de dificuldade.

O teste requer que o indivíduo aponte para o item solicitado pelo avaliador em meio às quatro alternativas. O modelo de múltipla escolha do TVIP facilita a aplicação desse procedimento para pessoas com restrições quanto ao uso da escrita, da fala ou para casos com deficiência mental.

O desempenho foi analisado com base no número de acertos dentre as 125 pranchas,

resultando num escore bruto, o qual foi utilizado para fins de análise dos dados.

6.3.2. Teste Token

O Teste Token foi desenvolvido por De Renzi e Vignolo (1962) e tem por objetivo avaliar a compreensão oral de estruturas sintáticas a partir de ordens verbais com nível crescente de dificuldade que varia conforme a construção sintática do comando verbal a ser apresentado e também de acordo com o número de estímulos apresentados no momento do comando verbal. Os estímulos são formados por 20 peças de diferentes formas geométricas (quadrado, círculo e retângulo), diferentes cores (vermelho, azul, verde, amarelo e branco) e tamanhos (grande e pequeno).

Antes do início da aplicação do teste foi certificado que o indivíduo possuía conceitos referentes ao reconhecimento cor, forma e tamanho, para fidedignidade do procedimento quanto à compreensão de ordens.

Foi utilizado o escore bruto obtido neste teste para fins de análise dos dados.

6.3.3. Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas: Subtestes auditivos e visuais

O Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (ITPA) foi elaborado por Kirk e Mccarthy (1961) e adaptado para o Brasil por Bogossian e Santos (1977) para a faixa etária entre 2 anos e 11 meses e 10 anos e 11 meses. O ITPA é um instrumento que permite investigar processos psicolinguísticos importantes à comunicação por meio de dois canais de entrada da informação, auditivo e visual, e de saída motor e verbal, permitindo investigar diferenças intra e inter-individuais.

O ITPA é composto por 12 subtestes: (1) Recepção Auditiva, (2) Recepção Visual, (3) Memória Sequencial Auditiva, (4) Memória Sequencial Visual, (5) Associação Auditiva, (6) Associação Visual, (7) Closures Auditiva, (8) Closures Visual, (9) Closures Gramatical, (10) Expressão Manual, (11) Expressão Verbal e (12) Combinação de sons.

Para responder à pergunta de pesquisa deste estudo optou-se pelo uso de 8 subtestes, os quais apresentavam modalidade correspondente, auditiva e visual; e versão semelhante entre a adaptação brasileira e espanhola. Para tanto foram excluídos da análise os subtestes: (9) Closures Gramatical, (10) Expressão Manual, (11) Expressão Verbal e (12) Combinação de sons.

O escore bruto obtido a partir da pontuação de cada subteste foi transformado em escore escalar a partir das tabelas de conversão do próprio teste, o qual foi utilizado para fins de análise estatística.

A aplicação dos procedimentos de pesquisa foi realizada em duas ou mais sessões, conforme necessidade.

Fenótipo comportamental na síndrome de Williams-Beuren: correlação com a cognição e a linguagem.

Behavioral phenotype in Williams-Beuren syndrome: cognitive and language correlations

**Natalia Freitas Rossi¹, Danilo Moretti-Ferreira¹, Deise Helena de Souza¹, Adriano Dias²
Célia Maria Giacheti^{1,3}**

¹Departamento de Genética do Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu, São Paulo, Brasil. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Genética).

²Departamento de Saúde Pública, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu, São Paulo, Brasil.

³Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília, São Paulo, Brasil.

Correspondência para:

Natalia Freitas Rossi. Instituto de Biociência de Botucatu, UNESP. Rubião Junior, s/n^o CEP: 18618 -000. Botucatu, São Paulo. E-mail: nataliafreitasrossi@yahoo.com.br

Resumo

A síndrome de Williams-Beuren é um distúrbio neurodesenvolvimental causado por uma deleção de 1.5Mb na região cromossômica 7q11.23. Características comportamentais cognitivas e de linguagem conferem à SWB um fenótipo peculiar o qual tem sido amplamente estudado, entretanto, poucos estudos direcionaram a investigação dessas características de forma a correlacioná-las. O objetivo deste estudo foi descrever problemas comportamentais de crianças e adolescentes com a SWB, identificados pelos pais e correlacioná-los ao desempenho intelectual e de linguagem. Os pais de 27 indivíduos com a SWB, positivos para a deleção do gene da *Elastina* responderam ao *Child Behavior Checklist/ 6-18 (CBCL/6-18)* e o resultado obtido neste inventário foi correlacionado ao desempenho dos filhos quanto ao quociente intelectual; vocabulário receptivo (Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* e Teste Token); vocabulário expressivo (narrativa oral de figura de ação e fluxo de informação medido em palavras por minuto); e, características da linguagem (ecolalia, perseveração, clichê, prosódia e amplitude articulatória). Os pais dos indivíduos com a SWB deste estudo indicaram que problemas de atenção e problemas de contato social foram os que mais contribuíram para o escore total de problemas comportamentais. A análise de correlação entre os problemas comportamentais e de linguagem apresentaram os maiores índices de correlação com significância estatística, principalmente para problemas de contato social, com o pensamento e agressividade. O quociente intelectual total apresentou correlação com significância apenas para problemas de retraimento. Os resultados apontaram para correlações interessantes, principalmente, entre os problemas comportamentais e de linguagem dos indivíduos com a SWB, sugerindo ser esta uma proposta que deve ser melhor investigada para sistematização dos resultados, na tentativa de contribuir para a caracterização do fenótipo comportamental e de linguagem nesta síndrome, favorecendo também a compreensão do fenótipo desta síndrome e nos estudos de correlação genótipo-fenótipo.

Palavras-chave: Comportamento, Cognição, Linguagem, Síndrome de Williams-Beuren

Introdução

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio neurodesenvolvimental causado pela deleção hemizigótica de 1.5Mb-1.8Mb na região cromossômica 7q11.23. A região crítica da síndrome de Williams-Beuren, denominada *Williams Beuren Syndrome Critical Region* (WBSCR) é flanqueada por regiões repetitivas altamente homólogas, conhecidas como *Low Copy Repeat* (LCR) (ROBINSON et al., 1996), as quais são susceptíveis a uma variação no número de cópias de seqüência de DNA conhecida como *Copy Number Variation* (CNV) predispondo à deleção que causa a SWB (CUSCÓ et al., 2008).

As variações numéricas da região 7q11.23, tem sido associadas a fenótipos que incluem características relacionadas à fala e a linguagem, mas distintas quanto a sua manifestação. Enquanto a deleção dessa região leva ao fenótipo da SWB, que inclui a presença de deficiência mental e superioridade para habilidades verbais em relação aos prejuízos visoespaciais (PAGON et al., 1987, UDWIN; YULE 1991, JARROLD et al., 1999, MERVIS et al., 2000, ATKINSON et al., 2001), na duplicação o fenótipo é caracterizado por prejuízos significativos na produção verbal com desempenho visoespacial aparentemente adequado (SOMERVILLE et al. 2005; MERLA et al., 2006; VAN DER AA et al., 2009), incluindo também características autísticas (DEPIENNE et al. (2007).

O Quociente Intelectual (QI) dos indivíduos com a SWB frequentemente varia de 50 a 70, com prejuízo intelectual entre moderado a limítrofe (JONES; SMITH, 1975; UDWIN et al. 1987; PAGON et al. 1987; STEVENS; KARMILOFF-SMITH, 1997; KOTZOT et al., 1995; BELLUGI et al. 2000). Estudo de revisão publicado por Martens, Wilson e Reutens (2008) mostrou que os valores do QIT, documentado na literatura, frequentemente, varia de 42 a 68 (média de 55).

O fenótipo cognitivo da SWB é reconhecido pela hipótese dissociação de habilidades verbais e não-verbais e superioridade das habilidades auditivas e verbais em detrimento das dificuldades cognitivas executivas, principalmente visoconstrutivas conferindo o fenótipo "*Williams Syndrome Cognitive Profile*" (WSCP) (PAGON et al., 1987; UDWIN; YULE 1990; CAPIRCI et al., 1996, HOWLIN et al., 1997, JARROLD et al., 1998; MERVIS et al., 2000; ATKINSON et al., 2001). Entretanto, vários pesquisadores têm mostrado que indivíduos com a SWB apresentam desempenho prejudicado tanto para habilidades verbais como não-verbais (DONNAI; KARMILOFF-SMITH, 2000; GONÇALVES et al., 2004;

CARRASCO et al., 2005; PORTER; COLTHEART, 2005; MERVIS; BECERRA, 2007; SAMPAIO et al., 2009)

O fenótipo comportamental da SWB inclui características interessantes, como o padrão de fala fluente e bem articulado, condutas sociáveis, facilidade para interagir com estranhos, comportamentos estereotipados, uso de clichês e o hábito de introduzir experiências pessoais fora do contexto. Esse fenótipo é reconhecido como “*Cocktail Party Speech*” (UDWIN; YULE, 1990). Embora, sejam frequentemente reconhecidos pelo comportamento sociável e amigável, traços opostos de sociabilidade, dificuldade para seguir regras sociais básicas e desrespeito a regras conversacionais também foram relatadas (GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994; GOSCH; PANKAU, 1996; LAWS; BISHOP, 2004; PHILOFSKY et al., 2007; MERVIS; BECERRA, 2007; ROSSI; MORETTI-FERREIRA; GIACHETI, 2007; HAAS et al., 2009; JOHN; ROWE; MERVIS, 2009).

Problemas atencionais, hiperatividade (CARRASCO et al., 2005; LEYFER et al. (2006) e ansiedade também fazem parte do fenótipo comportamental da SWB (DAVIES; UDWIN; HOWLIN, 1998; DYKENS, 2003). Autores apresentaram que 63-87% dos casos com SWB têm hiperatividade, sendo mais frequente na faixa etária dos 7 a 10 anos, diminuindo na adolescência (MORRIS et al., 1988; GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994; GOSCH; PANKAU, 1996; CARRASCO et al., 2005; LEYFER et al., 2006). Estudos mostraram que os problemas comportamentais tendem a diminuir com a idade (HOWLIN et al., 1998, EINFELD, TONG; REES, 2001; ELISON; STINTON; HOWLIN, 2010), embora tenha sido observado aumento nos problemas de saúde em geral, sendo tais problemas associados ao envelhecimento precoce. Segundo os autores, não foi comum prejuízo cognitivo progressivo (CHERNISKE, et al., 2004). Estudo recente publicado por Elison; Stinton; Howlin, (2010) mostrou que o QIT dos indivíduos com a SWB esta diretamente relacionado com problemas comportamentais. Nesse estudo os autores avaliaram uma amostra de 34 indivíduos adultos (19 a 55 anos) e confirmaram que escores inferiores para o QIT correspondiam a mais problemas sociais, problemas de saúde e aptativos.

Na literatura é possível encontrar vários estudos que investigaram o fenótipo comportamental, cognitivo e de linguagem da SWB (LI et al., 2009). Embora, o fenótipo da SWB seja marcado, exatamente, pelo conjunto de características comportamentais, cognitivas e de linguagem, ainda é escasso o número de estudos que propuseram uma correlação entre características comportamentais e os aspectos cognitivos; e, principalmente, da linguagem nesta síndrome.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi investigar os problemas comportamentais, segundo informações dos pais dos indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren e correlacioná-los ao desempenho intelectual e de linguagem.

Material e Método

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (CEP/256/2006) e os pais assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participaram deste estudo 27 indivíduos com a SWB, 13 do sexo masculino e 14 do sexo feminino com idade cronológica variando de 6 a 17 anos e 11 meses ($M=12,91$, $DP=3,52$). Todos os indivíduos eram positivos para a deleção do gene da *Elastina (ELN)* confirmado pela técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH).

Estes indivíduos foram selecionados de uma amostra de 30 indivíduos com a SWB, FISH positivos. Apenas 1 indivíduo era alfabetizado. O critério de seleção desta casuística foi a faixa etária prevista pelo inventário *Child Behavior Checklist (CBCL/6-18 anos)*. O instrumento foi utilizado para investigar problemas comportamentais dos indivíduos com a SWB, segundo a perspectiva dos pais dos indivíduos com a SWB.

Procedimentos

O perfil comportamental dos indivíduos com a SWB foi obtido após aplicação do inventário de comportamentos para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos – “*Child Behavior Checklist for ages 6-18*” (CBCL/6-18) (ACHENBACH, 1991), sendo utilizada a versão brasileira publicada por Bordin, Paula e Duarte (2001). Este questionário foi aplicado por meio de entrevista direta com os pais para levantar informações sobre 113 itens relativos a problemas de comportamento. Foram registrados apenas problemas de comportamento identificados pelos pais ocorridos nos últimos 6 meses em relação à data de aplicação do questionário, conforme sugestão de Bordin, Mari e Caeiro (1995).

Os escores obtidos nos itens do CBCL foram convertidos em escore T para fins de análise dos dados e classificados em 11 escalas comportamentais, segundo a proposta do instrumento, a saber: (1) Ansiedade/Depressão, (2) Retraimento, (3) Queixas Somáticas, (4)

Problemas Sociais, (5) Problemas de Pensamento, (6) Problemas de Atenção, (7) Comportamento de Quebrar Regras/Delinquência, (8) Comportamento Agressivo, (9) Escala Externalizante, (10) Escala Internalizante e (11) Total de Problemas de Comportamento.

O desempenho intelectual dos indivíduos com a SWB foi obtido a partir da escala Wechsler de Inteligência, WISC-III (WECHSLER, 1991) para idade entre 6 e 16 anos, adaptação brasileira de Figueiredo (2001), e para os indivíduos com idade maior ou igual a 17 anos foi utilizado o WAIS-III (WECHSLER, 1997), adaptação brasileira de Nascimento (2004). A escala Wechsler foi utilizada por fornecer parâmetros quanto à escala verbal e executiva e uma escala geral derivada destas duas escalas: Quociente Intelectual (QI) Verbal (QIV) e de Execução (QIE) e o Total (QIT).

A avaliação de linguagem foi dividida em: 1) testes de linguagem e 2) observação clínica da linguagem.

1) Testes de linguagem

O vocabulário receptivo-auditivo foi avaliado com o Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* validado para indivíduos de 2 a 6 anos de idade (CAPOVILLA; CAPOVILLA, 1997) e indivíduos de 6 a 14 anos (CAPOVILLA et al., 1997), a partir da adaptação hispano-americana (DUNN et al., 1986). Para avaliar a compreensão oral de estruturas sintáticas foi utilizado o teste Token (DE RENZI; VIGNOLO, 1962).

A Prancha do Roubo dos Biscoitos, é uma representação pictográfica, que compreende um dos subtestes do Teste de Boston (KAPLAN et al., 1983) a qual foi utilizada para eliciar a narrativa dos indivíduos com a SWB. Foram utilizados critérios sugeridos por Croisile et al. (1996) e Alves e Souza (2005) que inclui medidas referentes ao número de unidade de informação produzidas pelo indivíduo considerando um total de 25 possibilidades com base em 4 categorias: Protagonistas, Lugares, Objetos e Ações.

A partir da amostra da fala coletada na situação de narrativa foi realizada a análise quanto ao fluxo de informação produzida, medida pelo número de palavras por minuto (ANDRADE, 2004).

Foram utilizados dados de 27 indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem e idade mental semelhante ao grupo com a SWB, de 4 a 14 anos ($M=13,4$, $DP=8,1$), para fins de parâmetro comparativo do desempenho intelectual e de linguagem, considerando que estas variáveis foram utilizadas para análise de correlação com os problemas comportamentais.

2) Observação clínica da linguagem

A observação clínica da linguagem foi realizada a partir dos testes de linguagem adotados neste estudo e também a partir de situações de conversação. Para tanto foram registrados a ocorrência de características do tipo: uso de expressões idiomáticas (clichês), ecolalia imediata (repetição da palavra ou de enunciados imediatamente após serem ouvidos a partir da fala do outros), fala perseverativa (uso repetitivo de palavras, enunciados ou tópico) e outras características como a presença ou ausência de amplitude articulatória reduzida, e uso de recursos entonativos (variação prosódica). O julgamento destas características foi realizado pelo próprio avaliador e por outro profissional experiente na área de avaliação de linguagem para fins de sistematização e fidedignidade dos dados.

Todos os indivíduos foram filmados e o registro acústico da fala foi realizado pelo software PRAAT versão 5.1, o qual auxiliou no julgamento dos aspectos da prosódia conjuntamente com o julgamento perceptivo-auditivo.

Análise dos dados

A análise descritiva foi utilizada para demonstrar a dispersão dos dados a partir da Média (M), Desvio Padrão (DP), valores Mínimo (Mín.) e Máximo (Máx.) e as distribuições dos quartis 25th, 50th e 75th.

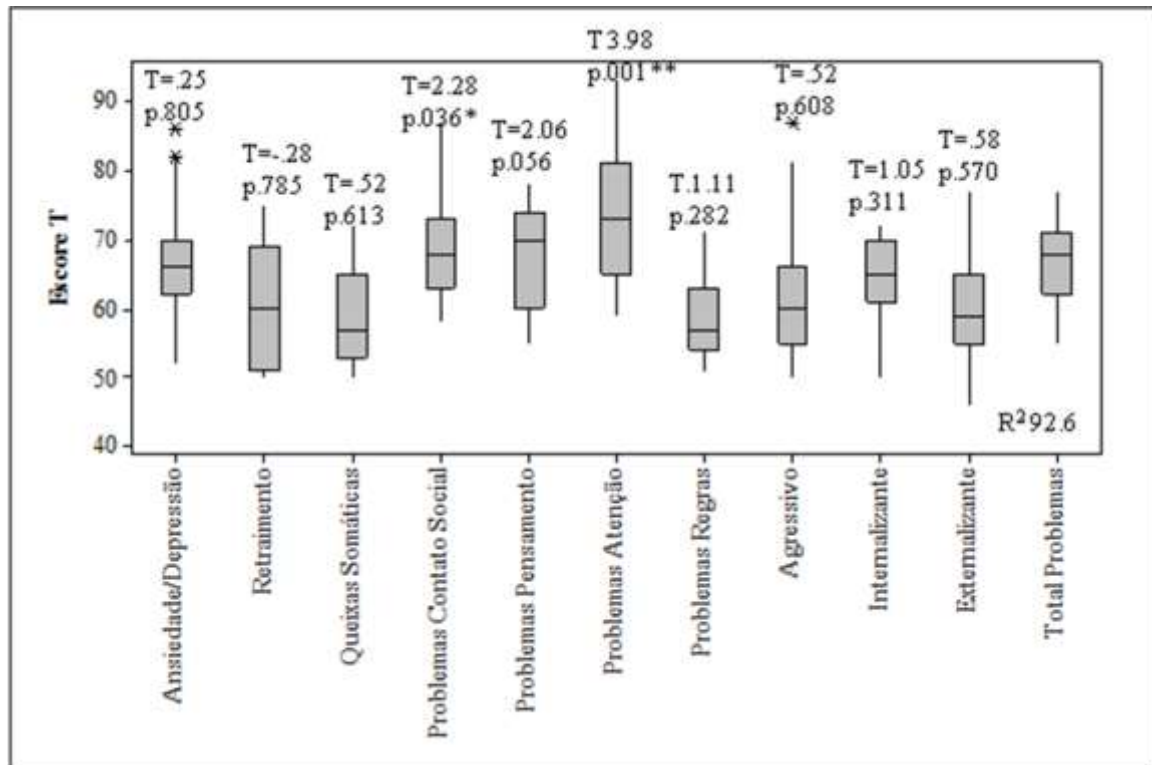
Para as comparações entre dois grupos, quando o grupo foi dividido pela faixa etária (6 a 12 anos e 13 a 17 anos) foi aplicado o *Mann-Whitney U test* quando a variável em questão era de natureza contínua (score T do CBCL, índices de quociente intelectual e escores nos testes de linguagem) e o teste exato de Fisher para verificar a associação entre duas variáveis categóricas (presença ou ausência de um comportamento observado), em função das distribuições não-normais dos resultados. Para medir a correlação entre duas variáveis numéricas foi utilizado o teste de Spearman (r_s). Quando a variável resposta era binária e desejava-se saber a associação desta com uma variável numérica foi utilizada análise de regressão logística simples. O valor de significância adotado foi de 5%, e os testes foram aplicados pelo software PASW Statistics, v.17.0.2.

Resultados

A distribuição do score T, obtido a partir do inventário comportamental CBCL

mostrou que problemas de contato social e de atenção foram os mais citados pelos pais dos indivíduos com a SWB desta amostra (Figura 1).

Na Figura 1 também é possível observar os valores obtidos pela análise de regressão, destacando que problemas de atenção ($T_{(3,98)}$, $p=0.001$, $R^2=92,5\%$) e problemas com contato social ($T_{(2,28)}$, $p=0.036$) foram os que mais contribuíram para o escore total de problemas comportamentais obtidos pelo CBCL.



$p<.05^*$, $p<.005^{**}$

Figura 1 – Distribuição do escore T e análise de regressão entre as escalas do CBCL e o total de problemas comportamentais apresentados pelos indivíduos com a SWB.

Para verificar possíveis diferenças em relação a idade cronológica dos indivíduos com a SWB os mesmos foram subdivididos segundo a faixa etária de 6 a 12 anos (SWB_{6-12}) e 13 a 17 anos e 11 meses (SWB_{13-17}).

Em relação à faixa etária, os resultados mostraram que o grupo de indivíduos mais jovens apresentou escores superiores para a escala total de problemas comportamentais, se comparados aos mais velhos, ($Md_{6-12}=65$, $Md_{13-17}=65$, $p=0.0109$). Dentre as escalas comportamentais com diferença estatisticamente significativa destacam-se escores superiores para os problemas de atenção ($Md_{6-12}=79$, $Md_{13-17}=70$, $p=0.0396$), de agressividade ($Md_{6-12}=66$, $Md_{13-17}=57,5$, $p=0.0206$) e comportamento externalizante ($Md_{6-12}=65$, $Md_{13-17}=57$, $p=0.0270$) que também foram mais evidentes no grupo com a SWB mais jovem.

O diagrama de dispersão dos escores T obtidos no CBCL em relação à idade cronológica dos indivíduos mostrou tendência a escores mais altos ou não em função da idade dos indivíduos com a SWB (Figura 2).

Destaca-se que apenas as escalas de queixa somática e de retraimento tendem a apresentar escores mais altos para indivíduos com mais idade e as escalas de problemas de pensamento, regras e internalizante foram as que apresentaram menor variação em função da idade dos indivíduos com a SWB deste estudo (Figura 2).

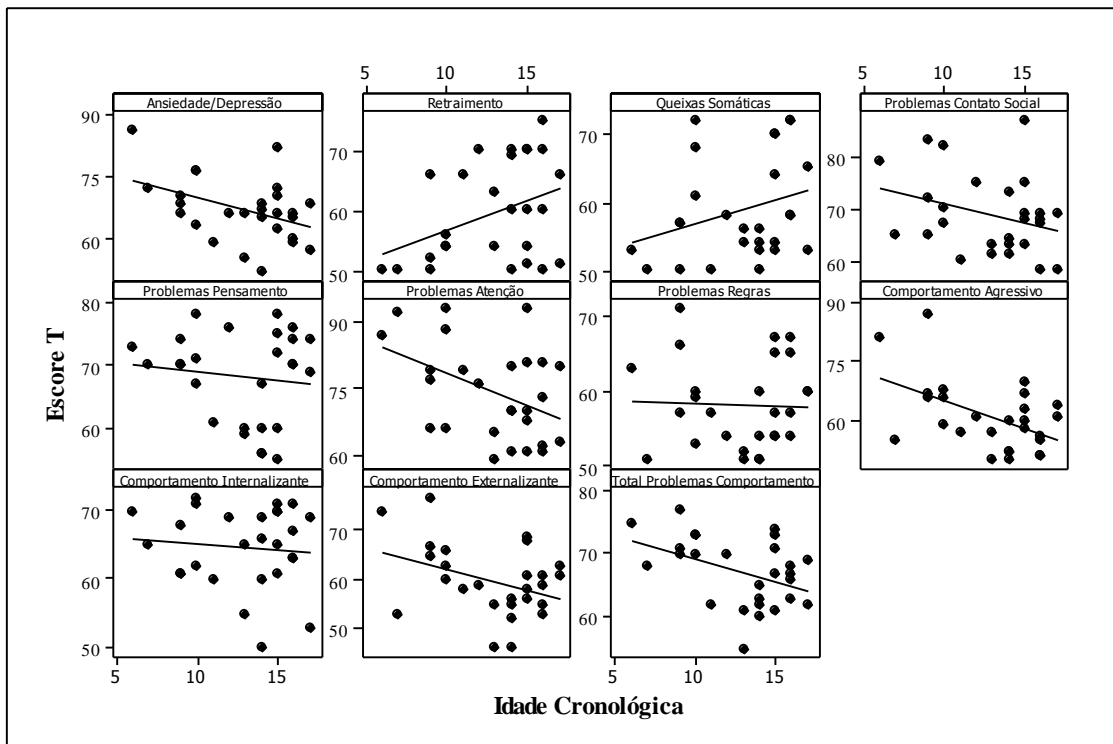


Figura 2 – Dispersão do escore T em relação a idade cronológica dos indivíduos com a SWB.

A partir dos escores obtidos pelo inventário comportamental (CBCL) foram realizadas sucessivas análises para investigar a correlação entre as escalas comportamentais do CBCL inicialmente com o desempenho intelectual e posteriormente com o de linguagem dos indivíduos com a SWB.

Na Tabela 1 está representado o desempenho do grupo com a SWB em relação ao grupo com desenvolvimento típico de linguagem, sinalizando as diferenças encontradas a partir dos valores de referência de um grupo controle (N=27), quanto ao desempenho cognitivo e de linguagem.

Nota-se escores rebaixados para o QIV, QIE e QIT do grupo SWB em relação ao desempenho do grupo com idade mental semelhante e desenvolvimento típico de linguagem (Tabela 1).

Os escores obtidos nos testes de linguagem indicaram prejuízos tanto no nível receptivo quanto expressivo da linguagem na modalidade oral.

Tabela 1 - Desempenho intelectual e de linguagem dos indivíduos com SWB e estatística comparativa com um grupo com idade mental semelhante e desenvolvimento típico de linguagem.

Intelectual	M	DP	Min.-Máx	Percentil		
				25th	50th	75th
QIV ^{a**}	57.3	11.2	45.0-76.0	46.0	52.0	68.0
QIE ^{b**}	54.3	10.7	35.0-78.0	35.0	51.0	61.0
QIT ^{c**}	54.3	10.8	35.0-78.0	46.0	51.0	63.0
Linguagem						
Recepção						
Peabody ^{d*}	49.2	24.9	2.0-101.0	30.0	53.0	65.0
Token ^{e**}	20.1	8.21	3.0-14.0	14.0	21.0	25.0
Expressão						
PRB ^{f*}	9.4	4.1	1.0-18	6.5	10.0	11.0
Pal/min ^{g**}	60.7	26.6	21,4-116.1	39.9	52.9	82.9

Legenda: QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; PRB=Prancha do Roubo dos Biscoitos; Pal/min.=palavras por minuto.

^{a-g}Estatística comparativa em relação a idade mental. p.<.05* p<.005**

As escalas comportamentais do CBCL e a correlação desses dados com os testes que avaliaram o nível intelectual e habilidades de linguagem dos indivíduos com a SWB mostrou que os problemas comportamentais identificados pelos pais apresentaram relação com o desempenho intelectual, principalmente com o desempenho nos testes de linguagem (Tabela 2). As escalas de ansiedade, retraimento, contato social, pensamento e de agressividade foram aquelas que apresentaram maior índice de significância estatística em relação aos testes de linguagem.

Tabela 2 - Índices de correlação entre as escalas comportamentais do CBCL e os testes de avaliação intelectual e de linguagem dos indivíduos com a SWB.

Escalas comportamentais	Intelectual			Linguagem			
	Escala Wechsler			Receptiva		Expressiva	
	QIV	QIE	QIT	Peabody	Token	PRB	Pal/min
Ansiedade/Depressão	-.092	-.207	-.051	-.249	-.394	-.503**	-.117
Retraimento	-.347	-.386	-.401*	-.045	-.183	.005	-.707**
Queixas somáticas	-.601	-.270	-.291	.124	-.026	.098	-.026
Problemas contato social	-.278	-.214	-.117	-.571**	-.247	-.598**	-.225
Problemas pensamento	-.153	-.103	-.091	-.231	.216	-.519**	-.036
Problemas atenção	.067	.119	.204	-.404*	-.027	-.298	-.287
Quebrar regras/delinquente	.042	-.096	-.056	-.259	-.076	-.178	.264
Agressivo	.014	-.004	.092	-.397*	-.287	-.601**	.088
Problemas internalizante	-.194	-.373	-.228	-.085	-.330	-.223	-.282
Problemas externalizante	.097	.003	.095	-.370	-.230	-.475*	.171
Total de problemas	-.082	-.118	-.010	-.490**	-.243	-.571**	-.075

Legenda: QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; PRB=Prancha do Roubo dos Biscoitos; Pal/min.=palavras por minuto.

O item CBCL79 (problemas na fala) e o item CBCL93 (falar muito) foram analisados quanto a possíveis associações com os escores obtidos na avaliação intelectual e de linguagem.

Os resultados desta análise mostraram que a ocorrência de problemas de fala, apontados pelos pais dos indivíduos com a SWB, apresentou associação estatisticamente significativa com o escore obtido no desempenho do teste Peabody ($T_{(-3,21)}$, $p.000$) e teste Token ($T_{(-2,02)}$, $p.044$). Associações com significância estatística não foram encontradas para as demais medidas de avaliação intelectual e de linguagem.

As escalas comportamentais do CBCL foram investigadas quanto à associação com características observadas na avaliação da linguagem, incluindo a ocorrência de ecolalia imediata, padrão de fala perseverativo, clichês, padrão articulatório com amplitude reduzida e variação prosódica.

Conforme pode ser visualizado na Tabela 3, o padrão de fala perseverativo e a variabilidade de entonação da fala foram as características verbais que mais apresentaram associações estatisticamente significantes com as escalas CBCL.

Tabela 3 - Associação entre o escore T das escalas comportamentais do CBCL e características identificadas a partir da observação da linguagem dos indivíduos com a SWB.

Escalas comportamentais	Clichê	Ecolalia	Perseveração	Prosódia	Amplitude articulatória reduzida
Ansiedade/Depressão	.334	.784	.253	.109	.093
Retraimento	.394	.191	.308	.045*	.049*
Queixas somáticas	.126	.521	.922	.270	.545
Problemas contato social	.500	.085	.024*	.050	.841
Problemas pensamento	.356	.014*	.000**	.004**	.651
Problemas atenção	.469	.217	.349	.203	.547
Quebrar regras/delinquente	.250	.691	.825	.160	.479
Agressivo	.962	.283	.098	.019*	.233
Problemas internalizante	.344	.855	.677	.553	.940
Problemas externalizante	.484	.670	.255	.024*	.364
Total de problemas	.499	.184	.044*	.003**	.377

Teste exato de Fisher (Df=1)

$p < .05^*$, $p < .005^{**}$

Também foram testadas possíveis associações entre a presença de problemas da fala (CBCL79) e comportamento falante (CBCL93) com características clínicas observadas na avaliação da linguagem. Os resultados desta análise mostraram que apenas o item referente a problemas de fala (CBCL79) não apresentou associações estatisticamente significante com as características verbais analisadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Associação entre características identificadas na observação da linguagem e características identificadas pelos pais indivíduos com a SWB.

Características observadas	Amplitude articulatória reduzida	Ecolalia	Perseveração	Prosódia	Clichê	Problemas de fala
Ecolalia	1.00					
Perseveração	.683	.123				
Prosódia	.046*	1.00	.010*			
Clichê	.231	.059	.447	.001**		
Problemas de fala ^a	.694	.164	.694	1.00	.444	
Fala muito ^b	.023*	1.00	.064	.001**	.018*	.384

Teste exato de Fisher (Df=1)

p<.05*, p<.005**.

^aCBCL79 e ^bCBCL93

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que os problemas comportamentais mais frequentes ao grupo com a SWB, segundo informação dos pais, foram os problemas de atenção e problemas com contato social. A análise dos dados mostrou que esses dois tipos de problemas de comportamento influenciaram significativamente na escala total do CBCL.

Problemas com o pensamento não foi uma característica com significância estatística quando investigada a associação desta escala com a escala de total de problemas comportamentais. Entretanto, foi possível observar pela distribuição dos escores que os problemas relacionados com o pensamento foram os mais frequentes, segundo informação dos pais, depois dos problemas de atenção e contato social.

Problemas de atenção e de contato social foram descritos por outros estudos que também utilizaram o CBCL para identificar problemas comportamentais na SWB (PAGON et al., 1987, UDWIN; YULE, 1991; EINFELD et al., 1997; GREER et al., 1997). No entanto, esses estudos não apresentaram os resultados de todas as escalas comportamentais, utilizadas nesta pesquisa, o que não permitiu uma comparação dos dados na sua totalidade.

A dispersão dos problemas comportamentais em relação à idade mostrou que indivíduos mais velhos, em geral, apresentaram escores mais baixos para o total de problemas comportamentais. Esses dados, apresentados pelos pais dos indivíduos com a SWB a partir do inventário comportamental, corroboraram estudos que investigaram sistematicamente a presença de problemas de comportamento na SWB, por meio de protocolos específicos de observação (EINFELD, TONG; REES, 2001; ELISON; STINTON; HOWLIN, 2010). Vários

estudos ao correlacionar a idade com os problemas comportamentais na SWB apontaram para uma ocorrência elevada de problemas comportamentais para indivíduos mais jovens (MORRIS et al., 1988; GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994, GOSCH; PANKAU, 1996; CARRASCO et al., 2005).

Problemas de atenção, agressividade e externalizante foram mais frequentemente, identificados pelos pais dos indivíduos com a SWB na faixa etária de 6 a 12 anos de idade. Embora, o CBCL não apresente uma escala individual para os problemas de hiperatividade, esses encontram-se distribuídos nessas três escalas comportamentais (atenção, agressividade e externalizante), as quais apresentaram escores mais elevados para a faixa etária de 6 a 12 anos. Esses dados, corroboram estudo anteriormente publicado por Leyfer et al. (2006) os quais também identificaram esta faixa etária como a que mais apresenta problemas comportamentais, principalmente, relacionados à atenção e à hiperatividade, indicando a coocorrência desses problemas para esta faixa etária.

É interessante notar que os problemas com o pensamento e regras foram comuns as duas faixas de idade investigadas. Esse achado sugere que problemas com pensamento, foram comuns tanto para crianças, como para adolescentes com a SWB deste estudo. Especula-se que este resultado possa explicar, em parte, as dificuldades de interação social que esses indivíduos vivenciam (GOSCH; STÄDING; PANKAU, 1994; GOSCH; PANKAU, 1996; HAAS et al., 2009), inclusive na situação de comunicação quando são avaliados, principalmente em situações comunicativas formais que requerem o respeito às regras e o desenvolvimento e manutenção ao tema da conversa (LAWS; BISHOP, 2004; PHILOFSKY et al., 2007; MERVIS; BECERRA, 2007; JOHN; ROWE; MERVIS, 2009).

Na análise de correlação dos problemas comportamentais identificados pelos pais dos indivíduos com a SWB com o desempenho intelectual e de linguagem, verificamos que os procedimentos de linguagem foram os que apresentaram maiores índices e mais correlações com significância estatística com os problemas comportamentais.

Problemas comportamentais do tipo retraimento foram os únicos a apresentarem correlação com significância estatística com o QIT do grupo SWB, sugerindo que escores mais elevados para comportamento retraído tendem a estar relacionados com índices de QI mais baixos. Os achados de Elison, Stinton e Howlin (2010) mostraram que quanto menor o quociente intelectual apresentado pelos indivíduos com a SWB, mais problemas de comportamento, de um modo geral, tendem a estar presente. Entretanto, não foi encontrado na

literatura estudo que descrevesse a características de retraimento associadas ao desempenho intelectual desses indivíduos.

Os índices de correlação encontrados entre os problemas comportamentais e de linguagem, também indicaram que quanto maior o escore obtido no CBCL, menor tende a ser os escores obtidos nos testes de linguagem. Considerando que os dados de referência do grupo com desenvolvimento típico de linguagem apontaram para desempenho prejudicado para o grupo com a SWB, em relação aos procedimentos de linguagem deste estudo, sugere-se que os problemas comportamentais, de certa forma, podem ter relação direta porque muitas tarefas requeridas nas provas e testes de linguagem dependem de habilidades específicas (e.g. atenção).

Interessante destacar que a correlação encontrada entre os problemas de atenção, ocorreu, exatamente, com um dos testes cuja proposta é avaliar o vocabulário receptivo-auditivo (*Peabody*) sendo, portanto, um procedimento que requer, preferencialmente, a via auditiva como entrada de processamento da informação e os mecanismos atencionais inerentes a ela. Análise semelhante foi apontada nos estudos de Farran e Jarrold (2003); Hoffman, Landau e Pagani (2003), embora os autores tenham destacado a relação dos mecanismos atencionais especificamente ao desempenho nas tarefas visomotoras e não de linguagem como apresentado neste estudo. Entretanto, essa correlação não foi encontrada para o teste Token. Esse teste apresentou correlação estatisticamente significativa apenas com o item do CBCL referente a “problemas na fala”, sendo que esta mesma análise realizada com o teste *Peabody* também apontou para correlação significativa. Estudos adicionais poderiam ajudar a elucidar esta questão.

O padrão repetitivo assinalado pelos pais, como parte dos problemas de pensamento identificados no CBCL, correlacionaram-se com os dados observacionais da linguagem, uma vez que os indivíduos com a SWB apresentaram ecolalia imediata e perseveração de fala (e.g. persistência no assunto) na realização das tarefas. Os itens que compõem os problemas com o pensamento incluem o hábito de falar várias vezes a mesma coisa ou o mesmo assunto, argumentar muito e chamar a atenção para si; os quais traduzem grande parte do fenótipo *Cocktail Party Speech* (UDWIN; YULE, 1991).

O comportamento falante, identificado pelos pais dos indivíduos com a SWB, no CBCL, mostrou relação com uso de clichês e de recursos prosódicos observados na linguagem desses indivíduos sugerindo que a presença do comportamento “falante”, típico do fenótipo *Cocktail Party Speech* na SWB poderia justificar este resultado. Características

opostas a esse fenótipo foram encontradas, como problemas de retraimento, identificados pelos pais, no CBCL que mostrou correlação com a diminuição do fluxo da informação na narrativa (número de palavras por minuto), no padrão articulatório reduzido e na reduzida variabilidade entonativa da fala. Sugere-se que diante de padrões comportamentais e de linguagem atípicos, em indivíduos com a SWB, sejam realizados estudos complementares de neuroimagem e investigação molecular.

Conclusão

Os resultados mostraram que os problemas de atenção e problemas com contato social foram os mais informados pelos pais dos indivíduos com a SWB deste estudo. Outros comportamentos foram identificados, porém com frequência reduzida.

Ao correlacionar os problemas comportamentais identificados pelos pais, utilizando o CBCL, com o desempenho intelectual e de linguagem verificamos que as correlações mais significantes encontradas neste estudo foram entre escalas comportamentais e o desempenho de linguagem, seja nos testes ou na observação clínica da linguagem, sugerindo ser esta uma análise interessante a ser considerada como parte dos estudos de caracterização do fenótipo comportamental e de linguagem nesta síndrome.

Este estudo contribuiu para a melhor compreensão dos problemas comportamentais mais frequentes na SWB, segundo identificação dos pais, como também permitiu correlacionar as principais características do comportamento, com o desempenho intelectual e de linguagem dos indivíduos da amostra. A possibilidade de identificação de casos típicos ou atípicos poderia responder importantes questões sobre a função dos genes deletados nesta síndrome e, mais ainda, ampliar estudos de investigação da correlação genótipo-fenótipo.

Agradecimentos

Agradecemos à psicóloga Patrícia Blumental que contribuiu para a avaliação intelectual e à Associação da síndrome de Williams do Brasil (ABSW). Este trabalho recebeu auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

- ACHENBACH, T.M. **Manual for the child behavior checklist/ 4-18 and profile**. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
- ALVES, D.; SOUZA, L.A.P. Performance de moradores da grande São Paulo na descrição da prancha do roubo de biscoitos, **Revista CEFAC**, v.7, n.1, 13-20, jan-mar. 2005
- ANDRADE, C.R.F. Fluência. In: ANDRADE, C.R.F.; BEFI-LOPES, D. M.; FERNANDES, F.D.M.; WERTZNER, H. **ABFW**: teste de linguagem infantil nas áreas de fonologia, vocabulário, fluência e pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2004. p.51-81.
- ATKINSON, J.; ANKER, S.; BRADDICK, O.; NOKES, L.; BRADDICK, F. Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.43, n.5, p.330–337, 2001.
- BELLUGI, U.; LICHTENBERGER, L.; JONES W.; LAI, Z.S.T.; GEORGE, M.I. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. **J Cogn Neurosci.**, v.12, Suppl 1, p. 7-29, 2000.
- BORDIN, I.A.S.; MARI, J.J.; CAEIRO, M.F. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist” (CBCL). Inventário de Comportamentos da Infância e de Adolescência: Dados preliminares. **Rev. ABP-APAL**, v.17, n.2, p.55-66, 1995.
- BORDIN, I.A.S.; PAULA, C.S.; DUARTE, C.S. **Child Behavior Checklist: versão brasileira**, Achenbach, University of Vermont, 2001.
- CAPIRCI, O.; SABBADINI, L.; VOLTERRA, V. Language development in Williams syndrome: A case study. **Cogn. Neuropsychol.**, v.13, n.7, p.1017-1039, .1996.
- CAPOVILLA, F.C., CAPOVILLA, A.G.S. **Desenvolvimento lingüístico na criança dos dois aos seis anos**: tradução e standartização do *Peabody Picture Vocabulary Test* de Dunn &

Dunn, e da Language Development Survey de Rescorla. In: *Ciência cognitiva: teoria, pesquisa e aplicação.*, v.1, n.1, p.353, 1997.

CAPOVILLA, F.C., NUNES, L.R.O.P., NOGUEIRA, D., NUNES, D., ARAÚJO, I., BERNAT, A.B., CAPOVILLA, A.G.S. **Desenvolvimento do vocabulário receptivo-auditivo da pré-escola à oitava série:** normatização fluminense baseada em aplicação coletiva da tradução brasileira do *Peabody Picture Vocabulary Test*. In: *Ciência cognitiva: teoria, pesquisa e aplicação.*, v.1, n.1, p.381, 1997.

CARRASCO, X.; CASTILLO, S.; AVARENA, T.; ROTHHAMMER, P.; ABOITIZ, F. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. **Pediatr. Neurol.**, v.32, n.3, p.166-172, 2005.

CHERNISKE, E.M.; CARPENTER, T.O.; KLAIMAN, C.; YOUNG, E.; BREGMAN, J.; INSOGNA, K.; SCHULTZ, R.T.; POBER, B.R. Performing your original search, Cherniske williams syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, v.15, n.131, p.:255-264, 2004.

CROISILE, B.; SKA, B.; BRABANT, M.J.; DUCHENE, A.; LEPAGE, Y.; AIMARD, G.; TRILLET, M. Comparative study of oral and written picture description in patients with Alzheimer's disease. **Brain. Language.**, v.53, p.1-19, 1996.

CUSCÓ, I.; COROMINAS, R.; BAYÉS, M.; FLORES, R.; RIVERA-BRUGUÉS, N.; CAMPUZANO, V.; PÉREZ-JURADO, L.A. Copy number variation at the 7q11.23 segmental duplications is a susceptibility factor for the Williams-Beuren syndrome deletion. **Genome Res.**, v.18, n.5, p.683-694, 2008.

DAVIES, M.; UDWIN, O.; HOWLIN, P. Adults with Williams syndrome: preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. **Br. J. Psychiatry.**, v.172, p. 273-276, 1998.

DEPIENNE, C.; HERON, D.; BETANCUR, C.; BENYAHIA, B.; TROUILLARD, O.; BOUTEILLER, D.; VERLOES, A.; LEGUERN, E.; LEBOYER, M.; BRICE A. Autism, language delay and mental retardation in a patient with 7q11 duplication. *J. Med. Genet.* v.7, p.452-458, 2007.

DE RENZI, E.; VIGNOLO, L.A. The Token Test: a sensitive test to detect receptive disturbances in Aphasics. **J. Neurol.**, v.85, p.665-678, 1962.

DONNAI, D.; KARMILOFF-SMITH, A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. **Am J Med Genet.**, v.97, p.164–171, 2000.

DUNN, L.M.; PADILLA, E.R.; LUGO, D.E.; DUNN, L.M. **Test de vocabulario en imágenes Peabody**: adaptación hispanoamericana. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1986.

DYKENS, E.M. Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome. **Dev Neuropsychol.**, v.23, p.291–316, 2003.

EINFELD, S.L.; TONGE, B.J.; REES, V.W. Longitudinal course of behavioral and emotional problems in Williams syndrome. **Am. J. Ment. Retard.**, v.106, n.1, p.73-81, 2001.

EINFELD, S.L.; TONGE, B.J.; REES, V.W. Behavioral and emotional disturbance in individuals with Williams syndrome. **Am. J. Ment. Retard.**, v.102, n.1, P:45-53, 1997.

ELISON, S.; STINTON, C.; HOWLIN, P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: Findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. **Res. Dev. Disab.**, v.31, n.2, p.587-599, 2010.

FARRAN, E.K.; JARROLD, C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. **Dev. Neuropsychol.**, v.23, n.1/2, p.73-200, 2003.

GONÇALVES, O.F.; PÉREZ, A.; HENRIQUES, M.; PRIETO, M.; LIMA, M.R. SIEBERT, M.F.; SOUSA, N. Funcionamento cognitivo e produção narrativa no síndrome de Williams: congruência ou dissociação neurocognitiva? **Int. J. Clin. Health. Psychol.**, v.4, n.3, p.623-638, 2004.

GOODGLASS H, KAPLAN, E.F. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

GOSCH, A.; STADING, G.; PANKAU, R. Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.52, n.3, p.291-296, 1994.

GOSCH, A.; PANKAU, R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.61, n.1, p.26-29, 1996.

GREER, MK.; BROWN, F.R.; PAI, G.S.; CHOUDRY, S.H.; KLEIN, A.J. Cognitive, adaptative, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *Am J Med Genet.*, 5(1), p.103-104, 1997.

GUO, L. Y., TOMBLIN, J. B. E SAMELSON, V. Speech disruptions in the narratives of English-speaking children with specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res*, 51(3), p.722-38. 2008.

HAAS, B.W.; MILLS, D.; YAM, A.; HOEFT, F.; BELLUGI, U.; REISS, A. Genetic influences on sociability:heightened amygdale reactivity and event-related responses to positive social stimuli in Williams syndrome. **J. Neurosci.**, v.28, n.4, p.1132-1139, 2009.

HOFFMAN, J,E.; LANDAU, B.; PAGANI, B. Spatial breakdown in spatial construction: Evidence from eye fixation in children with Williams syndrome. **Cogn. Psychol.**, v.46, p.260-301, 2003.

HOWLIN, P. Do individuals with Williams syndrome have been bizarre semantics ? Evidence for lexical organization using na on-line task. **Cortex**, v.33, n.3, p.515-527, 1997.

HOWLIN, P.; DAVIES, M.; UDWIN, O. Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. **J. Child. Psychol. Psychiatry.**, v.39, n.2, p.183-189, 1998.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. **J. Child. Psychol. Psychiatry.**, v.39, n.4, p.511-523, 1998.

JARROLD, C.; BADDLEY, A.D.; HEWES, A.K. Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down's and Williams syndrome. *Neuropsychologia.*, v.37, n.6, p.637-651, 1999.

JOHN, A.E., ROWE, M.L., MERVIS, C.B. Referential communication skills of children with Williams syndrome: understanding when messages are not adequate. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.*, v.114, n.2, p.85-99, 2009.

JONES, K.L.; SMITH, D.W. The Williams elfin facies syndrome: a new perspective. **J. Pediatr.**, v.86, n.5, p.718-723, 1975.

KAPLAN, E.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB, S. **The Boston naming test.** Philadelphia: Lea. Febiger, 1983.

KOTZOT, D.; BERNASCONI, F.; BRECEVIC, L.; ROBINSON, W.P.; KISS, P.; KOSZTOLANI, G. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus. **Eur. J. Pediatr.**, v.154, n.6, p.477-482, 1995.

LAWS, G.; BISHOP, D. Pragmatic language impairment and social deficits in Williams syndrome: a comparison with Down's syndrome and specific language impairment. **Int. J. Lang. Commun. Disord.**, v.39, n.1, p.45-64, 2004.

LEYFER, O.T.; WOODRUFF-BORDEN, J.; KLEIN-TASMAN, B.P.; FRICKE, J.S.; MERVIS, CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4-16-years-olds with Williams syndrome. **Am. J. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.**, v.141B, n.6, p. 615-622, 2006.

LI, H.H.; ROY, M.; KUSCUOGLU, U.; SPENCER, C.M.; HALM, B.; HARRISON, K.C.; BAYLE, J.H.; SPLENDORE, A.; DING, F.; MELTZER, L.A.; WRIGHT, E.; PAYLOR, R.; DEISSEROTH, K.; FRANCKE U. Induced chromosome deletions cause hypersociability and

other features of Williams-Beuren syndrome in mice. **EMBO Mol Med.**, v.1, n.1, p.50-65, 2009.

MERLA, G.; HOWALD, C.; HENRICHSEN, C.N.; LYLE, R.; WYSS, C; ZABOT, M.T.; ANTONARAKIS, S.E.; REYMOND, A. Submicroscopic deletion in patients with Williams–Beuren syndrome influences expression levels of the nonhemizygous flanking genes. **Am. J. Hum. Genet.**, v.79, n.2, p. 332–341, 2006.

MERVIS, C.B.; BECERRA, A.M. Language and communicative development in Williams syndrome. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v.13, n.1, p.3-15, 2007.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B. J.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; ARMSTRONG, S.C. The Williams syndrome cognitive profile. **Brain Cogn.**, v.44, n.3, p.604-28, 2000.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B.F.; BERTRAND, J.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; ARMSTRONG, S.C. The williams syndrome cognitive profile. **Brain Cogn.**, v.44, n.3, p.604-628, 2000.

MORRIS C.A.; DEMSEY, S.A.; LEONARD, C.O.; BLACKBURN, B. The natural history of Williams syndrome. **J. Pediatr.**, v.113, n.2, p.318-326, 1988.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore: Biotechnology Information; [2009 23.12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>.

PAGON, R.A.; BENNETT, F.C.; LAVECK, B.; STEWART, K.B.; JOHNSON, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. **Pediatrics**, v.80, n.1, p.85-91, 1987.

PHILOFSKY, A.; FIDLER, D.J.; HEPBURN, S. Pragmatic language profiles of school-age children with autism spectrum disorders and Williams syndrome. **Am. J. Speech. Lang. Pathol.**, v.16, n.4, p.368-80, 2007.

POBER, B.R. Williams-Beuren syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v.362, n.3, p.239-252, 2010.

PORTER, M.A.; COLTHEART, M. Cognitive heterogeneity in williams syndrome. **Dev. Neuropsychol.**, v.27, n.2, p.275-306, 2005.

ROBINSON, W.P.; WASLYNKA, J.; BERNASCONI, F.; WANG, M.; CLARK, S.; KOTZOT, D.; SCHINZEL, A. Delineation of 7q11.2 deletions associated with Williams-Beuren syndrome and mapping of a repetitive sequence to within and to either side of the common deletion. **Genomics.**, v.34, n.1, p.17-23, 1996.

ROSSI, N.F.; MORETTI-FERREIRA, D; GIACHETI, C.M. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, v.12, n.1, p.1-2007.

SAMPAIO. A.; FÉRNANDEZ, M.; HENRIQUES, M.; CARRACEDO, A.; SOUSA, N.; GONÇALVES, O.F. Cognitive functioning in Williams syndrome: a study in Portuguese and Spanish patients. **Eur J Paediatr Neurol.**, v.13, n.4, p.337-342, 2009.

SOMERVILLE, M.J.; MERVIS, C.B.; YOUNG, E.J.; SEO, E.J.; DEL CAMPO, M.; BAMFORTH, S.; PEREGRINE, E.; LOO, W.; LILLEY, M.; PÉREZ-JURADO, L.A.; MORRIS, C.A.; SCHERER, S.W.; OSBORNE, L.R. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N. Engl. J. Med.*, v. 20, n.16, p.1694-701, 2005.

STEVENS, T.; KARMILOFF-SMITH, A. Word learning in a spetial population: do individuals with Williams syndrome obey lexical constraints? **J. Child. Lang.**, v.24, n.3, p.737-765, 1997.

UDWIN, O.; YULE, W.; MARTIN, N. Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcemia. **J. Child. Psychol. Psychiatry**, v.28, n.2, p.297-309, 1987.

UDWIN. O.; YULE, W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, v.13, n.2, p.232-244, 1991.

UDWIN. O.; YULE, W. Expressive language of children with Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.6, p.108-114, 1990.

VAN DER AAN.; ROOMS, L.; VANDEWEYER, G.; VAN DEN ENDE, J.; REYNIERS, E.; FICHERA, M.; ROMANO, C.; DELLE CHIAIE, B.; MORTIER G.; MENTEN B.; DESTRÉE, A.; MAYSTADT, I.; MÄNNIK, K.; KURG, A.; REIMAND, T.; MCMULLAN, D.; OLEY, C.; BRUETON, L.; BONGERS, E.M.; VAN BON, B.W.; PFUND, R.; JACQUEMONT, S.; FERRARINI, A.; MARTINET, D.; SCHRANDER-STUMPEL, C.; STEGMANN, A.P.; FRINTS, S.G.; DE VRIES, B.B.; CEULEMANS, B.; KOOY RF. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 52, n.2-3, p. 94-100, 2009.

WANG, P.P.; BELLUGI, U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. **J Clin Exp Neuropsychol.**, v.16, n.2, p.317-322, 1994.

WECHSLER, D. **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)**. 3.ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1991.

WECHSLER, D. **WAIS-III**: administration and scoring manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1997.

Fluência da fala de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren em tarefa de narrativa.

Speech fluency of individuals with Williams-Beuren syndrome in narrative task

Natalia Freitas Rossi¹, Adriana Sampaio², Óscar Gonçalves², Célia Maria Giacheti^{1,3}

¹Departamento de Genética do Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu, São Paulo, Brasil. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Genética).

²Departamento de Psicologia da Universidade do Minho, Braga, Portugal. Laboratório de Neuropsicologia.

³Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Marília, São Paulo, Brasil.

Correspondência para:

Natalia Freitas Rossi. Instituto de Biociência de Botucatu, UNESP. Rubião Junior, s/n° CEP: 18618 -000. Botucatu, São Paulo. E-mail: nataliafreitasrossi@yahoo.com.br

Resumo

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) apresenta um fenótipo intrigante marcado pela hipótese de dissociação entre habilidades verbais e não-verbais. Embora, uma das principais características atribuídas ao fenótipo da SWB seja a fluência de fala, esse tema foi pouco explorado nesta síndrome. O objetivo do trabalho foi caracterizar o perfil da fluência da fala de indivíduos com a SWB na situação de narrativa comparando-os com indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem e idade mental semelhante. Foram realizados dois estudos, sendo que no estudo 1 participaram 30 indivíduos com SWB e 30 indivíduos controles com desenvolvimento típico de linguagem e idade mental semelhante ao grupo SWB. Para análise da tipologia e frequência de rupturas de fala, a amostra de fala foi obtida em tarefa de narrativa realizada mediante narrativa de figura de ação. No estudo 2, participaram 20 indivíduos com a SWB, sendo 10 falantes do português do Brasil e 10 falantes do português de Portugal, e 20 indivíduos do grupo controles (10 falantes do português do Brasil e 10 falantes do português de Portugal). A amostra de fala foi obtida em tarefa de narrativa realizada mediante a apresentação de figura sequencial (estudo 2). O perfil da fluência da fala do grupo com a SWB do Brasil apresentou diferenças significantes quando comparados aos controles, quanto à frequência de disfluências do tipo hesitação, palavra não-terminada, repetição de segmento e pausa. Resultado semelhante foi encontrado ao replicar esta análise na comparação entre o grupo com a SWB de Portugal e seus controles, sendo estes estatisticamente distintos quanto à frequência de hesitação, revisão, repetição de segmentos e pausas (estudo 2). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre o grupo com a SWB do Brasil e de Portugal (estudo 2). Sugeriu-se que a frequência aumentada das disfluências apresentadas pelos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal, na situação de narrativa, pode estar relacionada às dificuldades na organização da linguagem.

Palavras-chave: Medida da produção da fala, fala, linguagem, síndrome de Williams-Beuren

Introdução

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio neurodesenvolvimental causado por uma deleção na região cromossômica 7q11.23 (EWART et al., 1993; OSBORN et al., 1999) de 1.2 a 1.9Mb 7q11.23 que leva à perda de aproximadamente 22 genes localizados nesta região (PEREZ JURADO et al., 1996; PEOPLES et al., 2000; SCHUBERT, 2008). Sua frequência na população é considerada rara, com 1 caso a cada 20.000 nascimentos (BORG et al., 1995).

A SWB foi reconhecida na literatura mundial pelo intrigante funcionamento neurocognitivo que sugere dissociação entre os domínios cognitivos, verbais e não-verbais, denominado *Williams Syndrome Cognitive Profile*”. (PAGON et al., 1987; UDWIN; YULE 1990; JARROLD et al., 1998; MERVIS et al., 2000; STILES et al., 2000; SCHMITT, 2001; ATKINSON et al., 2002; GRANT et al., 2002).

O melhor desempenho para tarefas verbais tem sido justificado pela participação efetiva da memória de trabalho fonológica que promoveria a retenção e manipulação de informações verbais (WANG; BELLUGI 1994; VICARI et al., 1996; SCHULTZ et al., 2001; NICHLOS et al., 2004; VICARI et al., 2001; SOMERVILLE et al., 2005). A participação efetiva da memória de trabalho favoreceria também o domínio sintático da linguagem nesta síndrome (MERVIS et al., 2000; BELLUGI et al., 2000; JARROLD; BADDELEY; HEWES, 2001; VOLTERRA et al. 2003).

As características de fala fluente, bem articulada, gramaticalmente correta e desempenho intelectual prejudicado, compuseram as primeiras e principais descrições do fenótipo comportamental da SWB (VON ARNIM; ANGEL, 1964; JONES; SMITH, 1975). Essas características associadas ao comportamento falante, à personalidade amigável, ao uso de clichês e ao hábito de inserir suas experiências pessoais fora do contexto constituíram o fenótipo *“Cocktail Party Speech, CPS”* (UDWIN; YULE, 1990).

Os resultados do desempenho desses indivíduos em tarefas de fluência verbal, que privilegiam a evocação semântica ou fonológica, mostraram-se variáveis. Encontrou-se tanto desempenho compatível com indivíduos com idade mental semelhante e desenvolvimento típico de linguagem (GRANT et al., 1999; MAIRINI et al., 2010) quanto inferiores (JARROLD et al., 2000; VICARI et al., 2004).

Tarefas de evocação semântica são amplamente utilizadas em estudos neuropsicológicos e de linguagem por fornecerem informações referentes à recuperação de

palavras (memória semântica), com base numa categoria semântica específica (e.g. dizer nomes de animais) ou de palavras que iniciam com o mesmo som ou letra (e.g. dizer palavras que iniciam com F, S, A) (BINETTI, 1996), em um tempo limite previamente determinado. O número de itens lexicais que o indivíduo é capaz de evocar seria a medida de fluência verbal. Essa medida está relacionada mais estreitamente ao processamento da linguagem no domínio semântico-lexical, e menos relacionada ao processamento semântico-sintático, que está mais implicado na fala encadeada (e.g. narrativa, relato autobiográfico, conversação, etc). Sendo assim, tarefas de evocação semântica seriam de valor restrito no estudo do fenótipo da linguagem na SWB.

Os estudos que privilegiaram situações de narrativa oral para avaliar as habilidades de linguagem dos indivíduos com a SWB mostraram que a narrativa desses indivíduos é marcada, frequentemente, pelo uso de recursos prosódicos (mais evidentes na situação de narrativa), que dá a impressão de serem verdadeiros “contadores de histórias” (GONÇALVES et al., 2004), por utilizarem, frequentemente, recursos prosódicos que conferem a eles o envolvimento narrativo, (BELLUGI et al., 1999; REILLY et al., 2004; GONÇALVES et al., 2004). Entretanto, outros estudos sobre narrativa também mostraram que os indivíduos com a SWB apresentam falhas na estrutura da narrativa, principalmente, na coerência semântica (BELLUGI et al. 2000; KAMIRLOFF-SMITH et al., 2003; REILLY et al., 2004; GONÇALVES et al., 2004; MARINI et al., 2010). A ocorrência de disfluências (e.g. falso início e hesitação), interpretadas como parte das dificuldades no acesso léxico-semântico dos indivíduos com a SWB, também foram apontadas (BELLUGI et al. 2000; KAMIRLOFF-SMITH et al., 2003; REILLY et al., 2004). Embora, esses autores tenham sugerido que a ocorrência das disfluências observadas, em situação de narrativa oral, pudesse estar relacionada a uma possível dificuldade no acesso léxico-semântico, nenhuma análise que caracterizasse o perfil da fluência da fala foi apresentada (tipologia e frequência de rupturas).

Achados preliminares sobre o perfil da fluência da fala de 12 indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil (Rossi et al., 2009), obtidos em situação de narrativa (relato autobiográfico), mostrou que os indivíduos com a SWB apresentaram uma frequência aumentada para hesitações e repetições de palavras quando comparados com sujeitos controles de idade mental semelhante. Além disso, os autores também verificaram que disfluências gags, mais sugestivas de prejuízos no processamento da fala, não foram comuns aos indivíduos com a SWB. Sugeriu-se, então, que a tipologia de disfluência encontrada poderia estar relacionada a dificuldades no acesso léxico-semântico e também sintático.

Atualmente, vários estudos contribuíram para romper com a visão de que a linguagem é uma habilidade intacta na SWB (BELLUGI et al., 2000; KARMILOF-SMITH et al., 2003). Entretanto, mesmo a fluência sendo susceptível às alterações cognitivas e de linguagem (NICKELS, 2001; ANDRADE, 2004), o padrão de fala fluente ainda é uma das principais características do fenótipo de linguagem da SWB. Característica essa que tem sido utilizada, inclusive, como um diferenciador do fenótipo de linguagem apresentado por outras condições genéticas, como a síndrome de Down e a síndrome do Cromossomo X-Frágil.

Apesar da “fala fluente” ser aventada como uma característica do fenótipo da SWB, a fluência da fala é um tópico ainda pouco explorado nesta síndrome, não sendo encontrados estudos que se propusessem a realizar uma análise do perfil da fluência da fala destes indivíduos, considerando a frequência e tipologia de rupturas.

Uma análise sobre a frequência e tipologia de rupturas de fala, em tarefas linguísticas mais complexas (e.g. narrativa), poderia revelar aspectos não somente relacionados ao planejamento e à organização da fala, como também aspectos relacionados à linguagem. Assim, o objetivo do trabalho foi caracterizar o perfil da fluência da fala de indivíduos com a SWB e verificar eventuais diferenças entre indivíduos com SWB e controles, no que diz respeito ao tipo e à frequência de rupturas da fala. No estudo 1, o objetivo foi comparar o perfil da fluência de fala de indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil a controles com idade mental semelhante em tarefa de narrativa. O estudo 2 foi uma replicação do estudo 1, com uma amostra de indivíduos com SWB falantes do Português do Brasil e de falantes do Português de Portugal, que foram comparados aos seus respectivos controles com o objetivo de avaliar a generalidade dos achados encontrados no estudo 1, a partir da comparação entre indivíduos com a SWB falantes de línguas semelhantes, porém culturalmente distintos.

Material e Método

Participantes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (CEP/256/2006) com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participaram desta pesquisa 40 indivíduos com a SWB, positivos para a deleção do gene da *Elastina* na região cromossômica 7q11.23 confirmado pela técnica de Hibridização *in*

situ por Fluorescência (FISH), sendo 30 indivíduos falantes do Português do Brasil e 10 falantes do Português de Portugal.

Os participantes do estudo 1 foram 30 indivíduos com a SWB do Brasil, sendo 15 do sexo masculino e 15 do sexo feminino com idade cronológica de 6 a 27 anos ($M=14,7$, $DP=4,6$) e idade mental de 4,8 a 15,1 anos ($M=8,2$; $DP=3,1$), os quais foram comparados a 30 indivíduos com desenvolvimento típico de linguagem, falantes do Português do Brasil selecionados segundo sexo e idade mental semelhantes ao grupo com a SWB do Brasil (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e seus respectivos controles.

	SWB Brasil (n=30)						Controles Brasil (n=30)					
	M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
				25th	50th	75th				25th	50th	75th
IC	14,8	6,7	6,0-27,0	11,0	15,0	17,0	8,1	3,3	3,2-15,3	5,8	7,4	10,5
IM	8,2	3,1	4,8-15,1	6,2	7,0	9,3	7,9	3,3	2,9-15,1	5,8	7,1	10,9
QIV	59,6	11,1	45,0-78,0	47,7	61,5	67,5	98,2	3,1	92,0-106,0	97,0	98,0	100,0
QIE	56,8	11,3	35,0-78,0	47,0	58,0	66,0	98,3	3,2	91,0-105,0	97,0	99,0	100,0
QIT	56,2	10,9	35,0-78,0	46,0	56,5	66,5	97,8	3,5	91,0-106,0	95,0	97,0	100,0

Legenda: IC=Idade cronológica; IM=Idade mental; QIV=Quociente Intelectual Verbal; QIE=Quociente Intelectual Executivo; QIT=Quociente Intelectual Total; M=média; DP=Desvio Padrão; Mín=Mínimo; Máx.=Máximo

Os participantes do estudo 2 foram 20 indivíduos com a SWB, sendo 10 falantes do Português do Brasil, 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino com idade cronológica de 9 a 17 anos ($M=14,5$, $DP=2,6$) e idade mental de 5,4 a 11,0 anos ($M=7,3$, $DP=2,0$) e 10 falantes do Português de Portugal, sendo 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino com idade cronológica de 10 a 18 anos ($M=13,6$; $DP=3,2$) e idade mental de 4,6 a 9,7 ($M=6,7$; $DP=1,8$). Os grupos com a SWB do Brasil e de Portugal foram comparados aos seus respectivos controles selecionados segundo nacionalidade, sexo e idade mental semelhante (Tabela 2). Posteriormente, foi realizada a comparação entre o perfil da fluência da fala dos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal.

O desempenho intelectual dos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal e seus respectivos controles foi obtido a partir da escala Wechsler de Inteligência, versão para Pré-Escolares WPPSI-R (WECHSLER, 1989), WISC-III (WECHSLER, 1991) e o WAIS-III (WECHSLER, 1997). Os dados da caracterização intelectual da amostra com a SWB do Brasil e de Portugal e dos seus respectivos controles pode ser visualizado na Tabela 2.

Tabela 2 - Caracterização da casuística composta por indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e de Portugal.

		SWB (n=10)						Controles (n=10)					
		M	DP	Min.-Máx.	Percentil			M	DP	Min.-Máx.	Percentil		
					25th	50th	75th				25th	50th	75th
Brasil	IC	14,5	2,6	9,0-17,0	13,5	15,0	16,0	7,7	1,9	5,0-11,0	6,0	8,0	10,0
	IM	7,3	2,0	5,4-11,0	5,7	7,1	9,7	7,4	2,2	4,5-11,0	5,7	7,5	9,5
	QIV	60,7	10,9	45,0-76,0	47,0	64,0	68,0	98,0	1,4	95,0-101,0	97,0	98,0	99,0
	QIE	58,1	12,2	35,0-78,0	48,0	58,0	69,0	97,3	2,3	94,0-100,0	95,0	97,0	100,0
	QIT	57,2	11,9	35,0-78,0	47,0	58,0	67,0	97,0	2,0	95,0-101,0	95,0	97,0	98,0
Portugal	IC	13,6	3,2	10,0-18,0	5,8	7,4	10,5	6,9	1,7	4,0-9,0	5,0	7,0	8,0
	IM	6,7	1,8	4,6-9,7	5,4	6,4	8,7	6,7	1,4	4,0-8,3	5,0	6,6	8,2
	QIV	55,9	7,6	46,0-69,0	48,7	55,0	62,0	97,0	2,4	93,0-100,0	95,0	97,0	99,0
	QIE	51,1	5,6	46,0-61,0	46,0	50,0	54,0	96,9	3,1	93,0-104,0	95,0	96,0	98,0
	QIT	50,4	5,2	40,0-57,0	46,0	51,0	54,0	96,5	2,9	93,0-103,0	95,0	95,0	97,0

Procedimentos

A narrativa oral, para fins de análise quanto aos aspectos da fluência foi obtida com o apoio visual de figuras, sendo no estudo 1 utilizada uma única figura que correspondia a uma figura de ação e no estudo 2 uma sequência de figuras.

A figura de ação adotada no estudo 1 foi a Prancha do Roubo dos Biscoitos que compreende um dos subtestes do Teste de Boston (KAPLAN et al., 1983), e traz como proposta uma situação problema na qual o indivíduo foi solicitado a elaborar uma narrativa oral a partir da mesma.

A sequência de figuras utilizada no estudo 2 foi o livro “*Frog where are you?*” (MAYER, 1969) que é composto por 29 pranchas de eventos sequenciais sem escrita, o qual foi primeiramente oferecido para que o indivíduo pudesse manuseá-lo a fim de familiarizar-se com o mesmo e, em seguida, produzir uma narrativa oral com o apoio das figuras.

Para o estudo 2, optou-se pelo uso da figura em sequência representada pelo livro – por ser um instrumento de mesma natureza que o utilizado no estudo 1 (visual) – e que, no entanto, tende a promover uma amostra de fala em maior quantidade considerando-se a sequência das pranchas. Tal medida foi adotada considerando o tamanho da casuística com a SWB do estudo 2.

Ambas as situações foram filmadas e a narrativa oral foi gravada utilizando um microfone de cabeça sem fio, unidirecional posicionado a 5 cm da boca do indivíduo conectado a um computador portátil.

A partir da narrativa oral coletada foi realizada a análise da fluência seguindo critérios propostos pelo Teste de Linguagem Infantil – ABFW, na área de fluência (ANDRADE, 2004). Esta análise incluiu a investigação quanto ao tipo e à frequência de rupturas, ou disfluências e o fluxo de informação verbal produzidos pelo indivíduo que corresponde à velocidade de fala.

As disfluências foram classificadas em: 1) disfluências comuns (hesitações; interjeições; revisões; palavras não terminadas, repetições de segmentos e repetições de frases), mais relacionadas com o processamento da linguagem, e, 2) disfluências gegas (duas ou mais repetições de sons e/ou sílabas, e/ou palavras; prolongamentos; bloqueios, pausas e intrusão), mais relacionadas com o processamento da fala. A partir dessas informações foi possível computar a porcentagem de descontinuidade de fala (presença de disfluências comuns e gegas), porcentagem de disfluências gegas e porcentagem de disfluências comuns.

A velocidade de fala ou fluxo de informação verbal produzida foi analisada a partir do número de palavras e sílabas por minuto, não sendo desconsiderado o tempo de duração das pausas. O tempo total de duração da amostra de fala, bem como o registro do número de pausas e tempo de duração das mesmas foi analisado com o software PRAAT versão 5.1. Segundo as normas do teste foram consideradas rupturas do tipo pausa interrupções na produção verbal com duração ≥ 2 segundos ($\geq 0,03$ minutos).

Análise dos dados

A análise descritiva foi utilizada para demonstrar a dispersão dos dados a partir da Média (M), Desvio Padrão (DP), valores Mínimo (Mín.) e Máximo (Máx.) e as distribuições dos quartis 25th, 50th e 75th. Quando a variável em questão era de natureza contínua e em função das distribuições não-normais dos resultados, foi aplicado o *Mann Whitney U test* para comparações entre duas amostras independentes (SWB *versus* Controles; SWB do Brasil *versus* SWB de Portugal). Para medir a correlação entre duas variáveis numéricas foi utilizado o teste de Spearman (r_s). O valor de significância adotado foi de 5% e os testes foram aplicados pelo software PASW Statistic, v.17.0.2.

Resultados

Estudo 1: Análise comparativa do perfil da fluência de indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e grupo controle.

A análise comparativa entre a fluência dos indivíduos com a SWB do Brasil com seus controles, na situação de narrativa oral, a partir da figura de ação apontou para diferenças estatisticamente significante entre os mesmos, destacando-se a frequência aumentada para disfluências comuns do tipo hesitação, repetição de palavra, repetição de segmento; e disfluências gags do tipo prolongamento, bloqueio e pausas para o grupo com a SWB (Tabela 1). As disfluências do tipo bloqueio e prolongamento foram encontradas na amostra de fala de apenas um dos indivíduos com a SWB do Brasil.

Comparando o grupo com a SWB em relação ao controle quanto à ruptura do tipo pausa foi possível observar que o grupo com a SWB apresentou mais pausas na fala do que os controles (Tabela 1), assim como medidas superiores quanto ao tempo de duração destas pausas ($Md_{SWB}=3,8$; $Md_{Controle}=3,0$; $p=,003$).

Tabela 1 – Tipologia e frequência das disfluências apresentadas pelos indivíduos com SWB do Brasil em relação aos seus controles na tarefa de narrativa oral a partir da figura de ação.

Disfluências	SWB (n=30)						Controle (n=30)						p		
			Percentil						Percentil						
	M	DP	Mín.	Máx.	25th	50th	75th	M	DP	Mín.	Max.	25th		50th	75th
Comuns															
Hesitação	7,9	8,9	2,0	50,0	4,0	5,5	7,3	2,6	1,0	0,0	5,0	2,0	3,0	3,0	,000**
Interjeição	3,2	6,5	0,0	27,0	0,0	1,0	4,0	0,6	0,8	0,0	3,0	0,0	0,0	1,0	,091
Revisão	1,5	2,1	0,0	10,0	0,0	1,0	2,3	1,1	1,0	0,0	3,0	0,0	1,0	2,0	,686
Palavra não-terminada	1,0	1,6	0,0	5,0	0,0	0,0	1,3	0,5	0,9	0,0	3,0	0,0	0,0	1,0	,324
Repetição de palavra	6,5	24,1	0,0	13,0	0,0	2,0	3,3	0,8	0,9	0,0	3,0	0,0	1,0	2,0	,036*
Repetição de segmento	1,8	5,8	0,0	32,0	0,0	0,5	1,0	0,2	0,5	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	,000**
Repetição de frase	0,8	2,9	0,0	16,0	0,0	0,0	1,0	0,3	0,5	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	,618
Gagas															
Repetição de Sílabas	1,4	6,2	0,0	34,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	,533
Repetição de Sons	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,000
Prolongamento	0,9	2,9	0,0	12,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	,020*
Bloqueio	1,0	5,1	0,0	28,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	,045*
Inserção de Segmentos	0,1	0,4	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	,104
Pausas	4,9	3,1	0,0	14,0	2,8	4,5	7,0	3,2	2,4	0,0	7,0	1,0	3,0	5,0	,021*
Frequência de rupturas															
%Desc. Fala	20,0	10,0	10,0	60,0	10,0	10,0	20,0	10,0	0,0	0,0	10,0	0,0	10,0	10,0	,000**
%Disf. Gaga	10,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	,000**
%Disf. comum	10,0	10,0	0,0	40,0	10,0	10,0	20,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	10,0	,000**

p<.05*, p<.005**

O resultado da análise comparativa entre o grupo SWB do Brasil em relação ao grupo Controle, mostrou que tanto o número de palavras por minuto quanto o número de sílabas por minuto foi inferior para o grupo com a SWB, conforme pode ser visualizado na Figura 1.

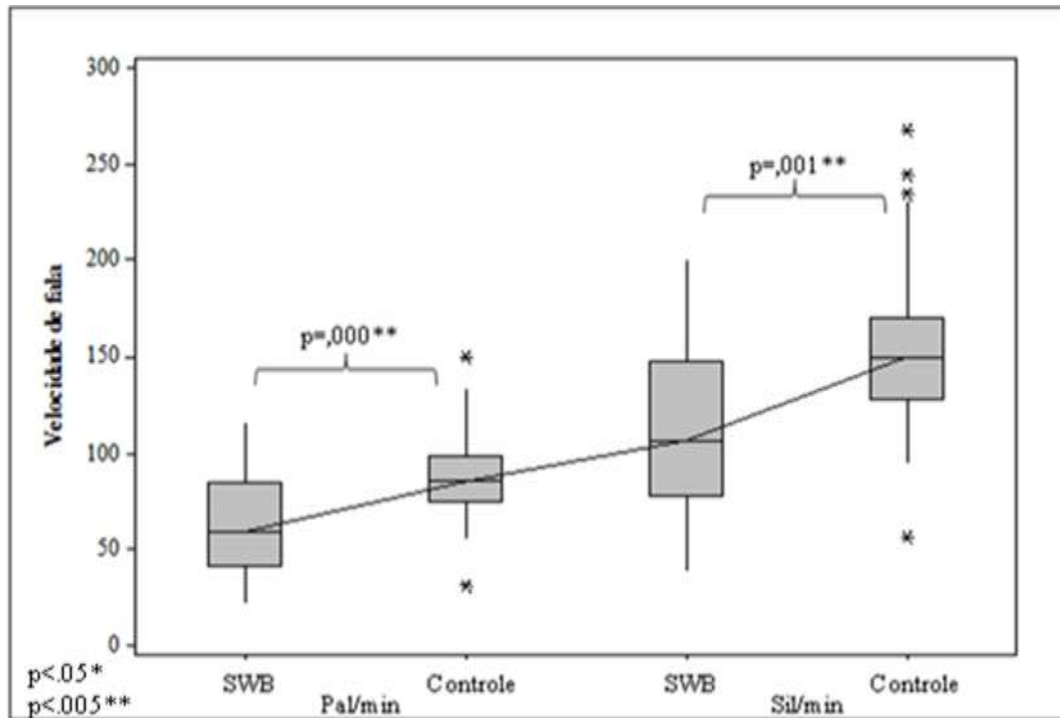


Figura 1 – Velocidade de fala do grupo com a SWB do Brasil e Controle na tarefa de narrativa oral a partir da figura de ação.

Ao correlacionar os tipos de disfluências comuns com o percentual de disfluências comuns foi possível observar que a disfluência do tipo hesitação ($r_s=,454$, $p=,012$), palavra não terminada ($r_s=,401$, $p=,028$) e repetição de segmentos ($r_s=,450$, $p=,013$) foram as disfluências que mais contribuíram para o percentual de disfluências comuns encontrado na amostra de fala dos indivíduos com a SWB do Brasil. Quanto ao percentual de disfluência gaga apenas a disfluência do tipo pausa apresentou índice de correlação com significância estatística ($r_s=,566$, $p=,001$).

Para verificar possíveis influências quanto à frequência de disfluências encontradas e a medida de velocidade de fala foi realizada análise de correlação, sendo encontrado índices de correlação estatisticamente significante com o número de ocorrência de pausas (palavras/minuto, $r_s=-,699$, $p=,000$; sílabas/minuto, $r_s=-,742$, $p=,000$), tempo de duração das pausas (palavras/minuto, $r_s=-,699$, $p=,000$; sílabas/minuto, $r_s=-,742$, $p=,000$) e o percentual de disfluências gagas (palavra/minuto, $r_s=-,558$, $p=,001$; sílaba/minuto, $r_s=-,580$, $p=,001$).

Estudo 2: Análise comparativa do perfil da fluência da fala de indivíduos com a SWB falantes do Português do Brasil e de Portugal em relação aos controles.

Na análise comparativa entre o perfil da fluência da fala dos indivíduos com a SWB do Brasil (Tabela 1) e de Portugal (Tabela 2) em relação aos seus respectivos controles, em situação de narrativa oral obtida pela figura em sequência, verificou-se diferença estatisticamente significativa tanto para disfluências comuns quanto gagas.

Tabela 2 – Tipologia e frequência das disfluências apresentadas pelos indivíduos com SWB do Brasil em relação aos seus controles na tarefa de narrativa oral a partir da figura em sequência.

Disfluências	SWB Brasil (n=10)							Controle Brasil (n=10)							p
			Percentil							Percentil					
	M	DP	Mín.	Máx	25th	50th	75th	M	DP	Mín.	Máx	25th	50th	75th	
Comuns															
Hesitação	9,7	6,1	0,0	24,0	6,2	8,0	12,0	2,4	0,8	1,0	4,0	2,0	2,0	3,0	,000**
Interjeição	0,9	1,6	0,0	4,0	0,0	0,0	1,7	0,5	0,9	0,0	3,0	0,0	0,0	1,0	,902
Revisão	4,2	4,7	0,0	16,0	0,2	3,5	6,0	1,0	1,0	0,0	3,0	0,0	1,0	2,0	,084
Palavra não-terminada	3,8	4,3	0,0	14,0	1,0	2,0	6,5	0,2	0,8	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	,008*
Repetição de palavra	3,6	4,4	0,0	15,0	0,2	2,0	4,7	0,6	0,8	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	,031*
Repetição de segmento	3,7	4,2	0,0	16,0	1,2	3,0	4,7	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	,001**
Repetição de frase	0,6	0,7	0,0	2,0	0,0	0,5	1,0	0,3	0,6	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	,423
Gagas															
Repetição de Sílabas	0,2	0,6	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	,758
Repetição de Sons	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Prolongamento	0,2	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	,781
Bloqueio	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Inserção de Segmentos	0,0	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Pausas	15,0	3,0	8,0	19,0	13,2	15,0	17,0	3,7	2,4	0,0	1,0	2,0	4,0	6,0	,000**
Frequência de rupturas															
% Desc. Fala	6,0	3,0	2,0	12,0	3,0	6,0	9,0	6,0	3,0	2,0	15,0	4,0	5,0	8,0	,029*
% Disf. Gaga	4,0	2,0	1,0	8,0	2,0	4,0	7,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	,000**
% Disf. Comum	6,0	4,0	1,0	15,0	3,0	5,0	10,0	3,0	1,0	2,0	8,0	2,0	3,0	3,0	,019*

p<.05*, p<.005**

Em relação à velocidade de fala tanto o grupo com a SWB do Brasil quanto o de Portugal foram estatisticamente diferentes em relação aos seus respectivos controles. Os valores encontrados para o grupo do Brasil foram: número de palavras por minuto

Md_{SWB}=61,0; Md_{Controle}=81,1; p,012 e número de sílabas por minuto Md_{SWB}=112,6; Md_{Controle}=144,5; p,028. Para o grupo com a SWB de Portugal em relação ao grupo controle os valores encontrados foram: número de palavras por minuto Md_{SWB}=76,5; Md_{Controle}=93,6; p,001 e sílabas por minuto Md_{SWB}=133,4; Md_{Controle}=161,2; p,001.

O tempo de duração das pausas em minutos, observadas na amostra de fala dos indivíduos com a SWB do Brasil, foi estatisticamente diferente em relação aos seus controles (Md_{SWB}=1,51 minutos; Md_{Controle}=0,11 minutos; p=,000). Resultado semelhante também foi encontrado para o grupo com a SWB de Portugal (Md_{SWB}=1,00 minutos) em relação aos seus controles (Md_{Controle}=0,21 minutos, p=,000).

Tabela 3 – Tipologia e frequência das disfluências apresentadas pelos indivíduos com SWB de Portugal em relação aos seus controles na tarefa de narrativa oral a partir figura em sequência.

	SWB Portugal (n=10)							Controle Portugal (n=10)							p
	Percentil							Percentil							
	M	DP	Mín.	Máx	25th	50th	75th	M	DP	Mín.	Máx	25th	50th	75th	
Comuns															
Hesitação	10,5	6,3	1,0	21,0	4,5	12,0	15,0	2,9	0,9	2,0	5,0	2,0	3,0	3,2	,000**
Interjeição	2,2	3,3	0,0	8,0	0,0	0,0	6,2	1,0	0,9	0,0	3,0	0,0	1,0	1,2	,705
Revisão	3,2	2,0	0,0	6,0	1,5	3,5	4,5	1,0	1,0	0,0	3,0	0,0	1,0	2,0	,021*
Palavra não-terminada	1,2	1,5	0,0	4,0	0,0	0,5	2,2	0,2	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,2	,162
Repetição de palavra	4,8	5,0	0,0	14,0	0,0	2,5	9,5	0,9	0,8	0,0	2,0	0,0	1,0	2,0	,089
Repetição de segmento	2,3	1,8	0,0	5,0	0,7	2,0	4,2	0,2	0,6	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	,007**
Repetição de frase	0,4	0,7	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	0,2	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,2	,677
Gagas															
Repetição de Sílabas	0,6	1,8	0,0	6,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	0,0	1,0	0,0	0,0	0,2	,791
Repetição de Sons	0,2	0,6	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Prolongamento	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Bloqueio	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Inserção de Segmentos	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,00
Pausas	13,5	5,7	4,0	23,0	9,0	15,0	17,2	4,0	1,8	1,0	7,0	1,0	4,0	5,2	,001**
Frequência de rupturas															
%Desc. Fala	9,0	3,0	5,0	15,0	6,0	9,0	10,0	5,0	2,0	3,0	9,0	3,0	6,0	8,0	,025*
%Disf. Gaga	3,0	2,0	1,0	9,0	2,0	3,0	4,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	,000**
%Disf. Comum	5,0	3,0	1,0	2,0	3,0	5,0	7,0	3,0	1,0	1,0	6,0	2,0	2,0	4,0	,049*

p<.05*, p<.005**

Ao comparar o grupo com a SWB do Brasil e de Portugal em relação aos aspectos da fluência da fala analisados a partir da narrativa oral da figura em sequência foi possível observar que os grupos apresentaram desempenho semelhante, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa para nenhuma das medidas de fluência investigadas.

A Figura 2 mostra a semelhança encontrada para a frequência de disfluências comuns encontradas para os grupos com a SWB do Brasil e de Portugal. Quanto as disfluências os resultados foram: percentual de descontinuidade de fala ($Md_{\text{Brasil}}=6,0$; $Md_{\text{Portugal}}=9,0$; $p,092$), percentual de disfluências gags ($Md_{\text{Brasil}}=4,0$; $Md_{\text{Portugal}}=3,0$; $p,235$) e percentual de disfluências comuns ($Md_{\text{Brasil}}=5,0$; $Md_{\text{Portugal}}=5,0$; $p,692$).

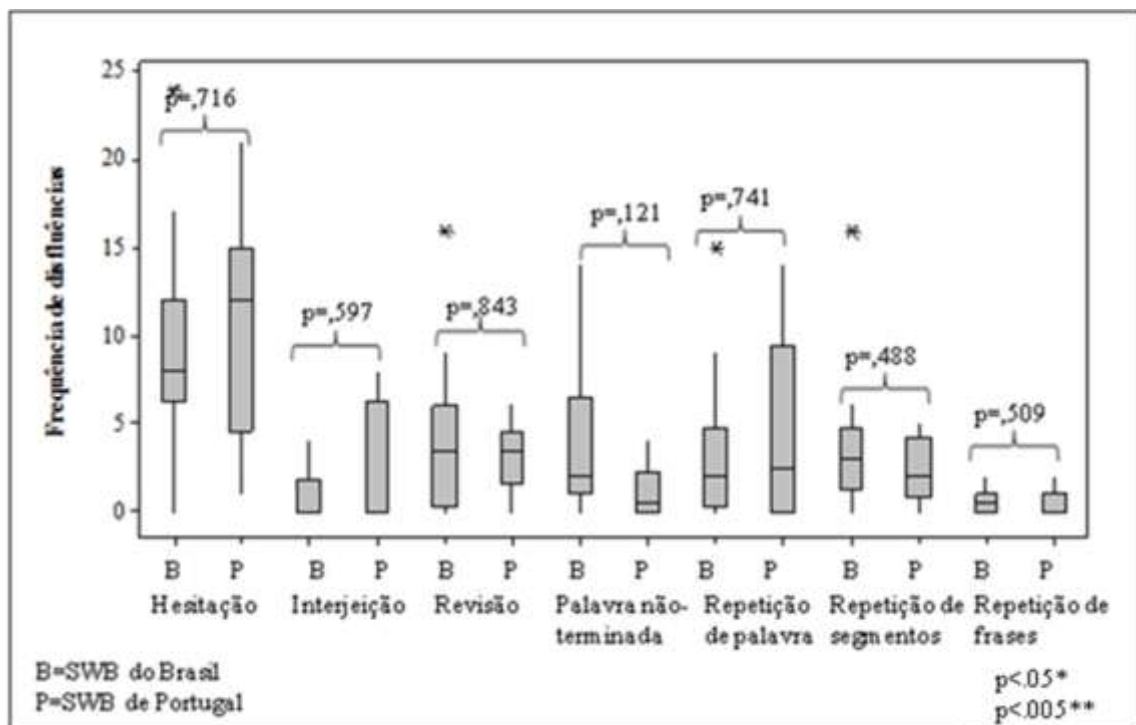


Figura 2 – Frequência das disfluências comuns apresentadas pelo grupo com a SWB do Brasil e de Portugal na tarefa de narrativa oral a partir da figura em sequência.

Ao comparar o grupo com a SWB do Brasil e de Portugal, em relação ao tempo de duração das pausas apresentadas na amostra de fala dos mesmos, foi possível observar que os grupos também não se diferenciaram estatisticamente ($Md_{\text{Brasil}}=1,5$ minutos; $Md_{\text{Portugal}}=1,0$ minuto; $p,121$).

Na Figura 3 é possível observar o resultado da análise comparativa entre os grupos com a SWB do Brasil e de Portugal quanto à velocidade de fala. Nota-se que os grupos não se diferenciaram quanto ao número de palavras e de sílabas por minuto, embora a distribuição

dos valores encontrados aponte valores relativamente superiores para o grupo com a SWB de Portugal se comparado ao Brasil.

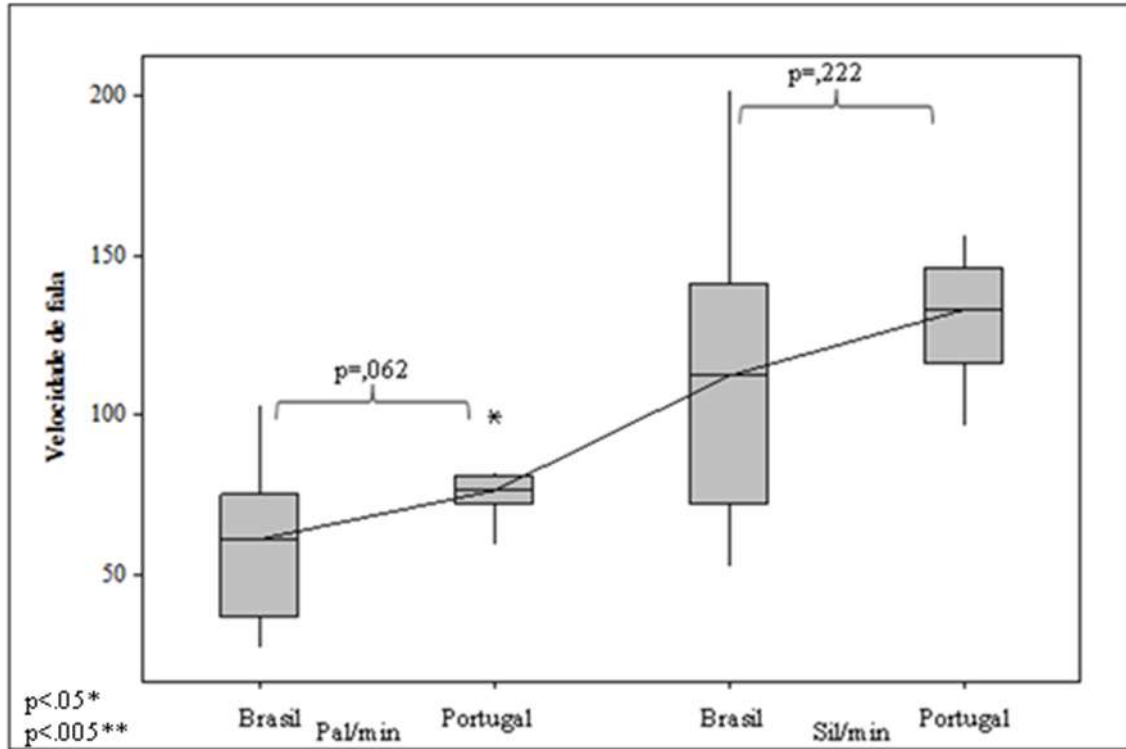


Figura 3 – Velocidade de fala apresentada pelo grupo com a SWB do Brasil e de Portugal na tarefa de narrativa oral obtida a partir da figura em sequência.

A análise de correlação mostrou que as disfluências comuns do tipo hesitação ($r_s = ,582$, $p = ,037$), palavra não-terminada ($r_s = ,844$, $p = ,000$) e repetição de segmento ($r_s = ,735$, $p = ,004$) foram as disfluências que mais contribuíram para o percentual de disfluências comuns encontrado na amostra de fala dos indivíduos com a SWB do Brasil, na situação de narrativa oral da figura em sequência. Quanto ao percentual de disfluência gaga, apenas a disfluência do tipo pausa apresentou índice de correlação com significância estatística ($r_s = ,723$, $p = ,004$). A mesma análise aplicada ao grupo com a SWB de Portugal mostrou que as disfluências comuns do tipo hesitação ($r_s = ,638$, $p = ,047$), revisão ($r_s = ,592$, $p = ,021$) e repetição de segmento ($r_s = ,632$, $p = ,03$) foram as disfluências que mais influenciaram no percentual de disfluências comuns. Apenas a disfluência do tipo pausa apresentou índice de correlação estatisticamente significativa como percentual de disfluências gagas ($r_s = ,716$, $p = ,020$).

Para verificar possíveis influências quanto à frequência de disfluências encontradas e a medida de velocidade de fala foi realizada análise de correlação sendo encontrados índices de

correlação estatisticamente significativa com o número de ocorrência de pausas (palavras/minuto, $r_s = -,699$, $p = ,000$; sílabas/minuto, $r_s = ,742$, $p = ,000$), tempo de duração das pausas (palavras/minuto, $r_s = -,699$, $p = ,000$; sílabas/minuto, $r_s = -,742$, $p = ,000$) e o percentual de disfluências gagas (palavras/minuto, $r_s = -,558$, $p = ,001$; sílabas/minuto, $r_s = -,580$, $p = ,001$).

Discussão

Os resultados desta pesquisa mostraram que o perfil da fluência da fala dos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal diferiu do perfil apresentado por seus controles no tocante às disfluências comuns e gagas. A diferença encontrada entre o grupo SWB Brasil e o grupo controle para bloqueios e prolongamento foi decorrente de frequências altas dessas disfluências para um dos indivíduos com a SWB do Brasil.

O perfil da fluência da fala do grupo com a SWB do Brasil foi caracterizado pela frequência aumentada de disfluências do tipo hesitação, palavra não-terminada, repetição de segmento e pausas para ambas as situações de narrativa (estudo 1 e 2). Resultado semelhante foi encontrado ao replicar a análise da fluência da fala para o grupo com a SWB de Portugal (estudo 2), que apresentou frequência aumentada para disfluências do tipo hesitação, revisão, repetição de segmentos e pausas em relação aos seus controles. A análise comparativa entre a frequência de disfluências comuns e gagas dos indivíduos com a SWB do Brasil e de Portugal (estudo 2), mostrou que não foram encontradas diferenças significantes entre os mesmos, o que indicou que os grupos com a SWB foram semelhantes quanto ao tipo e frequência das rupturas analisadas. A semelhança encontrada entre os grupos com a SWB do Brasil e de Portugal indicou que os resultados podem ser generalizados para indivíduos de mesma língua, embora os indivíduos pertençam a culturas distintas.

A velocidade de fala do grupo com a SWB do Brasil e de Portugal, no entanto, foi diferente, mas não estatisticamente significativa. Esse resultado pode estar relacionado à peculiaridades da língua (vide ANDRADE, 2004; MARTINS et al., 2007; MARTINS; ANDRADE, 2008).

As disfluências do tipo hesitação, repetição e pausas, que ocorreram com maior frequência nos grupos com a SWB do Brasil e de Portugal, podem ser um importante indicador da presença de dificuldade na elaboração e organização da narrativa oral, que estaria mais relacionada ao processamento da linguagem do que ao processamento da fala.

Quando as rupturas excedem a frequência típica da normalidade, a fala do indivíduo é

percebida como não fluente ou hesitante (MERLO, 2006). A frequência elevada das disfluências observadas em indivíduos com a SWB pode estar relacionada, como sugerido anteriormente (BELLUGI et al., 2000; REILLY et al., 2004; SOMERVILLE et al., 2005), a prejuízos léxico-semântica e sintática.

A análise da fluência da fala, na situação de narrativa oral, pode ser útil para caracterizar-se o perfil fenotípico de linguagem da SWB.

A amostra de fala obtida em situação de narrativa de figuras revelou maior frequência de disfluências comuns (hesitação, palavra não-terminada, repetição de palavra e repetição de segmento) e pausas se comparada à narrativa obtida em situação de relato autobiográfico (hesitação, repetição de segmento), utilizado no estudo de Rossi et al. (2009). Especula-se que tal diferença possa ter ocorrido pelo nível de complexidade requerido na tarefa de narrativa e que tornaria tal produção mais susceptível a falhas no acesso lexical (BELLUGI et al. 2000; KAMIRLOFF-SMITH et al., 2003; REILLY et al., 2004) e na coerência semântica (REILLY et al., 2004; GONÇALVES et al., 2004; MARINI et al., 2010).

A fluência da fala na SWB mereceria mais investigação, uma vez que os resultados dos estudos realizados comprovaram a existência de disfluências no fenótipo de linguagem dos indivíduos avaliados com a SWB. Assim, quando o comportamento verbal na SWB é qualificado como sendo “fluente”, é preciso considerar que tarefas de evocação semântica e fonológica, bem como as características comportamentais do fenótipo *Cocktail Party Speech* (e.g falante, eloquente e sociável) não são suficientes para caracterizar o fenótipo de linguagem de indivíduos com essa síndrome.

Estudos mais sistemáticos que analisem a tipologia das disfluências, bem como as condições sob as quais ocorrem (e.g. micro e macrolinguísticas) na narrativa oral poderiam ajudar a elucidar, se as disfluências encontradas estariam de fato relacionadas à elaboração e organização da linguagem nos indivíduos com a SWB.

Conclusão

Os resultados deste estudo mostraram que o perfil da fluência da fala dos indivíduos com a SWB do Brasil (estudo 1) e de Portugal (estudo 2), quando comparados a indivíduos com idade mental semelhante e desenvolvimento típico de linguagem foi marcado por diferenças significativas quanto a frequência de disfluências do tipo hesitação, repetição e

pausas, sugerindo maior envolvimento das dificuldades de elaboração e organização da linguagem.

Ao replicar a análise do perfil da fluência para indivíduos com a SWB de mesma idade mental, falantes da mesma língua, mas culturalmente distintos foi possível confirmar que as características de fluência, sugestivas de rupturas ligadas ao processamento de linguagem, pode ser uma característica importante como parte do fenótipo de linguagem desta síndrome.

Estudos multiculturais poderão confirmar o perfil disfluyente da SWB, quando envolve questões relacionadas à linguagem.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Danilo Moretti-Ferreira pela avaliação genética clínica, a Deise Helena de Souza pela realização do exame citogenético molecular e à psicóloga Patrícia Blumental que contribuiu para a avaliação intelectual e à Associação da síndrome de Williams do Brasil (ABSW). Este trabalho recebeu auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior (PDEE, Processo: 1551/08-6)

Referências

ANDRADE, C.R.F. Fluência. In: ANDRADE, C.R.F.; BEFI-LOPES, D. M.; FERNANDES, F.D.M.; WERTZNER, H. **ABFW**: teste de linguagem infantil nas áreas de fonologia, vocabulário, fluência e pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2004. p.51-81.

ATKINSON, J.; SHIRLEY, L.; BRADDICK, O.; MASON, A.; BRADDICK, L. Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. **Dev. Med. Child Neurol.**, v.43, p.330-337, 2002.

BELLUGI, U.; ADOLPHS, R.; CASSADY, C.; CHILES, M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. **Neuroreport**, v.10, n.8, p.1653-1657, 1999.

BELLUGI, U.; LICHTENBERGER, L.; JONES W.; LAI, Z.S.T.; GEORGE, M.I. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. **J Cogn Neurosci.**, v.12, Suppl 1, p. 7-29, 2000.

BINETTI, G.; MAGNI, E.; PADOVANI, A.; CAPPÀ, S. F.; BIANCHETTI, A.; TRABUCCHO, M. Executive dysfunction in early Alzheimer's Disease. **J. Neurol. Neurosur. Psychiatr.**, v.60, p. 91-93, 1996.

BORG, I.; DELHANTY, J.D.A.; BARAITSER, M. Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. **J. Med. Genet.**, v.32, n.9, p.692-696, 1995.

EWART, A.K.; MORRIS, C. A.; ATKINSON, D.; JIN, W.; STERNES, K.; SPALLONE, P.; STOCK, A.D.; LEPPERT, M.; KEATING, M. T. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder Williams syndrome. **Nature Genet.**, v. 5, p. 11-16, 1993.

GONÇALVES, O.F.; PÉREZ, A.; HENRIQUES, M.; PRIETO, M.; LIMA, M.R. SIEBERT, M.F.; SOUSA, N. Funcionamento cognitivo e produção narrativa no síndrome de Williams: congruência ou dissociação neurocognitiva? **Int. J. Clin. Health. Psychol.**, v.4, n.3, p.623-638, 2004.

GRANT, J.; VALIAN, V.; KARMILOFF-SMITH, A. A study of relative clauses in Williams syndrome. **J. Child. Lang.**, v.29, n.2, p.403-416, 2002.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. **J. Child. Psychol. Psychiatry.**, v.39, n.4, p.511-523, 1998.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K.; PHILLIPS, C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. **Cortex.** v.37, n.3, p.423-31, 2001.

JARROLD, C.; HARTLEY, S.J.; PHILLIPS, C.; BADDELEY, A.D. Word fluency in Williams syndrome: Evidence for unusual semantic organisation? **Cognt. Neuropsychiatr.**, v.5, p.293–319, 2000.

JONES, K.L.; SMITH, D.W. The Williams elfin facies syndrome: a new perspective. **J. Pediatr.**, v.86, n.5, p.718-723, 1975.

KAPLAN, E.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB, S. **The Boston naming test**. Philadelphia: Lea. Febiger, 1983.

KAMIRLOFF-SMITH A, BROWN JH, GRICE S, PATERSON S. Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. **Dev Neuropsychol.** V.23, n.1/2, p.227-242, 2003.

MARINI, A.; MARTELLI, S.; GAGLIARDI, C.; FABBRO, F.; BORGATTI, R. Narrative language in Williams syndrome and its neuropsychological correlates. **J. Neuroling.**, v.23, p.97-111, 2010.

MARTINS, I.P.; VIEIRA, R.; LOUREIRO, C.; SANTOS, M.E. Speech rate and fluency in children and adolescents. **Child. Neurops.**, v.13, p.319-332, 2007.

MARTINS, V.O.; ANDRADE,C.R.F. Perfil da fluência da fala de falantes do Português brasileiro. **Pro. Fono.**, v.20, n.1, p.7-12, 2008.

MERLO, S. Hesitações na Fala Semi-Espontânea: Análise por Séries Temporais. Dissertação de Mestrado. (mestrado). Campinas: IEL-UNICAMP, 2006.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B. J.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; ARMSTRONG, S.C. The Williams syndrome cognitive profile. **Brain Cogn.**, v.44, n.3, p.604-28, 2000.

MAYER, M. (1969). *Frog, where are you?* Nova York: Dial Press.

NICHOLS, S.; JONES, W.; ROMAN, M. J.; WULFECK, B.; DELIS, D. C.; REILLY, J.; BELLUGI, U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. **Brain Lang.**, v.88, n.2, p.180-189, 2004.

NICKELS, L. Spoken word production. In: RAAP, B. **The handbook of cognitive neuropsychology: what deficits reveal about the human mind.** New York: Psychology Press, 2001. p.291-320.

OSBORNE, L.R.; CAMPBELL, T.; DARADICH, A.; SCHERER, S.W.; TSUI, L.C. Identification of a putative transcription factor gene (WBSR11) that is commonly deleted in Williams-Beuren syndrome. **Genomics.**, v.57, n.2, p. 279-84, 1999.

PAGON, R.A.; BENNETT, F.C.; LAVECK, B.; STEWART, K.B.; JOHNSON, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. **Pediatrics**, v.80, n.1, p.85-91, 1987.

PEOPLES, R.J.; FRANKE, Y.; WANG, Y.; PEREZ-JURADO, L.; PAPERNA, T.; CISCO, M.; FRANCKE, U. A physical map, including a BAC/PAC clone contig, of the Williams-Beuren syndrome deletion region at 7q11.23. **Am J Hum Genet.**, v.66, n.1, p. 47-68, 2000.

PEREZ-JURADO, L.A.; PEOPLES, R.; KAPLAN, R.; HAMEL, B.C.J.; FRANCKE, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. **Am. J. Hum. Genet.**, v.59, n.4, p.781-792, 1996.

REILLY, J.; LOSH, M.; BELLUGI, U.; WULFECK, B. "Frog, where are you?" Narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury and Williams syndrome. **Brain Lang.**, v.88, n.2, p.229-47, 2004.

ROSSI, N.F.; DE SOUZA, D.H.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETI, C.M. Speech fluency profile in Williams syndrome: a preliminary study. **Pro Fono**, v.21, n.2, p.107-111, 2009.

SCHMITT, J.E.; ELIEZ, S.; BELLUGI, U.; REISS, A.L. Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. **Arch. Neurol.**, v.58, n.2, p.283-287, 2001.

SCHUBERT, C. The genomic basis of the Williams – Beuren syndrome. **Cell Rev. Mol. Life Sci.**, v.66, p. 1178 – 1197, 2008.

SCHULTZ, R.T.; GRELOTTI, D.J.; PROBER, B. Genetics of childhood disorders: XXVI Williams syndrome and brain-behavior relationships. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.40, p.606-609, 2001.

SOMERVILLE, M.J.; MERVIS, C.B.; YOUNG, E.J.; SEO, E.J.; DEL CAMPO, M.; BAMFORTH, S.; PEREGRINE, E.; LOO, W.; LILLEY, M.; PÉREZ-JURADO, L.A.; MORRIS, C.A.; SCHERER, S.W.; OSBORNE, L.R. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N. Engl. J. Med.*, v. 20, n.16, p.1694-701, 2005.

STILES, J.; SABBADINI, L.; CAPIRCI, O.; VOLTERRA, V. Drawing abilities in Williams syndrome: a case study. **Develop. Neuropsychol.**, v.18, n.2, p.213-235, 2000.

UDWIN, O.; YULE, W. Expressive language of children with Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.6, p.108-114, 1990.

VICARI, V.; BRIZZOLARA, D.; CARLESIMO, G.A.; PEZZINI, G.; VOLTERRA, V. Memory abilities in children with Williams syndrome. **Cortex**, v.32, n.3, p.503-514, 1996.

VICARI, S.; BELLUCCI, S.; CARLESIMO, G.A. Procedural learning deficit in children with Williams syndrome. **Neuropsychologia**, v.39, n.7, p.665-677, 2001.

VICARI, S.; BATES, E.; CASELLI, M.C.; PASQUALETTI, P.; GAGLIARDI, C.; TONUCCI, F.; VOLTERRA, V. Neuropsychological profile of Italians with Williams syndrome: an example of a dissociation between language and cognition ? **J. Int. Neuropsychol.**, v.10, n.6, p.862-876, 2004.

VOLTERRA, V.; CASELLI, M.C.; CAPIRCI O, TONUCCI F, VICARI S. Early linguistic abilities of Italian children with Williams syndrome. **Dev Neuropsychol.**, v.23, n.1/2, p.33-58, 2003.

VON ARMIN, G.; ENGEL, P. Mental retardation related to hypercalcemia. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.6, p.366-377, 1964.

WANG, P.P.; BELLUGI, U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. **J Clin Exp Neuropsychol.**, v.16, n.2, p.317-322, 1994.

WECHSLER, D. **WPPSI-R** – Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1989.

WECHSLER, D. **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)**. 3.ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1991. .

WECHSLER, D. **WAIS-III**: administration and scoring manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1997.

Auditory vs. Visual Input of Information: Is There a Preference Bias in Williams-Beuren Syndrome?

Natalia Rossi¹, Célia Giacheti¹, Elena Garazayzábal-Heinze², Adriana Sampaio³, Óscar F. Gonçalves³,

¹Department of Genetics, University Estadual Paulista, Botucatu - Brazil

²Department of Linguistics, University Autónoma of Madrid, Madrid - Spain

³School of Psychology, Neuropsychophysiology Lab, CIPsi, University of Minho, Braga - Portugal

Address correspondence to: Natalia Freitas Rossi. Instituto de Biociência de Botucatu, UNESP. Rubião Junior, s/nº CEP: 18618 -000. Botucatu, São Paulo. E-mail: nataliafreitasrossi@yahoo.com.br

Abstract

Background: Williams-Beuren Syndrome (WBS) is a neurodevelopmental disorder characterized by an unusual cognitive dissociative phenotype. Specifically, a profound impairment in tasks requiring visuospatial abilities coexists with a superior proficiency in auditory processing and language tasks, which have been described as the main features of WBS neurocognitive profile. **Materials and Methods:** The objective of this study was to test the contribution of auditory *vs.* visual input of information using Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA). Patterns of performance in ITPA were analyzed in two groups: a group with WBS (N=20) and a group with typical development, matched for mental (MA, N=20) and chronological age (CA, N=20). **Result:** Results suggest that visual format of the ITPA subtests is associated with enhanced performances in association and expression subtests in WBS. This pattern was also evident in MA group, suggesting a developmental-related response associated to ITPA subtests. Finally, results further suggest that intellectual functioning is associated with better performances in ITPA in typically developing groups, but not in WBS. **Conclusions:** Evidence from this study leads to important implications for the development of psycho-educational intervention programs for individuals with WBS, particularly with both auditory as well as visual input of information.

Keywords: Williams-Beuren Syndrome; Visual and Auditory Input of Information, Language development.

Auditory vs. Visual Input of Information: Is There a Preference Bias in Williams Syndrome?

Williams-Beuren Syndrome (WBS) is a neurodevelopmental disorder, characterized by a submicroscopic deletion on chromosome 7 q11.23 (Korenberg *et al.*, 2000). Associated with this genotype, WBS patients are often described as displaying intellectual disability and a dissociation in their cognitive profile. Specifically, initial reports of WBS document a profound impairment in visuospatial processing in parallel with a superior proficiency in face recognition, language abilities and auditory processing skills (Pani *et al.*, 1999; Mervis *et al.*, 2000). This discrepancy between verbal and non verbal measures has been described as a hallmark of WBS cognitive architecture, and a Williams Syndrome Cognitive Profile (WSCP) has been proposed considering the relation between superior scores in measures in auditory abilities and impairments in visual-constructive ability (Pani *et al.*, 1999; Mervis *et al.*, 2000).

Nevertheless, this supremacy of verbal over non-verbal performance within WBS cognition has been questioned, with inconsistent findings being reported in several cognitive domains (Cherniske *et al.*, 2004, Greer *et al.*, 1997, Karmiloff-Smith *et al.*, 2003, Porter and Coltheart, 2005, Stojanovik *et al.*, 2006), particularly when auditory vs. visual-spatial presentation of stimuli is compared. Thus, evidence related with the primacy of auditory over visual-spatial abilities, needs to be further explored.

Considering performance of individuals with WBS within different memory systems, several studies found evidence for the existence of a good auditory short term verbal memory in individuals with WBS, even when compared with normal development controls (Bellugi *et al.*, 1994; Pani *et al.*, 1999; Nichols *et al.*, 2004). In addition, a dissociation between phonological loop and visuo-spatial sketchpad working memory components has been also proposed for WBS, with results showing that individuals with WBS exhibited lower scores in short term visuo-spatial memory, contrasting with a superior digit span performance (Jarrold *et al.*, 2001). However, the same authors, in a second part of their study, found that both WBS and normal development groups had similar patterns of performance in the Pattern Memory Test and Digit Span. Additionally, subsequent studies showed evidence of preserved performance in short-term and long term visual memory tasks (Jarrold *et al.*, 2007; Vicari *et al.*, 2003; Vicari *et al.*, 2005). Finally, recent reports bring additional support against the dissociation hypothesis in memory system in WBS, showing that there is a combined deficit in visuo-spatial and auditory memory tasks, with lower performance in WBS, when compared with a normal development group (Sampaio *et al.*, 2008).

Visual-spatial cognitions has been reported to be significantly impaired in WBS. Indeed, individuals with WBS show enormous difficulties in solving the Block Pattern tasks, with authors suggesting a local bias in processing visual information (using preferentially a local instead of a configurational processing strategy) is underlying that these difficulties (Bellugi *et al.*, 2000; Bellugi *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 1995). However, disputing reports suggesting that visual-spatial perception is as impaired as other cognitive dimensions of WBS cognitive profile (Porter & Coltheart, 2005) are emerging, namely, evidence that visual-spatial processing styles are similar in WBS and controls (namely, that individuals with WBS are equally affected by local and global configuration of the stimuli) (Farran, 2005; Farran *et al.*, 2001; Pani *et al.*, 1999).

Thus, given the controversy regarding the dissociation between auditory versus visual skills in WBS that the present study intends to assesses both auditory and visual-spatial input of information in WBS using the Illinois Psycholinguistic Test. Although, previous data with this test showed evidence of significant problems with visual reception, visual closure and visual memory tasks in WBS (Crisco *et al.*, 1988), this study did not use genetic confirmed WBS individuals, which questionates the specificity of results to WBS. Therefore, the objective of this study was to compare performance of individuals with WBS (confirmed with FISH test) with a chronological age-matched and mental age matched groups in order to investigate patterns of response in visual versus auditory processing.

Materials and Methods

Participants

The following study was approved by The Ethical Board of the Botucatu Medical School (CEP/256/2006). Written informed consent was obtained prior to enrolment from all participating individuals and/or their parents. Williams-Beuren syndrome (WBS) group included 20 individuals, with mean age 8 years and 6 month (SD=1.62, ranging from 5'6 to 10'9 years) with mean FSIQ of 56.72 (SD=10.08, range 42-75). They all exhibited clinical phenotype of WBS, confirmed by the elastin gene (ELN) deletion at 7q11.23 by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) (Korenberg *et al.*, 2000). All the participants with WBS had normal hearing and normal or corrected to normal vision, assessed through behavioural

audiometry and/or threshold tonal audiometry. Thus, participants with auditory thresholds below 25dBNS in several frequencies were excluded (Davis and Silverman, 1970) from this study. Individuals with WBS were recruited from the Genetic Counseling Service of Botucatu, Brazilian Williams Syndrome Association and from the Spanish Williams Syndrome Association-ASWE (Spain).

Thus, in the first part of the manuscript, specific data related to the characterization of cognitive and linguistic profile of participants with WBS (N=20) will be presented. In the second part, a group of individuals with WBS will be compared to a mental and chronological-age matched group.

Comparison group included a chronological age matched group (CA), with ages ranging from 5 years and 1 months to 10 years and 7 months (N=20, M=8.35, SD=1.75; FSIQ=96.58, SD=2.22) and a mental age matched group (MA), with ages ranging from 3 years to 6 years and 9 months (N=20, M=4.92, SD=1.14; FSIQ=97.05, SD=3.07). Control groups were typically developing individuals without evidence of speech-language disorders, learning disabilities and hearing loss, and visual impairment.

This group was characterized by typically developing individuals without evidence of speech-language disorders, learning disabilities, hearing loss, and visual impairment. They were matched with WBS individuals according to their mental age and socio-cultural level. Mental age was derived individually according to Full Scale IQ (Terman, 1916). Demographic characteristics of the groups are shown in table 1.

Table 1 – Demographic Characteristics of the WBS and Typically Developing Groups

Group	WBS (N=20)	CA (N=20)	MA (N=20)
Age (Mean, SD)	8.60 (1.62)	8.35 (1.75)	4.92 (3.07)
FSIQ	56.72 (10.08)	96.58 (2.22)	97.05 (3.07)
Male /Female	10/10	10/10	10/10

Instruments

To assess general cognitive functioning level (Full Scale IQ - FSIQ) the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – R and Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC–III) were used for children with ages between 3-6 years and 6-10'7 years, respectively.

Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA) (Kirk and McCarthy, 1961) – Brazilian (Bogossian and Santos, 1977) and Spanish versions (Kirk et al., 2005) were used in the present study. This test assesses psycholinguist abilities that are important for communication, namely related with the ability to understand, process, and relate visually and auditorily presented stimuli. It can be used to analyse intra-individual and inter-individual differences and it is individually administered to children with ages ranging from 2'6 to 10'11 years of age. Each test is preceded by demonstrative items and auditory tests requiring analysis of words presented orally while the visual subtests are related with conceptual analysis related with pictographic stimuli. ITPA consists of ten principal subtests (Auditory and Visual Reception, Auditory and Visual Association, Auditory and Visual Closure, Auditory and Visual Sequential Memory Verbal Expression, Manual Expression, Grammatical Closure, and two additional subtests (Auditory Closure and Sound Blending). These subtests are described in the table 2.

Table 2 – Description of ITPA Subtests

ITPA subtest	
Auditory Reception Subtest	Assesses comprehension from oral stimuli
Visual Reception Subtest	Extraction of meanings choosing from a set of pictures the one which is similar to the picture stimuli
Auditory Association Subtest	Relate spoken concepts meaningfully
Visual Association Subtest	Relate pictures or objects meaningfully through their matching
Visual Sequential Memory Subtest	Reproduction by heart of a sequence of meaningless pictures previously showed
Auditory Sequential Memory Subtest	Repetition of forward digits in the same order they were given
Visual Closure Subtest	Extraction of the global configuration of objects masked in a complex context
Auditory Closure Subtest	Joint together sounds of a word which are omitted
Verbal Expression Subtest ¹	Production of concepts, according to a classification system
Manual Expression Subtest ¹	Use of gestures to express actions
Grammatical Closure Subtest ¹	Use of grammatical forms to complete a statement
Sound Blending Subtest ¹	Synthesize words when only fragments are presented orally

In the current study, data from 8 subtests will be presented, specifically because: a) versions of these subtests are the same for Spanish and Brazilian instruments; b) there is the existence of auditory and visual input modalities for the same dimension (e.g. reception – visual and auditory reception subtests).

¹ These subtests were not used in this study.

Procedure

After collecting consent forms and data about sociodemographic characteristics, diagnosis, clinical history, and general cognitive functioning level (Full Scale IQ – FSIQ, all participants were administered the Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA). The neurocognitive tests were administered and scored accordingly in the native language of the participants applied during three different sessions.

Data Analysis

Descriptive analyses were used to characterize the group of participants. Normality and variance homogeneity criteria were tested with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests and parametric and non parametric tests were used accordingly. Two different statistical approaches were used. First, we did a within WBS group analysis, comparing scalar scores between different modality of input subtests of ITPA with a paired sample t-test. Then, the three groups were compared using a mixed ANOVA with modalities subtest as within factor and Group as between factor. Finally, a person correlation was performed to analyze association between FSIQ and performance in ITPA subtests.

Results

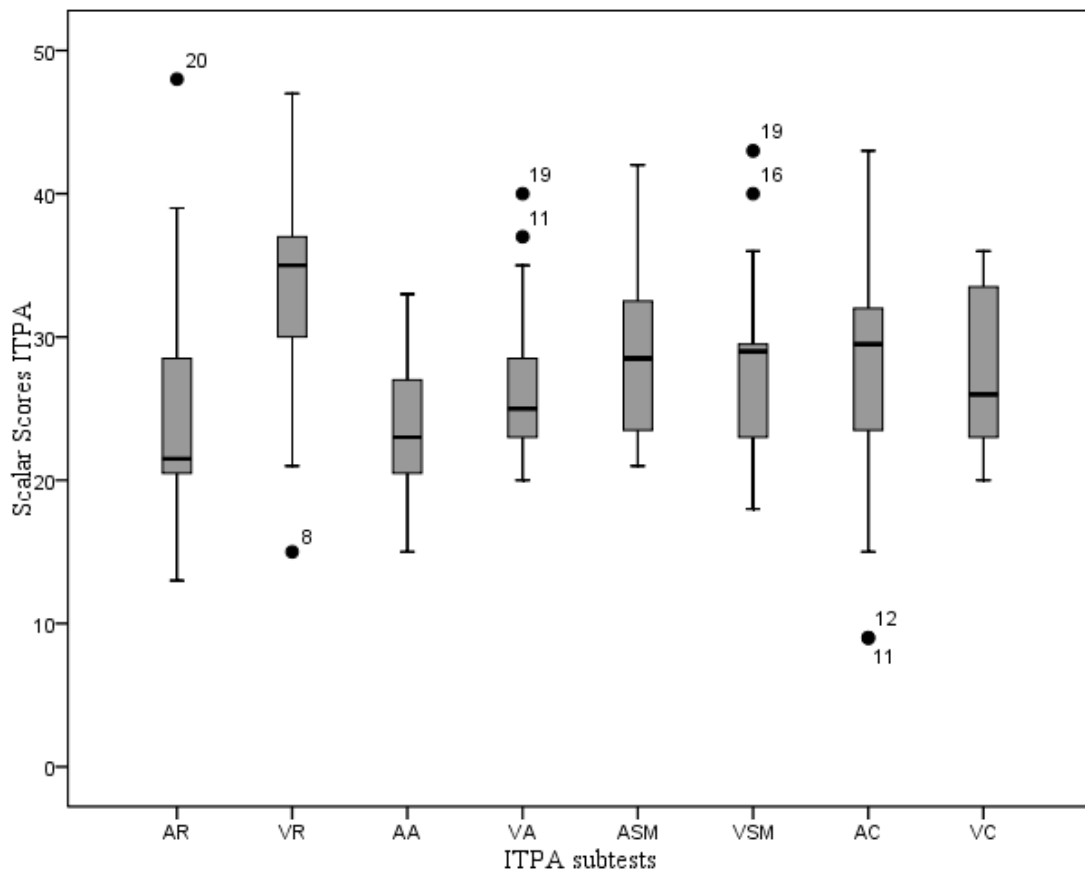
The pattern of performance in visual vs. auditory subtests of ITPA WBS group was analyzed within WBS group (ITPA performance in WBS: Comparing Auditory vs Visual Input of Information). In the second part, we analyzed the same pattern of performance in ITPA but in CA and MA groups (ITPA performance in MA and CA groups: Comparing Auditory vs Visual Input of Information) and finally, comparing WBS with typically developing individuals (ITPA performance in WBS and typically development groups).

ITPA performance in WBS: Comparing Auditory vs. Visual Input of Information.

Comparison between visual and auditory input of information displayed evidence of the WBS heterogeneity of performance in the ITPA subtests with significantly better results

on visual measures for reception and association, with no differences in modalities for sequential memory and closure (see figure 1). Thus, for reception, we compared auditory with visual reception abilities with paired t samples test revealing a significant difference between these two abilities in WBS ($t(19)=-4.09$, $p<.01$), where individuals with WBS displayed higher scalar scores in the visual reception test ($M= 32.70$, $SD= 7,26$ vs auditory reception test: $M= 25.10$, $SD= 8.35$). Also, performance on auditory association ($M= 23.55$, $SD=5.00$) was significantly different from visual association ($M= 26.55$, $SD= 5.62$, $t(19)=-2.69$, $p<.05$). Finally, no significant differences were found between auditory ($M= 28.50$, $SD= 5.59$) and visual modalities ($M=28.25$, $SD= 6.67$) for sequential memory ($t(19)=.222$, $p>.05$) and closure ($t(19)=-.116$, $p>.05$) (auditory closure: $M= 27.50$, $SD=8.84$; visual closure: $M=27.80$, $SD=5.85$).

Figure 1 – WBS Performance on ITPA Subtests



Legend: AR - Auditory Reception Subtest; VR - Visual Reception Subtest; AA -Auditory Association Subtest; AV - Visual Association Subtest; AMS - Auditory Sequential Memory Subtest; VSM - Visual Sequential Memory Subtest; AC – Auditory Closure Subtest; VC - Visual Closure Subtest;

ITPA performance in MA and CA groups: Comparing Auditory vs Visual Input of Information

We observed a superior performance in visual sequential memory (M=37.32, SD=1.53) in CA group when compared with auditory modality of this test (M=36.31, SD=1.72; $t(18)=-2.35$, $p<.05$). This same pattern in this subtest was observed for MA group ($t(19)=-3.04$, $p<.01$). In parallel, we observed in MA a better performance in the visual association (M=37.53, SD=2.95) and visual closure (M=39.11, SD=1.91) when compared with auditory association (M=36.68, SD=1.46; $t(19)=-5.45$, $p<.01$) and auditory closure (M=38.26, SD=1.91; $t(19)=-2.20$, $p<.05$), respectively (see table 3).

Table 3 – Patterns of Performance in ITPA Subtests of Typically Developing Groups

	CA (N=20)	t (18)	MA (N=20)	t (19)
	M (SD)		M(SD)	
Auditory Reception	37.58 (1.58)	-1.97	38.00 (1.41)	-1.19
Visual Reception	38.58 (2.29)		38.40 (1.60)	
Auditory Association	36.68 (1.46)	-1.25	36.65 (1.53)	-5.45***
Visual Association	37.53 (2.95)		38.10 (1.21)	
Auditory Sequential Memory	36.31 (1.72)	-2.35*	36.80 (.95)	-3.04**
Visual Sequential Memory	37.32 (1.53)		37.50 (.95)	
Auditory Closure	38.26 (1.91)	-1.55	37.30 (.98)	-2.20*
Visual Closure	39.11 (1.91)		38.15 (1.05)	

* $p<.05$; ** $p<.01$; *** $p<.001$

ITPA performance in WBS and Typically Developing Groups

Group effects were present for all subtests (see table 4). Post hoc analyses showed that this group effect was due to a significant better performance of the MA and CA groups in all subtests of ITPA, when compared with the WBS group.

Table 4 –Performance of WBS and Typically Developing Groups in ITPA Subtests

	WBS (N=20)	CA (N=20)	MA (N=20)	<i>F</i> (2,56)
	M(SD)	M (SD)	M(SD)	
Auditory Reception	25.10 (8.35)	37.58 (1.58)	38.00 (1.41)	34.55***
Visual Reception	32.70 (7.26)	38.58 (2.29)	38.40 (1.60)	
Auditory Association	23.55 (5.00)	36.68 (1.46)	36.65 (1.53)	108.56***
Visual Association	26.55 (5.62)	37.53 (2.95)	38.10 (1.21)	
Auditory Sequential Memory	28.50 (5.59)	36.31 (1.72)	36.80 (.95)	42.73***
Visual Sequential Memory	28.25 (6.67)	37.32 (1.53)	37.50 (.95)	
Auditory Closure	27.50 (8.84)	38.26 (1.91)	37.30 (.98)	89.39***
Visual Closure	27.80 (5.85)	39.11 (1.91)	38.15 (1.05)	

*** $p < .001$

To analyse the association between FSIQ and performance in ITPA subtests, we performed a correlational analysis within each group. Positive correlations between FSIQ and performance were only observed in CA and MA groups (see table 5).

Table 5 – Correlations between FSIQ and Performance in Subtests of ITPA in the three groups

Group / FSIQ	AR	VR	A.A	VA	ASM	VSM	AC	VC
WBS	-.04	.12	-.05	.17	.03	-.31	-.18	.40
CA	.15	-.03	.37	.20	.46*	.03	.51*	.05
MA	.33	.24	-.09	.28	.08	.48*	-.25	.74**

*p<.05

**p<.01

Discussion

This study evidenced that a visual information input facilitates performance in WBS, with WBS individuals showing higher scalar scores in visual expressive and receptive subtests of ITPA. Also, MA group showed better performances in visual association and closure visual subtests with both typically developing groups (MA and CA) also performing better in visual sequential memory. These results suggest that the visual format of the ITPA subtests is associated with improving performances in WBS and typically developing individuals.

Results of this study are inconsistent with the hypothesis that verbal skills overcome non verbal skills in WBS (Bellugi et al., 2000, Bellugi et al., 1994, Jarrold et al., 2001). In this line, recent studies have been disputing the idea of verbal supremacy in WBS, with evidence showing commensurate verbal and non-verbal abilities (Cherniske et al., 2004, Greer et al., 1997, Porter and Coltheart, 2005). Moreover, a detailed analysis of WSCP (Mervis *et al.*, 2000) indicated that individuals with WBS do not exhibit proficiency in verbal abilities (auditory processing, expressive vocabulary, receptive vocabulary, phonological short term memory, language comprehension, and verbal analogies) with respect to non verbal abilities (Porter and Coltheart, 2005). Inclusively, a pattern of strengths and weaknesses within non verbal measures, specifically visual-spatial cognition (including cognitive processes related

with the Block Design Test) was shown in this genetic disorder (Porter and Coltheart, 2005). Our results are consistent with these later findings, namely that auditory processing (reception and association), auditory closure abilities and auditory sequential memory are not strengths in WBS cognitive functioning, when we compare with the visual modalities of the same test. Indeed, a carefully analysis of the specificities of ITPA auditory tests reveals that these subtests require additional skills and different complexity levels, when we compare with visual format of the same test. Specifically, auditory reception and association requires additional verbal-short-term memory and conceptual skills, respectively, which have been described as impaired in WBS (Brock et al., 2006, Porter and Coltheart, 2005, Sampaio et al., 2008). Consistent with this, is the fact that no differences between modalities were observed in auditory sequential memory, since both subtests require short-term memory abilities. Finally, similar patterns of performance were observed in visual and auditory closure in WBS, suggesting a commensurate ability to integrate visual and auditory information. Interestingly, despite some studies have been proposing the existence of a local visual processing bias in WBS (Bellugi et al., 2000, Bellugi et al., 1999, Wang et al., 1995), recent studies have been shown that they are equally affected by global and local configuration of the visual stimuli (Farran, 2005, Farran et al., 2001, Pani et al., 1999) and that their difficulties within visual cognition are mostly related to specific tasks that require mental rotation and coding spatial relationships between objects skills (Farran and Jarrold, 2005, Hoffman et al., 2003). However, cognitive processes that require visual-construction, mental rotation of visual stimuli and coding spatial relations are not elicited by ITPA, with visual subtests being more related with conceptual analysis of visual stimuli and semantic categorization.

Results of our study differ from the only study that used ITPA (Crisco et al., 1988) could very well be due to the use of different samples: a) their group of individuals with WBS was smaller and with no confirmed genetic diagnosis; b) they compared this group with a not specified learning disorders group; while in this study we used typically developing individuals. Additionally, one clinical feature that could be related with our findings is the prevalence of hearing disorders in WBS (Johnson et al., 2001) that could be limiting their performance in the auditory measures. However, several studies have been reported that hearing problems in WBS are associated with a high-frequency hearing loss (Gothelf et al., 2006) which occurs mainly in adults (Marler et al., 2005) which was not evident in any of our participant.

Evidence from this study brings also important implications to the development of psycho-educational intervention programs, particularly in challenging the widespread idea that learning strategies in these individuals should be based upon their proficiency in auditory processing of the stimulus (Semel and Rosner, 2003). Indeed, results from this study clearly state that adding visual input modalities to presentation of stimuli should be considered when drawing intervention programs for this clinical group.

This study employed a larger sample of individuals with WBS and pointed out that visual channel of information in ITPA facilitates performance in WBS. However, this was a cross-sectional study and future studies should be focused also in analysing longitudinally patterns of WBS response to ITPA.

References

- Bellugi U., Lichtenberger L., Jones W., Lai Z. & St George M. (2000) I. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 Suppl 1, 7-29.
- Bellugi U., Lichtenberger L., Mills D., Galaburda A. & Korenberg J. R. (1999) Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends in Neuroscience*, 22, 197-207.
- Bellugi U., Wang P. P. & Jernigan T. J. (1994) Williams Syndrome: An Unusual Neuropsychological Profile. In: *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders: Implications for Brain Function*. (Ed. (Eds. S. B. J. Grafman). Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Bogossian M. A. & Santos M. J. (1977) *Adaptação brasileira - teste Ilinóis de habilidades psicolingüísticas*, Tamasa, Florianópolis.
- Brock J., Brown G. D. & Boucher J. (2006) Free recall in Williams syndrome: is there a dissociation between short- and long-term memory? *Cortex*, 42, 366-375.
- Cherniske E. M., Carpenter T. O., Klaiman C., Young E., Bregman J., Insogna K., Schultz R. T. & Pober B. R. (2004) Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics A*, 131, 255-264.
- Crisco J. J., Dobbs J. M. & Mulhern R. K. (1988) Cognitive processing of children with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30, 650-656.
- Davis H. & Silverman S. R. (1970) Auditory Test Hearing Aids. In: *Hearing and Deafness*. (Ed. (Eds. H. Davis & S. R. Silverman). Holt: Rinehart and Winston.
- Farran E. K. (2005) Perceptual grouping ability in Williams syndrome: evidence for deviant patterns of performance. *Neuropsychologia*, 43, 815-822.

- Farran E. K. & Jarrold C. (2005) Evidence for unusual spatial location coding in Williams syndrome: an explanation for the local bias in visuo-spatial construction tasks? *Brain and Cognition*, 59, 159-172.
- Farran E. K., Jarrold C. & Gathercole S. E. (2001) Block design performance in the Williams syndrome phenotype: a problem with mental imagery? *Journal of Child and Psychology and Psychiatry*, 42, 719-728.
- Gothelf D., Farber N., Raveh E., Apter A. & Attias J. (2006) Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology*, 66, 390-395.
- Greer M. K., Brown F. R., 3rd, Pai G. S., Choudry S. H. & Klein A. J. (1997) Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics*, 74, 521-525.
- Hoffman J. E., Landau B. & Pagani B. (2003) Spatial breakdown in spatial construction: evidence from eye fixations in children with Williams syndrome. *Cognitive Psychology*, 46, 260-301.
- Howlin P., Davies M. & Udwin O. (1998) Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. *Journal of Child and Psychological Psychiatry*, 39, 183-189.
- Jarrold C., Baddeley A. D., Hewes A. K. & Phillips C. (2001) A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex*, 37, 423-431.
- Johnson L. B., Comeau M. & Clarke K. D. (2001) Hyperacusis in Williams syndrome. *Journal of Otolaryngology*, 30, 90-92.
- Karmiloff-Smith A., Brown J. H., Grice S. & Paterson S. (2003) Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23, 227-242.

Kirk S. A. & McCarthy J. J. (1961) The Illinois test of psycholinguistic abilities - an approach to differential diagnosis. *American Journal of Mental Deficiency*, 66, 399-412.

Kirk S. A., McCarthy J. J. & Kirk W. (2005) *Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas*, TEA Ediciones, Madrid.

Korenberg J. R., Chen X. N., Hirota H., Lai Z., Bellugi U., Burian D., Roe B. & Matsuoka R. (2000) VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 Suppl 1, 89-107.

Marler J. A., Elfenbein J. L., Ryals B. M., Urban Z. & Netzloff M. L. (2005) Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics A*, 138, 318-327.

Mervis C. B., Robinson B. F., Bertrand J., Morris C. A., Klein-Tasman B. P. & Armstrong S. C. (2000) The Williams syndrome cognitive profile. *Brain and Cognition*, 44, 604-628.

Pani J. R., Mervis C. B. & Robinson B. F. (1999) Global spatial organization by individuals with Williams syndrome. *Psychological Science*, 10, 453-458.

Porter M. A. & Coltheart M. (2005) Cognitive heterogeneity in Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 27, 275-306.

Sampaio A., Sousa N., Fernandez M., Henriques M. & Goncalves O. F. (2008) Memory abilities in Williams syndrome: dissociation or developmental delay hypothesis? *Brain and Cognition*, 66, 290-297.

Semel E. & Rosner S. R. (2003) *Understanding Williams Syndrome: Behavioural Patterns and Interventions*, Lawrence Erlbaum Associates Mahwah, NJ

Stojanovik V., Perkins M. & Howard S. (2006) Linguistic heterogeneity in Williams syndrome. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 20, 547-552.

Terman L. M. (1916) *The Measurement of Intelligence: An Explanation of and a Complete Guide for the use of the Stanford Revision and Extension of the Binet-Simon Intelligence Scale.*, Houghton Mifflin Co., Boston.

Wang P. P., Doherty S., Rourke S. B. & Bellugi U. (1995) Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome. *Brain and Cognition*, 29, 54-65.

Acknowledgements

This research was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/CAPES (Processo: 1551/08-6) e Prope-UNESP-Santander and grant PIC/IC/83290/2007 from Fundação para a Ciência e Tecnologia.

Informação auditiva e visual: há uma via preferencial de entrada na síndrome de Williams-Beuren?

Auditory vs. Visual Input of Information: Is There a Preference Bias in Williams-Beuren Syndrome?

Natalia Rossi¹, Célia Giacheti¹, Elena Garazayzábal-Heinze², Adriana Sampaio³, Óscar F. Gonçalves³

¹Departamento de Genética, Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu - Brasil

²Departamento de Linguística, Universidade Autônoma de Madrid, Madrid - Espanha

³Departamento de Psicologia, Universidade do Minho, Braga, Portugal

Resumo

Tema: A síndrome de Williams-Beuren é um distúrbio neurodesenvolvimental caracterizado por um fenótipo cognitivo peculiar que sugere a dissociação entre habilidades verbais e não-verbais, principalmente com prejuízos visoconstrutivos significativos mediante a superioridade para habilidades auditivas e de linguagem. Material e Métodos: o objetivo foi comparar o desempenho de indivíduos com a SWB a um grupo controle semelhante, por idade mental e idade cronológica em tarefas auditivas e visuais; e, investigar o perfil de habilidades auditivas comparadas às visuais. O desempenho de indivíduos com a SWB (N = 20) foi comparado a um grupo com desenvolvimento típico de linguagem por idade mental (IM, N=20) e outro por idade cronológica (IC, N=20), semelhante ao grupo com a SWB. Resultados: Os resultados mostraram desempenho superior para habilidades visuais em relação às auditivas, tanto nos subtestes expressivos quanto receptivos para o grupo com a SWB e o grupo com desenvolvimento típico (IM). A análise dos dados também sugeriu a influência de fatores desenvolvimentais com o desempenho no ITPA, uma vez que foram encontradas correlações positivas entre os subtestes do ITPA e a idade do grupo IM. Conclusões: Este estudo traz implicações importantes, principalmente no que compete aos programas de intervenção, sugerindo que sejam enfatizadas as duas vias de informação, auditiva e visual.

Palavras-chave: Síndrome de Williams-Beuren; Habilidades Auditivas e Visuais, Linguagem.

Informação auditiva e visual: há uma via preferencial de entrada na síndrome de Williams-Beuren?

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio neurodesenvolvimental causado por uma deleção na região cromossômica 7q11.23 (Korenberg *et al.*, 2000). O fenótipo cognitivo desta síndrome é conhecido pela coocorrência de prejuízos visoconstrutivos com habilidades auditivas e de linguagem favoráveis. As primeiras descrições sobre o fenótipo da SWB apresentavam esse perfil cognitivo peculiar marcado por prejuízos visoconstrutivos significativos que, no entanto, contrastavam com a facilidade que esses indivíduos apresentavam nas tarefas de reconhecimento facial, habilidades de linguagem e também, de memória auditiva (Pani *et al.* 1999, Mervis *et al.*, 2000). Esse conjunto de características cognitivas e de linguagem sugerindo uma dissociação entre as habilidades verbais e não-verbais foi denominado “*Williams Syndrome Cognitive Profile*” (WSCP) (Pani *et al.* 1999, Mervis *et al.*, 2000).

Entretanto, essa superioridade para habilidades verbais em relação às não-verbais tem sido ponto de discordância entre autores que questionaram tal supremacia verbal, uma vez que identificaram nos seus estudos a presença de prejuízos para vários domínios cognitivos, que não, somente o visoconstrutivo (Greer *et al.*, 1997, Karmiloff-Smith *et al.*, 2003, Cherniske *et al.*, 2004, Porter and Coltheart, 2005, Stojanovik *et al.*, 2006). Tal constatação sugere, portanto, a necessidade de estudos complementares nesta direção.

Os estudos que se ativeram a investigação do desempenho dos indivíduos com a SWB a partir de tarefas que investigaram a memória, de curta e longa duração, mostraram desempenho favorável para as tarefas de memória verbal de curta duração quando comparados à controles com desenvolvimento típico de linguagem (Bellugi *et al.*, 1999, Nichols *et al.* 2004, Pani *et al.*, 1999).

O desempenho favorável para tarefas de memória, sugere que os indivíduos com a SWB apresentam facilidades de memória que envolve o circuito fonológico articulatório da memória operacional; com déficits significativos quanto ao sistema de memória visoespacial. Esta habilidade de memória, apresentada pelos indivíduos com a SWB, pode ser constatada a partir dos testes de recodificação de dígitos os quais apresentava escores superiores aos testes que envolviam memória espacial (Jarrold *et al.* , 2001). Entretanto, o estudo apresentado por Jarrold *et al.* (2001) também mostrou que os indivíduos com a SWB apresentaram desempenho semelhante ao grupo com desenvolvimento típico em tarefas de memória

espacial e de dígitos, sugerindo que os indivíduos com a SWB apresentam prejuízos variados, indicando heterogeneidade do perfil cognitivo (Jarrold et al. 2007, Vicari et al. 2003, Vicari et al., 2005). Achados recentes mostraram que os indivíduos com a SWB, quando comparados à controles por idade mental, apresentam prejuízos para ambas as tarefas de memória, visuoespacial e auditiva, discordando da hipótese de dissociação atribuída ao fenótipo desta síndrome (Sampaio et al., 2008).

Estudos mais específicos sobre o processamento visual da informação em indivíduos com a SWB mostraram que a dificuldade desses indivíduos está na capacidade de integração dos estímulos visuais, de modo que o processamento da informação não se faz por completo. O desempenho nas tarefas de arranjo de blocos indica que os indivíduos com a SWB se atém a uma análise configuracional local, ou seja, ligada aos detalhes do estímulo visual e não realizam uma análise configuracional global (Bellugi et al., 2000, Bellugi et al., 1999, Wang et al., 1995).

Entretanto, segundo Porter e Coltheart (2005) a habilidade percepto-visual dos indivíduos com a SWB sugere estar prejudicada, assim como qualquer outra dimensão cognitiva, de modo que tanto o processamento configuracional local quanto global estão igualmente prejudicados (Farran, 2005, Farran et al. 2001, Pani et al., 1999).

Assim, considerando a controvérsia ainda presente na literatura a respeito da dissociação entre habilidades auditivas e visuais na SWB, este estudo propôs investigar o desempenho desses indivíduos em tarefas auditivas e visuais utilizando o Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas. Resultados anteriores utilizando este mesmo instrumento, aplicado à indivíduos com a SWB mostrou prejuízos significativos para as tarefas de recepção, memória e closure visual (Crisco *et al.*, 1988). Entretanto, os indivíduos que compuseram a casuística do estudo de Crisco *et al.*, (1988), não apresentavam diagnóstico citogenético confirmado para a SWB.

O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho de indivíduos com a SWB a um grupo controle semelhante por idade mental e idade cronológica em tarefas auditivas e visuais; e investigar o perfil de habilidades auditivas comparadas às visuais.

Material e Métodos

Participantes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (CEP/256/2006) com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais dos participantes. O grupo com a SWB foi formado por 20 indivíduos com idade cronológica média de 8 anos e 6 meses (variando de 5 anos e 6 meses a 10 anos e 9 meses; DP=1,62) e Quociente Intelectual Total (QIT) médio de 56,72 (DP=10,08, variando de 42 a 75). Todos os indivíduos com a SWB deste estudo apresentavam fenótipo típico da SWB e foram confirmados para a deleção do gene da *Elastina* na região cromossômica 7q11.23, pela técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH). Os indivíduos com a SWB apresentavam acuidade auditiva dentro dos parâmetros de normalidade abaixo de 25dBNS (Davis e Silverman, 1970).

Os indivíduos com a SWB foram recrutados no Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu, na Associação Brasileira e Espanhola da Síndrome de Williams.

Na primeira etapa deste estudo apresentamos o desempenho intelectual com base no Quociente Intelectual Total (QIT) e o desempenho do grupo com a SWB no ITPA. Nesta etapa, foi realizada a análise comparativa quanto às habilidades auditivas e visuais do grupo com a SWB. Na segunda etapa foi apresentado o resultado da análise comparativa do grupo com a SWB em relação aos controles, por idade mental e idade cronológica, quanto ao desempenho no ITPA.

O grupo controle foi composto por indivíduos que apresentavam desenvolvimento típico de linguagem, com ausência de histórico de dificuldades de fala, linguagem/aprendizagem, prejuízos neurológicos e/ou sensoriais. O grupo controle por idade cronológica (IC) foi formado por 20 indivíduos com idade de 5 anos e 1 mês a 10 anos e 7 meses (M=8,35, DP=1,75; QIT=96,58, DP=2,22). O grupo controle por idade mental (IM) foi formado 20 indivíduos com idade de 3 anos e 6 meses a 6 anos e 9 meses (M=4,92, DP=1,14; QIT=97,05, DP=3,07). A idade mental foi utilizada nesta pesquisa como para fins de comparações estatísticas entre o grupo SWB e controle, sendo obtida a partir do QIT (Terman, 1916). A característica demográfica do grupo está representada na Tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas do grupo SWB e do grupo com desenvolvimento típico.

Grupo	SWB (N=20)	IC (N=20)	IM (N=20)
Idade (Média, DP)	8.60 (1.62)	8.35 (1.75)	4.92 (3.07)
QIT	56.72 (10.08)	96.58 (2.22)	97.05 (3.07)
Masculino /Feminino	10/10	10/10	10/10

Instrumentos

O desempenho intelectual dos indivíduos coma SWB e controles foi obtido a partir da aplicação da escala Wechsler de Inteligência, versão para Pré-Escolares WPPSI-R (WECHSLER, 1989) para indivíduos com idade cronológica de 3 a 6 anos e o WISC-III (WECHSLER, 1991) para indivíduos com idade de 6 a 10 anos e 7 meses.

Para investigar as habilidades auditivas e visuais foi utilizado o Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (ITPA) (Kirk e Mccarthy, 1961) – adaptação brasileira (Bogossian e Santos, 1977) e adaptação espanhola (Kirk et al., 2005). Este instrumento permite investigar habilidades importantes à comunicação, investigadas por meio de dois canais de entrada da informação (auditivo e visual); e de saída (motor e verbal). Este instrumento permite investigar diferenças intra e interindividuais por meio da comparação dos escores escalares. A aplicação de cada subteste é precedida pela apresentação de um item demonstrativo para ensinar a tarefa. Esta demonstração é oferecida verbalmente para os subtestes auditivos e visuais. Nas tarefas auditivas é requerido que o indivíduo analise conceitos a partir da informação verbal propriamente dita, enquanto que nas tarefas visuais o mesmo deve analisar e responder com base no significado do estímulo visual apresentado.

O ITPA é composto por 10 subtestes principais: recepção auditiva e visual; memória sequencial auditiva e visual; associação auditiva e visual; clusura visual; expressão manual e expressão verbal; clusura gramatical; e, dois subtestes complementares (clusura auditiva e combinação de sons).

Neste estudo foram utilizados 8 subtestes do ITPA, por serem semelhantes na versão brasileira e espanhola, e também por permitir a comparação quanto às modalidades auditivas *versus* visuais (e.g. recepção – auditiva e visual).

Tabela 2 – Descrição dos subtestes do ITPA

Subtestes do ITPA	
Recepção auditiva	Extrair significados de estímulos auditivos
Recepção visual	Extrair significados de estímulos visuais. Identificar dentre várias figuras aquela que corresponde à figura estímulo.
Associação auditiva	Relacionar conceitos apresentados oralmente.
Associação visual	Relacionar conceitos apresentados visualmente.
Memória sequencial visual	Reproduzir imediatamente estímulos recebidos auditivamente.
Memória sequencial auditiva	Reproduzir imediatamente estímulos recebidos auditivamente.
Closura visual	Reconhecer um estímulo visual através das suas partes.
Closura auditiva	Reconhecer e reproduzir palavras quando parte dela é suprimida.
Expressão verbal ¹	Expressar idéias verbalmente a partir de categorias de objetos.
Expressão manual ¹	Expressar idéias por meio de gestos.
Closura gramatical ¹	Completar sentenças.
Combinação de sons ¹	Sintetizar dois ou mais sons isolados.

¹ Subtestes não utilizados neste estudo.

Procedimentos

Todos os indivíduos tiveram sua participação autorizada mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após coletar informações referentes à história clínica dos indivíduos os mesmos foram submetidos à avaliação intelectual e posteriormente à aplicação do Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (ITPA). Os procedimentos foram aplicados na língua materna de origem de cada participante, sendo a pontuação escalar do teste obtida a partir do manual de adaptação de cada país.

Análise dos dados

A análise descritiva foi utilizada para caracterizar o grupo de indivíduos que participaram deste estudo. A distribuição dos dados quanto à normalidade e homogeneidade das variâncias

foram testadas com os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro, sendo então a partir dessa análise aplicados testes paramétricos e não-paramétricos. O teste-t pareado foi utilizado para comparar os escores escalares obtidos no ITPA para as habilidades auditivas e visuais do grupo com a SWB e então os três grupos foram testados utilizando teste de variância Anova para comparação inter-subtestes e intragrupos. Para medir a correlação entre o QIT e o desempenho nos subtestes do ITPA foi utilizado o teste de correlação de Pearson.

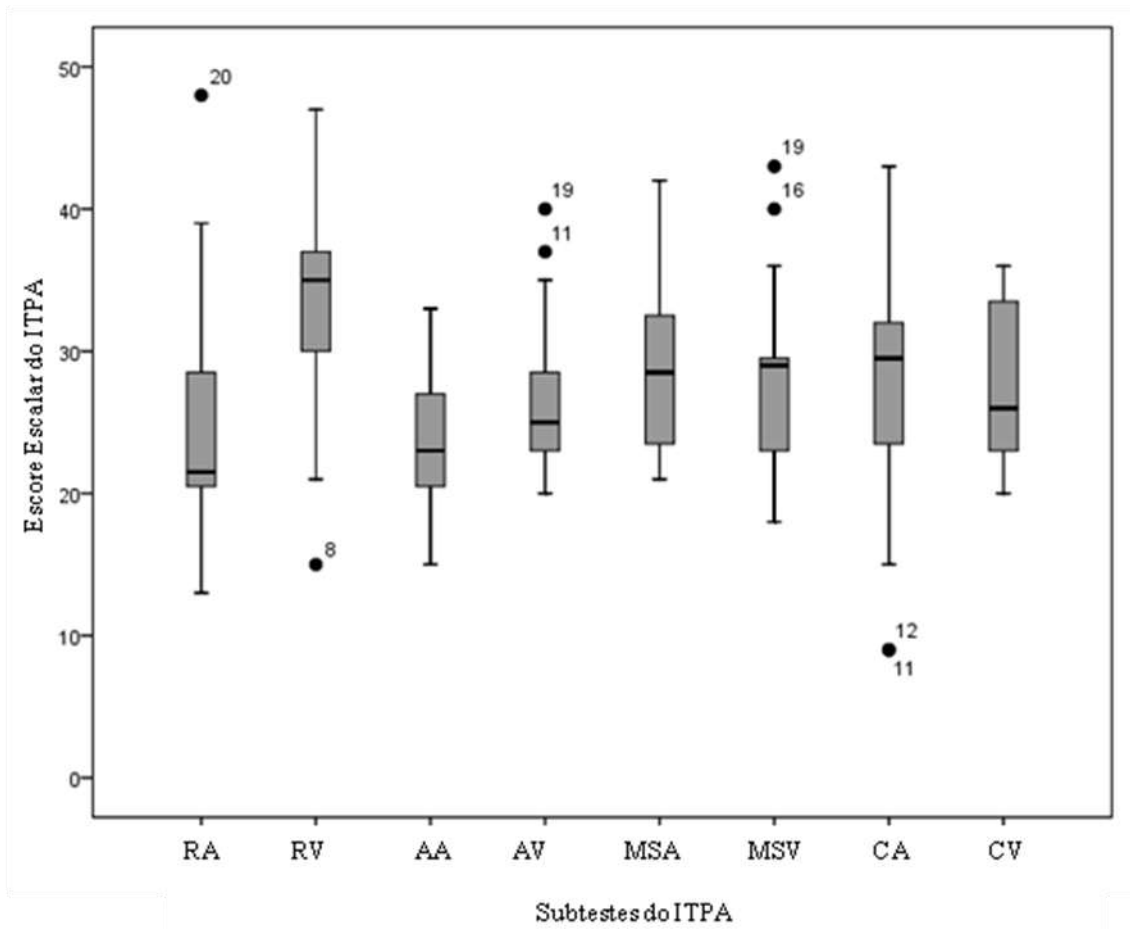
Resultados

Os resultados foram apresentados com base nas análises comparativas realizadas para fins de investigação do desempenho dos grupos (SWB, IC e IM) no ITPA. A primeira etapa incluiu a análise comparativa dos subtestes auditivo *versus* visuais para o grupo com a SWB. A segunda etapa incluiu a análise comparativa entre habilidades auditivas e visuais para os grupos IC e IM, e por fim, a análise correspondente a comparação entre os três grupos (SWB, IC e IM).

Comparação do desempenho nos subtestes auditivos e visuais do ITPA.

Na Figura 1 é possível observar-se a distribuição dos escores escalares obtidos para o grupo SWB no teste ITPA. A análise estatística comparativa entre as modalidades auditivas e visuais para os subtestes do ITPA mostrou que o grupo com a SWB apresentou escore escalar superior para o subteste de recepção visual ($M=32,70$, $DP=7,26$) se comparado aos subtestes de recepção auditiva ($M=25,10$, $DP=8,35$), apontando para diferença estatisticamente significativa ($t(19)=-4,09$, $p<,01$). Escore escalar superior também foi encontrado para o subteste de associação visual ($M=26,55$, $DP=5,62$) quando comparado à associação auditiva ($M=23,55$, $DP=5,0$), sendo encontrada diferença estatisticamente significativa ($t(19)=-2,69$, $p<,05$). Na comparação entre o subteste de memória sequencial visual ($28,25$, $DP=6,67$) e o subteste de memória seuquencial auditiva ($M=28,50$, $DP=5,59$) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($t(19)=,222$, $p>0,5$), assim como também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($t(19)=-,116$, $p>,05$) na comparação entre o subteste de clusura visual ($M=27,80$, $DP=5,85$) e clusura auditiva ($M=27,50$, $DP=8,84$,) (Figura 1).

Figura 1 – Desempenho do grupo SWB no teste ITPA.



Legenda: RA – Recepção auditiva; RV – Recepção Visual; AA – Associação Auditiva; AV – Associação Visual; MSA – Memória Sequencial Auditiva; MSV – Memória Sequencial Visual; CA – Closures Auditiva; CV – Closures Visual.

Comparação do desempenho do grupo IC e IM nos subtestes auditivos e visuais do ITPA.

A análise estatística comparativa entre as modalidades auditivas e visuais para os subtestes do ITPA nos grupos controles IC e IM mostrou que o grupo IC apresentou diferença estatisticamente significativa apenas para o subteste de memória sequencial, com escore escalar superior para o item de memória sequencial visual ($M=37,32$, $DP=1,53$) em relação ao item de memória sequencial auditiva ($M=36,31$, $DP=1,72$; $t(18)=-2,35$, $p<,05$). O grupo IM apresentou diferenças estatisticamente significativas para os subtestes de associação, memória sequencial e closures, com escores escalares superiores para a modalidade visual, como pode ser visualizado na Tabela 3.

Tabela 3 – Desempenho dos grupos com desenvolvimento típico nos subtestes do ITPA.

	IC (N=20)	t(18)	IM (N=20)	
	M (DP)		M (DP)	
Recepção Auditiva	37,58 (1,58)	-1,97	38,00 (1,41)	-1,19
Recepção Visual	38,58 (2,29)		38,40 (1,60)	
Associação Auditiva	36,68 (1,46)	1,25	36,65 (1,53)	-5,45***
Associação Visual	37,43 (2,95)		38,10 (1,21)	
Memória Sequencial Auditiva	36,31 (1,72)	-2,35*	36,80 (1,53)	-3,04**
Memória Sequencial Visual	37,32 (1,53)		37,50 (,09)	
Closura Auditiva	38,26 (1,91)	-1,55	37,30 (,98)	-2,20*
Closura Visual	38,11 (1,91)		38,15 (1,05)	

*p<,05; ** * p<,01; ***p<,001

Comparação do desempenho do grupo SWB, IC e IM no ITPA.

A análise comparativa entre os três grupos (SWB, IC, IM), representada na tabela 4, mostrou que os escores escalares obtidos foram estatisticamente diferentes e significantes para todos os subtestes do ITPA. A análise Post hoc mostrou que os grupos IC e IM apresentaram escores escalares significativamente superiores em relação ao grupo com a SWB.

Tabela 4 – Desempenho do grupo com SWB e dos grupos com desenvolvimento típico nos subtestes do ITPA.

	SWB (N=20)	IC (N=20)	IM (N=20)	
		M (DP)	M (DP)	
Recepção Auditiva	25,10 (8,35)	37,58 (1,58)	38,00 (1,41)	34,55***
Recepção Visual	32,70 (7,26)	38,58 (2,29)	38,40 (1,60)	
Associação Auditiva	23,55 (5,00)	36,68 (1,46)	36,65 (1,53)	108,56***
Associação Visual	26,55 (5,620)	37,43 (2,95)	38,10 (1,21)	
Memória Sequencial Auditiva	28,50 (5,59)	36,31 (1,72)	36,80 (1,53)	-42,73***
Memória Sequencial Visual	28,25 (6,67)	37,32 (1,53)	37,50 (,09)	
Closura Auditiva	27,50 (8,84)	38,26 (1,91)	37,30 (,98)	89,39***
Closura Visual	27,80 (5,85)	38,11 (1,91)	38,15 (1,05)	

***p<,001

Para verificar possível associação entre o QIT e os subtestes do ITPA foi realizada análise de correlação entre os os três grupos, de modo que os mesmos foram comparados quanto ao QIT e quanto aos subtestes do ITPA. Os resultados desta análise mostraram

correlações positivas e estatisticamente significantes entre o desempenho intelectual (QIT) e os subtestes do ITPA para os grupos IC e IM. Tal correlação não foi encontrada para o grupo SWB (Tabela 5)

Tabela 5 – Correlação entre o quociente intelectual e o desempenho nos subtestes do ITPA dos grupos SWB, IC e IM.

Grupos/QIT	RA	RV	AA	AV	MSA	MSV	CA	CV
SWB	-,04	,12	-,05	,17	,03	-,31	-,18	,40
IC	,15	-,03	,37	,20	,46*	,03	,51*	,05
IM	,33	,24	-,09	,28	,08	,48*	-,25	,74**

* $p < .05$; ** $p < .01$

Discussão

Os resultados apresentados neste estudo mostraram que os indivíduos com a SWB apresentaram escores escalares superiores para habilidades visuais do ITPA, sugerindo favorecimento no processamento da informação visual a partir do desempenho nesse teste. Destaca-se que desempenho semelhante também foi encontrado para os grupos com desenvolvimento típico (IC e IM), uma vez que apresentaram escores escalares também, superiores, para a habilidade visual no subteste de memória sequencial, e no subteste de associação e clusura (IM).

Os achados encontrados neste estudo foram discordantes da literatura uma vez que não encontramos superioridade para habilidades auditivas e verbais em relação às visuais, como tem sido proposto por vários estudos que se detiveram à investigação das habilidades cognitivas e de linguagem na SWB (Bellugi et al., 2000, Bellugi et al., 1994, Jarrold et al., 2001). Neste sentido, achados recentes, tem contribuído para questionamentos quanto à superioridade para habilidades verbais nessa síndrome, sugerindo que tanto as habilidades verbais quanto as não-verbais encontram-se igualmente prejudicadas (Cherniske et al., 2004, Greer et al., 1997, Porter e Coltheart, 2005), conforme apresentamos neste estudo, uma vez que tanto os escores auditivos quanto os visuais, apresentados pelo grupo com a SWB foram significativamente inferiores aos apresentados pelos grupos com desenvolvimento típico.

Nesta mesma linha de análise, vale destacar o estudo de Mervis *et al.*, (2000), sobre o perfil *Williams Syndrome Cognitive Profile* (WSCP), no qual os autores mostraram que os indivíduos com a SWB apresentaram dificuldades significativas para tarefas verbais incluindo dificuldades no vocabulário receptivo e expressivo, na memória fonológica de curta duração e também no julgamento de analogias verbais. Tais achados foram também apresentados no estudo de Porter e Coltheart (2005), confirmando a presença de prejuízos verbais também apontados no estudo de Mervis *et al.*, (2000). Neste estudo os autores encontraram também dificuldades nas tarefas visoconstrutivas de construção de blocos, tipicamente descritas no fenótipo cognitivo da SWB. Deste modo, pode-se dizer que os nossos achados corroboraram os estudos de Mervis *et al.*, (2000) e Porter e Coltheart (2005), uma vez que identificamos desempenho mais prejudicado para as tarefas auditivas quando comparadas às visuais, envolvendo os subtestes de recepção, associação, memória e clusura.

Ressalta-se que a interpretação dos dados apresentados neste estudo, quanto ao desempenho dos indivíduos com a SWB nas tarefas auditivas deve ser analisada com cautela, uma vez que, embora, o teste proponha analisar processos distintos (recepção e memória) não é possível isolar completamente a habilidade que está sendo avaliada. De modo que, a habilidade para compreender estímulos auditivos e visuais também requerem que sejam realizadas associações conceituais e a participação de memória de curta duração, sendo essas prejudicadas na SWB (Brock *et al.*, 2006, Porter and Coltheart, 2005, Sampaio *et al.*, 2008). Desta forma, isso poderia justificar o fato de não terem sido encontradas diferenças entre a modalidade auditiva e visual do subteste de memória sequencial, já que esta tarefa requeria a reprodução imediata dos estímulos (memória de curta duração).

Neste estudo encontramos prejuízos na integração tanto de informações auditivas quanto visuais, conforme apresentado no desempenho dos subtestes de clusura. Neste sentido, é interessante notar que os achados apresentados sobre o processamento visual dos indivíduos com a SWB, apontam para resultados discordantes, uma vez que estudos mostraram dificuldades especificamente na integração dos estímulos visuais por apresentarem um processamento que se atém ao detalhe do estímulo, sem que este seja integrado (Bellugi *et al.*, 2000, Bellugi *et al.*, 1999, Wang *et al.*, 1995). Entretanto, outros estudos mostraram que tanto a integração quanto a análise específica à detalhes do estímulo visual estão prejudicadas na SWB (Farran, 2005, Farran *et al.*, 2001, Pani *et al.*, 1999). Essa dificuldade integrativa sugere ocorrer, preferencialmente, mediante tarefas que requerem rotação e julgamento espacial, mas que estão prejudicadas em ambas as fases (Farran and Jarrold, 2005, Hoffman *et al.*, 2003).

Os resultados foram ainda mais interessantes ao observar o desempenho do grupo com desenvolvimento típico, uma vez que o grupo IM apresentou escores superiores para as habilidades visuais do ITPA nos subtestes de associação, memória sequencial e clausura.

Os resultados apresentados nesse estudo foram discordantes do único estudo encontrado na literatura, sobre o desempenho de indivíduos com a SWB, usando metodologia semelhante (Crisco et al., 1988). Algumas especulações poderiam ser feitas a este respeito, tais como: a) primeiramente, que o grupo de indivíduos com a SWB investigado por (Crisco et al., 1988) não tinha confirmação do diagnóstico citogenético da síndrome; b) a comparação feita pelos autores foi entre um grupo com a SWB e um grupo de indivíduos com distúrbio de aprendizagem, enquanto que o nosso estudo comparou o desempenho dos indivíduos com a SWB a controles com desenvolvimento típico.

Vale ressaltar que neste estudo cuidamos para que fossem avaliados somente indivíduos com a SWB, que apresentavam acuidade auditiva dentro dos padrões de normalidade, uma vez que as perdas auditivas constituem parte do fenótipo da SWB (Johnson et al., 2001), principalmente, nas frequências mais altas (Gothelf et al., 2006) e em adultos (Marler et al., 2005).

De modo geral os resultados desta pesquisa contribuíram para mostrar que tanto as habilidades auditivas quanto as visuais estão prejudicadas na SWB. Entretanto, ao comparar as habilidades auditivas com as visuais, identificamos favorecimento da via visual sobre a auditiva. Esses achados trazem, também, considerações importantes sobre o aspecto da intervenção, contestando a idéia de que as estratégias de intervenção nesta síndrome devem priorizar estímulos auditivos (Semel e Rosner, 2003). Sugere-se a partir desses dados que tanto o canal de informação auditivo quanto visual seja contemplado na intervenção.

É importante destacar que este estudo apresentou uma casuística representativa em relação a média dos estudos sobre o tema, e apontou que o canal informação visual favoreceu o desempenho dos indivíduos com a SWB nas tarefas investigadas, entretanto trata-se de um estudo transversal com o ITPA, sugerindo que estudos futuros, longitudinais possam colaborar para a sistematização desses achados.

Agradecimentos

Esta pesquisa recebeu auxílio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/CAPES (Processo: 1551/08-6) e Prope-UNESP-Santander e PIC/IC/83290/2007 Fundação para a Ciência e Tecnologia.

Referências

Bellugi U., Lichtenberger L., Jones W., Lai Z. & St George M. (2000) I. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 Suppl 1, 7-29.

Bellugi U., Lichtenberger L., Mills D., Galaburda A. & Korenberg J. R. (1999) Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends in Neuroscience*, 22, 197-207.

Bellugi U., Wang P. P. & Jernigan T. J. (1994) Williams Syndrome: An Unusual Neuropsychological Profile. In: *Atypical Cognitive Deficits in Developmental Disorders: Implications for Brain Function*. (Ed. (Eds. S. B. J. Grafman). Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

Bogossian M. A. & Santos M. J. (1977) *Adaptação brasileira - teste Ilinóis de habilidades psicolingüísticas*, Tamasa, Florianópolis.

Brock J., Brown G. D. & Boucher J. (2006) Free recall in Williams syndrome: is there a dissociation between short- and long-term memory? *Cortex*, 42, 366-375.

Cherniske E. M., Carpenter T. O., Klaiman C., Young E., Bregman J., Insigna K., Schultz R. T. & Pober B. R. (2004) Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics A*, 131, 255-264.

Crisco J. J., Dobbs J. M. & Mulhern R. K. (1988) Cognitive processing of children with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30, 650-656.

Davis H. & Silverman S. R. (1970) Auditory Test Hearing Aids. In: *Hearing and Deafness*. (Ed. (Eds. H. Davis & S. R. Silverman). Holt: Rinehart and Winston.

Farran E. K. (2005) Perceptual grouping ability in Williams syndrome: evidence for deviant patterns of performance. *Neuropsychologia*, 43, 815-822.

Farran E. K. & Jarrold C. (2005) Evidence for unusual spatial location coding in Williams syndrome: an explanation for the local bias in visuo-spatial construction tasks? *Brain and Cognition*, 59, 159-172.

Farran E. K., Jarrold C. & Gathercole S. E. (2001) Block design performance in the Williams syndrome phenotype: a problem with mental imagery? *Journal of Child and Psychology and Psychiatry*, 42, 719-728.

Gothelf D., Farber N., Raveh E., Apter A. & Attias J. (2006) Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology*, 66, 390-395.

Greer M. K., Brown F. R., 3rd, Pai G. S., Choudry S. H. & Klein A. J. (1997) Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics*, 74, 521-525.

Hoffman J. E., Landau B. & Pagani B. (2003) Spatial breakdown in spatial construction: evidence from eye fixations in children with Williams syndrome. *Cognitive Psychology*, 46, 260-301.

Howlin P., Davies M. & Udwin O. (1998) Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. *Journal of Child and Psychological Psychiatry*, 39, 183-189.

Jarrold C., Baddeley A. D., Hewes A. K. & Phillips C. (2001) A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex*, 37, 423-431.

Johnson L. B., Comeau M. & Clarke K. D. (2001) Hyperacusis in Williams syndrome. *Journal of Otolaryngology*, 30, 90-92.

Karmiloff-Smith A., Brown J. H., Grice S. & Paterson S. (2003) Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23, 227-242.

Kirk S. A. & McCarthy J. J. (1961) The Illinois test of psycholinguistic abilities - an approach to differential diagnosis. *American Journal of Mental Deficiency*, 66, 399-412.

Kirk S. A., McCarthy J. J. & Kirk W. (2005) *Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas*, TEA Ediciones, Madrid.

Korenberg J. R., Chen X. N., Hirota H., Lai Z., Bellugi U., Burian D., Roe B. & Matsuoka R. (2000) VI. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 Suppl 1, 89-107.

Marler J. A., Elfenbein J. L., Ryals B. M., Urban Z. & Netzloff M. L. (2005) Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome. *American Journal Medical Genetics A*, 138, 318-327.

Mervis C. B., Robinson B. F., Bertrand J., Morris C. A., Klein-Tasman B. P. & Armstrong S. C. (2000) The Williams syndrome cognitive profile. *Brain and Cognition*, 44, 604-628.

Pani J. R., Mervis C. B. & Robinson B. F. (1999) Global spatial organization by individuals with Williams syndrome. *Psychological Science*, 10, 453-458.

Porter M. A. & Coltheart M. (2005) Cognitive heterogeneity in Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 27, 275-306.

Sampaio A., Sousa N., Fernandez M., Henriques M. & Goncalves O. F. (2008) Memory abilities in Williams syndrome: dissociation or developmental delay hypothesis? *Brain and Cognition*, 66, 290-297.

Semel E. & Rosner S. R. (2003) *Understanding Williams Syndrome: Behavioural Patterns and Interventions*, Lawrence Erlbaum Associates Mahwah, NJ

Stojanovik V., Perkins M. & Howard S. (2006) Linguistic heterogeneity in Williams syndrome. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 20, 547-552.

Terman L. M. (1916) *The Measurement of Intelligence: An Explanation of and a Complete Guide for the use of the Stanford Revision and Extension of the Binet-Simon Intelligence Scale.*, Houghton Mifflin Co., Boston.

Wang P. P., Doherty S., Rourke S. B. & Bellugi U. (1995) Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome. *Brain and Cognition*, 29, 54-65.

CONCLUSÕES GERAIS

As principais características do fenótipo comportamental e de linguagem dos indivíduos com a SWB deste estudo foram:

- Problemas de atenção e de contato social (identificados pelos pais) e dificuldades intelectuais e de linguagem;
- Perfis fenotípicos distintos: 1) comportamento falante, repetitivo (ecolalia ou uso de clichês), comunicativamente envolvente com o uso de recursos prosódicos e 2) retraído, pouco falante e comunicativamente menos envolvente por não utilizarem recursos prosódicos;
- Disfluências do tipo hesitação, repetição e pausa foram freqüentes na amostra de narrativa dos grupos com a SWB do Brasil e de Portugal em relação aos seus respectivos controles, sugerindo que tais disfluências foram decorrentes de prejuízos na elaboração e organização da narrativa;
- Disfluências da fala, sugestivas de natureza lingüística, constituíram parte do fenótipo de linguagem dos indivíduos com a SWB deste estudo com perfil de fluência semelhante entre indivíduos com a SWB falantes de mesma língua, porém, culturalmente distintos (Brasil e Portugal). Sugere-se que o conceito de “fala fluente”, como parte do fenótipo na SWB deve ser discutido e melhor investigado pela comunidade científica com estudos multiculturais;
- Não houve favorecimento da via auditiva para os indivíduos com a SWB deste estudo, nas tarefas avaliadas com o Teste Illinois de Habilidades psicolingüísticas (ITPA).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHENBACH, T.M. **Manual for the child behavior checklist/ 4-18 and profile.** Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.

ACOSTA, V.M.; MORENO, A.; RAMOS, V.; QUINTANA, A.; ESPINO, O. Avaliação da linguagem: teoria e prática do processo de avaliação do comportamento lingüístico infantil. São Paulo: Ed. Santos, 2003. 214p.

ALVES, D.; SOUZA, L.A.P. Performance de moradores da grande São Paulo na descrição da prancha do roubo de biscoitos, **Revista CEFAC**, v.7, n.1, 13-20, jan-mar. 2005

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Health Care Supervision for Children with Williams syndrome. **Pediatrics**, v.107, p.1192-204, 2001.

ANDRADE, C.R.F. Fluência. In: ANDRADE, C.R.F.; BEFI-LOPES, D. M.; FERNANDES, F.D.M.; WERTZNER, H. **ABFW**: teste de linguagem infantil nas áreas de fonologia, vocabulário, fluência e pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2000. p.61-76.

ANDRADE, C.R.F. Fluência. In: ANDRADE, C.R.F.; BEFI-LOPES, D. M.; FERNANDES, F.D.M.; WERTZNER, H. **ABFW**: teste de linguagem infantil nas áreas de fonologia, vocabulário, fluência e pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2004. p.51-81.

ARTIGAS-PALLARÉS, J. Fenotipos conductuales. **Rev. Neurol.**, v.34, Supl 1, p. 38-48, Feb. 2002.

ATKINSON, J.; ANKER, S.; BRADDICK, O.; NOKES, L.; BRADDICK, F. A specific deficit of dorsal stream function in Williams' syndrome. **Neuroreport.**, v.27, n.8, p.1919-1922, 1997.

ATKINSON, J.; ANKER, S.; BRADDICK, O.; NOKES, L.; BRADDICK, F. Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. **Dev. Med. Child.**

Neurol., v.43, n.5, p.330–337, 2001.

ATKINSON, J.; BRADDICK, O.; ROSE, F.E.; SEARCY, Y.M.; WATTAM-BELL, J.; BELLUGI, U. Dorsal-stream motion processing deficits persist into adulthood in Williams syndrome. **Neuropsychol.**, v.44, n.5, p.828-833, 2006.

ATKINSON, J.; BRADDICK, O.; ANKER, S.; CURRAN, W.; ANDREW, R.; WATTAN-BELL, J.; BRADDICK, F. Neurobiological models of visuospatial cognition in children with Williams syndrome: measures of dorsal-stream and frontal function. **Dev. Neuropsychol.**, v.23, n.(1–2), p.139–172, 2003.

BAWDEN, H.N.; MacDONALD, G.W.; SHEA, S. Treatment of children with Williams syndrome with methylphenidate. **J. Child. Neurol.**, v.12, n.4, p.248-252, 1997.

BAYARSAIHAN, D.; BITCHEVAIA, N.; ENKHMANDAKH, B.; TUSSIE-LUNA, M.I.; LECKMAN, J.F.; ROY, A.; RUDDLE, F. Expression of BEN, a member of TFII-I family of transcription factors, during mouse pre- and postimplantation development. **Gene Expr Patterns.**, v.3, n.5, p.579–589, 2003.

BAYÉS, M.; MAGANO, L.F.; RIVERA, N.; FLORES, R.; PÉREZ JURADO, L.A. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. **Am. J. Hum. Genet.**, v.73, n.1, p.131-151, 2003.

BELLUGI, U.; BIHRLE, A.; JERNIGAN, T.; TRAUNER, D.; DOHERTY, S. Neuropsychological, neurological and neuroanatomical profile of Williams syndrome. **Am. J. Gen. Suppl.**, v.6, p.115-125, 1990.

BELLUGI, U.; ADOLPHS, R.; CASSADY, C.; CHILES, M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. **Neuroreport**, v.10, n.8, p.1653-1657, 1999.

BELLUGI, U.; LICHTENBERGER, L.; JONES W.; LAI, Z.S.T.; GEORGE, M.I. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. **J Cogn Neurosci.**, v.12, Suppl 1, p. 7-29, 2000.

BELLUGI, U.; ST.GEORGE, M. Journey of cognition to brain to gene: perspectives from Williams Syndrome. Cambridge: MIT Press; 2001.

BELLUGI, U.; WANG, P.P.; JERNINGAN, T.L. William's syndrome: an unusual neuropsychological profile. In: BROMAN, S.H.; GRAFMAN, J. Atypical cognitive deficits in developmental disorders: implication for brain function. Hisdale: Erlbaum, p.23-56, 1994.

BINETTI, G.; MAGNI, E.; PADOVANI, A.; CAPPA, S. F.; BIANCHETTI, A.; TRABUCCHO, M. Executive dysfunction in early Alzheimer's Disease. **J. Neurol. Neurosur. Psychiatr.**, v.60, p. 91-93, 1996.

BOGOSSIAN, M.A.D.S. Teste Illinois de habilidades psicolinguísticas: análise crítica do modelo mediacional e de diversos aspectos da validade do instrumento (tese). Rio de Janeiro: Instituto Superior de estudos e Pesquisas Psicossociais, Rio de Janeiro, 1984.

BOGOSSIAN, M.A.D.S.; SANTOS, M.J. Manual do examinador: teste de habilidades psicolinguísticas. Rio de Janeiro: EMPSI, 1977. 64p.

BORDIN, I.A.S.; MARI, J.J.; CAEIRO, M.F. Validação da versão brasileira do "Child Behavior Checklist" (CBCL). Inventário de Comportamentos da Infância e de Adolescência: Dados preliminares. **Rev. ABP-APAL**, v.17, n.2, p.55-66, 1995.

BORDIN, I.A.S.; PAULA, C.S.; DUARTE, C.S. **Child Behavior Checklist: versão brasileira**, Achenbach, University of Vermont, 2001.

BORG, I.; DELHANTY, J.D.A.; BARAITSER, M. Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. **J. Med. Genet.**, v.32, n.9, p.692-696, 1995.

BOTTA, A.; NOVELLI, G.; MARI, A.; NOVELLI, A.; SABADI, M.; KOREMBER, J.; OSBORNE, L.R.; DIGILIO, M.C.; GIANOTTI, A.; DALLAPICOLA, B. Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients wich does not include the STX1A and FZD3 genes. **J. Med. Genet.**, v.36, n.6, p.478-480, 1999.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**: resolução 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996.

BROCK, J.; JARROLD, C.; FARRAN, E.K.; LAWS, G.; RIBY, D.M. Do children with Williams syndrome really have good vocabulary knowledge? Methods for comparing cognitive and linguistic abilities in developmental disorders. **Clin. Linguist. Phon.**, v.21, n.9, p.673-688, 2007.

CAIRO, S.; MERLA, G.; URBINATI, F.; BALLABIO, A.; REYMOND, A. WBSR14, a gene mapping to the Williams-Beuren syndrome deleted region, is a new member of the Mix transcription factor network. **Hum. Mol. Genet.**, v.10, p.617-627, 2001.

CAPIRCI, O.; SABBADINI, L.; VOLTERRA, V. Language development in Williams syndrome: A case study. **Cogn. Neuropsychol.**, v.13, n.7, p.1017-1039, 1996.

CAPOVILLA, F.C., CAPOVILLA, A.G.S. **Desenvolvimento lingüístico na criança dos dois aos seis anos**: tradução e standartização do *Peabody Picture Vocabulary Test* de Dunn & Dunn, e da Language Development Survey de Rescorla. In: *Ciência cognitiva: teoria, pesquisa e aplicação.*, v.1, n.1, p.353, 1997.

CAPOVILLA, F.C., NUNES, L.R.O.P., NOGUEIRA, D., NUNES, D., ARAÚJO, I., BERNAT, A.B., CAPOVILLA, A.G.S. **Desenvolvimento do vocabulário receptivo-auditivo da pré-escola à oitava série**: normatização fluminense baseada em aplicação coletiva da tradução brasileira do *Peabody Picture Vocabulary Test*. In: *Ciência cognitiva: teoria, pesquisa e aplicação.*, v.1, n.1, p.381, 1997.

CARRASCO, X.; CASTILLO, S.; AVARENA, T.; ROTHHAMMER, P.; ABOITIZ, F. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. **Pediatr. Neurol.**, v.32, n.3, p.166-172, 2005.

CATTERALL, C.; HOWARD, S.; STOJANOVIC, V.; SZCZERBINSKI, M.; WELLS B.

Investigating prosodic ability in Williams syndrome. **Clin. Linguist. Phon.**, v.20, n.7-8, p.531-538, 2006.

CHERNISKE, E.M.; CARPENTER, T.O.; KLAIMAN, C.; YOUNG, E.; BREGMAN, J.; INSOGNA, K.; SCHULTZ, R.T.; POBER, B.R. Performing your original search, Cherniske williams syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, v.15, n.131, p.:255-264, 2004.

CLAHSEN, H.; ALMAZAN, M. Syntax and morphology in Williams syndrome. **Cognition.** v.68, n.3, p.167-198, 1998.

CRISCO, J. J.; DOBBS, J. M.; MULHERN, R. K. Cognitive processing of children with Williams syndrome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.30, p.650-656, 1988.

CRACKOWER, M. A.; KOLAS, N.K.; NOGUCHI, J.; SARAIO, R.; KIKUCHI, K.; KANEKO, H.; KOBAYASHI, E.,; KAWAI, Y.; KOZIERADZKI, I.; LANDERS, R. et al. Essential role of Fkbp6 in male fertility and homologous chromosome pairing in meiosis. *Science* 300,1291–1295. Apud: WESTERVELD, G.H.; REPPING, S.; LOMBARDI, M.P.; VAN DER VEEN F. Mutations in the chromosome pairing gene FKBP6 are not a common cause of non-obstructive azoospermia. **Mol. Hum. Reprod.**, v.11, n.9, p.:673-675, 2005.

CROISILE, B.; SKA, B.; BRABANT, M.J.; DUCHENE, A.; LEPAGE, Y.; AIMARD, G.; TRILLET, M. Comparative study of oral and written picture description in patients with Alzheimer's disease. **Brain. Language.**, v.53, p.1-19, 1996.

CURRAN, M.E.; ATKINSON, D.L.; EWART, A.K.; MORRIS, C.A.; LEPPERT, M.F.; KEATING, M.T. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. **Cell**, v.73, n.1, p.159-168, 1993.

CUS, R.; MAURUS, D.; KUHL, M. Cloning and developmental expression of WSTF during *Xenopus laevis* embryogenesis. **Gen. Expr. Patter.**, v.6, p.360-346, 2006. Apud: SCHUBERT, C. The genomic basis of the Williams – Beuren syndrome. **Cell Rev. Mol. Life Sci.**, v.66, p. 1178 – 1197, 2008.

CUSCÓ, I.; COROMINAS, R.; BAYÉS, M.; FLORES, R.; RIVERA-BRUGUÉS, N.; CAMPUZANO, V.; PÉREZ-JURADO, L.A. Copy number variation at the 7q11.23 segmental duplications is a susceptibility factor for the Williams-Beuren syndrome deletion. **Genome Res.**, v.18, n.5, p.683-694, 2008.

DAI, L.; BELLUGI, U.; CHEN, X.N.; PULST-KORENBERG, A.M.; JÄRVINEN-PASLEY, A.; TIROSH-WAGNER, T.; EIS, P.S.; GRAHAM, J.; MILLS, D.; SEARCY, Y.; KORENBERG, J.R. Is it Williams syndrome? GTF2IRD1 implicated in visual-spatial construction and GTF2I in sociability revealed by high resolution arrays. **Am. J. Med. Genet. A.**, v.149A, n.3, p.302-314, 2009.

DAL-FARRA, R. A.; PRATES, E. J. A psicologia face aos novos progressos da genética humana. **Psicol. Ciênc. Prof.**, v.24, n.1, p.94-107, 2004.

DAVIES, M.; UDWIN, O.; HOWLIN, P. Adults with Williams syndrome: preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. **Br. J. Psychiatry.**, v.172, p. 273-276, 1998.

DAVIS, H.; SILVERMAN, S.R. Auditory Test Hearing Aids. In: *Hearing and Deafness*. (Eds. H. Davis & S. R. Silverman). Holt: Rinehart and Winston, 1970.

DAVIES, M.; UDWIN, O.; HOWLIN, P. Adults with Williams syndrome: preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. **Br. J. Psychiatry.**, v.172, p. 273-276, 1998.

DEPIENNE, C.; HERON, D.; BETANCUR, C.; BENYAHIA, B.; TROUILLARD, O.; BOUTEILLER, D.; VERLOES, A.; LEGUERN, E.; LEBOYER, M.; BRICE A. Autism, language delay and mental retardation in a patient with 7q11 duplication. **J. Med. Genet.** v.7, p.452-458, 2007.

DEL CAMPO, M.; ANTONELL, A.; MAGNO, L.F.; MUNOZ, F.J.; FLORES, R.; BAYES, M.; PEREZ-JURADO, L.A. Hemizygoty at *NFC1* gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. **Am.J.Hum.Genet.**, v.78, n.4, p.533-542, 2006.

DE RENZI, E.; VIGNOLO, L.A. The Token Test: a sensitive test to detect receptive

disturbces in Aphasics. **J. Neurol.**, v.85, p.665-678, 1962.

DILTS, C.V.; MORRIS, C.S.; LEONARD, C.O. Hypotesis for developmental of behavioral phenotype in Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.6, p. 126-131, 1990.

DONNAI, D.; KARMILOFF-SMITH, A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. **Am J Med Genet.**, v.97, p.164–171, 2000.

DOYLEY, T.F.; BELLUGI, U.; KORENBERG, J.R.; GRAHAN, J. “Everybody in the world is my friend” hypersociability in young children with Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet. Part A.**, v.30,124A, n.3, p.263-273, 2004.

DSM-IV. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. 830p.

DUBA, H.C.; DOLL, A.; NEYER, M.; ERDEL, M.; MANN, C.; HAMMERER, I.; UTERMANN, G.; GRZESCHIK, K.H. The elastin gene is disrupted in a family with a balanced translocation t(7;16)(q11.23;q13) associated with a variable expression of the Williams-Beuren syndrome. **Eur. J. Hum. Genet.**, v.10, n.6, p.351-61, 2002.

DUNN, L.M.; PADILLA, E.R.; LUGO, D.E.; DUNN, L.M **Test de vocabulario en imágenes Peabody**: adaptación hispanoamericana. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1986.

DYKENS, E. M. Direct effects of genetic mental retardation syndromes: maladaptative behavior and psychopathology. **Int. Rev. Res. Ment. Retard.**, v.22, p.1-26, 1999.

DYKENS, E. M. Measuring behavior phenotypes: provocations from the “new genetics”. **Am. J. Ment. Retard.**, v.99, n.5, p.522-532, 1995.

DYKENS, E.M. Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome. **Dev Neuropsychol.**, v.23, p.291–316, 2003.

DYKENS, E.M.; HODAPP, R.M. Three Steps Toward Improving the Measurement of Behavior in Behavioral Phenotype Research. **Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. North. Am.**, v.16, n.3, p.616-630, 2007.

EINFELD, S.L.; TONGE, B.J.; REES, V.W. Longitudinal course of behavioral and emotional problems in Williams syndrome. **Am. J. Ment. Retard.**, v.106, n.1, p.73-81, 2001.

EINFELD, S.L.; TONGE, B.J.; REES, V.W. Behavioral and emotional disturbance in individuals with Williams syndrome. **Am. J. Ment. Retard.**, v.102, n.1, P:45-53, 1997.

ELISON, S.; STINTON, C.; HOWLIN, P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: Findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. **Res. Dev. Disab.**, v.31, n.2, p.587-599, 2010.

EWART, A.K.; MORRIS, C. A.; ATKINSON, D.; JIN, W.; STERNES, K.; SPALLONE, P.; STOCK, A.D.; LEPPERT, M.; KEATING, M. T. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder Williams syndrome. **Nature Genet.**, v. 5, p. 11-16, 1993.

FARRAN, E.K.; JARROLD, C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. **Dev. Neuropsychol.**, v.23, n.1/2, p.73-200, 2003.

FARRAN. E.K.; JARROLD, C. Evidence for unusual spatial location coding in Williams syndrome: an explanation for the local bias in visuo-spatial construction tasks. **Brain. Cogn.**; v.59, n.2, p.159-172, 2005.

FERRERO, G.B.; HOWALD, C.; MICALÉ, L.; BIAMINO, E.; AUGELLO, B.; FUSCO, C.; TURTURO, M.G.; FORZANO, S.; REYMOND, A.; MERLA, G. An atypical 7q11.23 deletion in a normal IQ Williams-Beuren syndrome patient. **Eur. J. Hum. Gent.**, v.18, n.1, p.33-38, 2009.

FIDLER, D.J.; PHILOFSKY, A.; HEPBURN, S.L. Language phenotype and intervention

planning: bridging research and practice. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, New York, v.13, p.47-57, 2007.

FLINT. J.; YULE, W. Behavioural phenotypes. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. **Child and adolescent psychiatry: modern approaches**. 3ed edition. London: Blackwell Scientific. 1994, p 666–687.

FRAGISKAKIS, J.M.; EWART, A.K.; MORRIS CA.; MERVIS C.B.; BERTRAND J.; ROBSON, B.F. Et al. LIM-Kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial construct cognition. **Cell**, v. 86, p. 1-20, 1996.

GALABURDA, A.M.; HOLINGER, D.P; BELLUGI, U.; SHERMAN, G.F. Williams syndrome: neuronal size and neuronal-packing density in primary visual cortex. **Arch. Neurol.**, v.59, n.9., p.1461-1467, Sep. 2002.

GARAYZÁBAL, E.H.; PRIETO, M.F.; SAMPAIO, A.; GONÇALVES, O. [Cross-linguistic assessment of verbal production from a narrative task in Williams Syndrome] **Psicothema**; v.19, n.3, p.428-434, Aug. 2007.

GIACHETI, C.M. **Achados fonoaudiológicos em indivíduos com a síndrome do Cromossomo X frágil**. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1992.

GIACHETI, C.M; MEDINA, F.F.D.; ROSSI, N.F. Análise comparativa do perfil da fluência da fala de indivíduos com síndrome de Down e com a síndrome de Williams-Beuren. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE FONOAUDIOLOGIA E I CONGRESSO IBERO-AMERICANO DE FOANOAUDIOLOGIA. 2009, Salvador, Ba. Anais eletrônico ... Disponível em: <<http://www.sbfa.org.br/portal/anais2009/resumos/R1531-1.pdf>>. Acesso em 01 de Janeiro de 2010.

GONÇALVES, O.F.; PÉREZ, A.; HENRIQUES, M.; PRIETO, M.; LIMA, M.R. SIEBERT, M.F.; SOUSA, N. Funcionamento cognitivo e produção narrativa no síndrome de Williams: congruência ou dissociação neurocognitiva? **Int. J. Clin. Health. Psychol.**, v.4, n.3, p.623-

638, 2004.

GOSCH, A.; STADING, G.; PANKAU, R. Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.52, n.3, p.291-296, 1994.

GOSCH, A.; PANKAU, R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.61, n.1, p.26-29, 1996.

GRAHAM JUNIOR, J.M.; ROSNER, B.; DYKENS, E.; VISOOTSAK, J. Behavioral features of CHARGE syndrome (Hall-Hittner syndrome) comparison with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, and Williams syndrome. **Am J Med Genet A.**, v.15, 133A, n.3, p240-247, 2005.

GRANT, J.; VALIAN, V.; KARMILOFF-SMITH, A. A study of relative clauses in Williams syndrome. **J. Child. Lang.**, v.29, n.2, p.403-416, 2002.

GREENBERG, F.; LEWIS, R.A. The Williams syndrome. Spectrum and significance of ocular features. **Ophthalmology.**, v.12, p.1608-1612, 1988.

GREER, MK.; BROWN, F.R.; PAI, G.S.; CHOUDRY, S.H.; KLEIN, A.J. Cognitive, adaptative, and behavioral characteristics of Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.5, n.1, p.103-104, 1997.

HAAS, B.W.; MILLS, D.; YAM, A.; HOEFT, F.; BELLUGI, U.; REISS, A. Genetic influences on sociability:heightened amygdale reactivity and event-related responses to positive social stimuli in Williams syndrome. **J. Neurosci.**, v.28, n.4, p.1132-1139, 2009.

HARRIS, N.G.; BELLUGI, U.; BATES, E.; JONES, W.; ROSSEN, M. Contrasting profiles of language, development in children with Williams and Down syndromes. **Dev. Neuropsychol.**, v.13, p.345-370, 1997.

HELLER, R.; RAUCH, A.; LÜTTGEN, LSCHRÖDER, B.; WINTERPACHT, A. Partial deletion of the critical 1.5 interval in Williams-Beuren syndrome. **J. Med. Genet.**, v.40, n.8, p. 1-5, 2003.

HIROTA, H.; MATSUOKA, R., CHEN, X.N; SALANDANAN, L.S.; LINCOLN, A.; ROSE, F.E.; SUNAHARA, M.; OSAWA, M.; BELLUGI, U.; KORENBERG, J.R. Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on chromosome 7q11.23. **Genet. Med.**, v.5, n.4, p.311-21, 2003.

HODAPP, R.M.; DYKENS, E.M. Mental retardation's two cultures of behavioral research. **Am. J. Ment. Retard.**, v.98, n.6, p.675-687, 1994.

HODAPP, R.M. Direct and indirect behavioral effects of different genetic disorders of mental retardation. **Am. J. Ment. Retard.**, v.102, p.67-79, 1997.

HODAPP, R.M.; DYKENS, E.M. Measuring behavior in genetic disorders of mental retardation. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v.11, n.4, p.340-346. 2005.

HOFFMAN, J.E.; LANDAU, B.; PAGANI, B. Spatial breakdown in spatial construction: Evidence from eye fixation in children with Williams syndrome. **Cogn. Psychol.**, v.46, p.260-301, 2003.

HOWLIN, P. Do individuals with Williams syndrome have been bizarre semantics ? Evidence for lexical organization using an on-line task. **Cortex**, v.33, n.3, p.515-527, 1997.

HOWLIN, P.; DAVIES, M.; UDWIN, O. Cognitive functioning in adults with Williams syndrome. **J. Child. Psychol. Psychiatry.**, v.39, n.2, p.183-189, 1998.

JACKOWSKI, A.P.; SCHULTZ, R.T. Foreshortened dorsal stream extension of the central sulcus in Williams syndrome. **Cortex**. v.41, p.282-290, 2005.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. **J. Child. Psychol. Psychiatry.**, v.39, n.4, p.511-523, 1998.

JARROLD, C.; BADDLEY, A.D.; HEWES, A.K. Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down' s and Williams syndrome. *Neuropsychologia.*, v.37, n.6, p.637-651, 1999.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K.; PHILLIPS, C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex.* v.37, n.3, p.423-31, 2001.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; PHILLIPS, C. Long-term memory for verbal and visual information in Down syndrome and Williams syndrome: performance on the Doors and People test. *Cortex.* v.43, n.2, p.:233-47, 2007.

JARROLD, C.; BADDLEY, A.D.; HEWES, A.K. Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down' s and Williams syndrome. *Neuropsychologia.*, v.37, n.6, p.637-651, 1999.

JARROLD, C.; HARTLEY, S.J.; PHILLIPS, C.; BADDELEY, A.D. Word fluency in Williams syndrome: Evidence for unusual semantic organisation? *Cognit. Neuropsychiatr.*, v.5, p.293–319, 2000.

JARROLD, C.; BADDELEY, A.D.; HEWES, A.K.; PHILLIPS, C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype. *Cortex.* v.37, n.3, p.423-31, 2001.

JÄRVINEN-PASLEY, A.; BELLUGI, U.; REILLY, J.; MILLS, D.L. GALABURDA, A.; REISS, A.L.; KORENBERG, J.R. Defining the social phenotype in Williams syndrome: A model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev. Psychopathol.*, v.20, n.1, p.1-35, 2008.

JOFFE, V.; VARLOKOSTA, S. Patterns of syntactic development in children with Williams syndrome and Down' s syndrome: evidence from passives and wh-questions. *Clin. Linguist. Phon.*, v.21, n.9, p.705-727, 2007.

JOHN, A.E., ROWE, M.L., MERVIS, C.B. Referential communication skills of children with

Williams syndrome: understanding when messages are not adequate. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.*, v.114, n.2, p.85-99, 2009.

JONES, K.L.; SMITH, D.W. The Williams elfin facies syndrome: a new perspective. *J. Pediatr.*, v.86, n.5, p.718-723, 1975.

JORDAN, H.; REISS, J.E.; HOFFMAN, J.E.; LANDAU, U. B. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol. Sci. Mar.*, v.13, n.2, p.162-167, 2002.

KAPLAN, E.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB, S. **The Boston naming test**. Philadelphia: Lea. Febiger, 1983.

KARMILOFF-SMITH, A.; GRANT, J.; BERTHOUD, I.; DAVIES, M.; HOWLIN, P.; UDWIM, O. Language and Williams syndrome: how intact is "intact"? *Child. Dev.*, v.68, n.2, p.246-262, 1997.

KARMILOFF-SMITH A, BROWN JH, GRICE S, PATERSON S. Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* V.23, n.1/2, p.227-242, 2003.

KIRK, S.A.; MCCARTHY, J.J. The illinois test of psycholinguistic abilities. Urbana: University Illinois Press, 1968. 136p.

KOTZOT, D.; BERNASCONI, F.; BRECEVIC, L.; ROBINSON, W.P.; KISS, P.; KOSZTOLANI, G. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus. *Eur. J. Pediatr.*, v.154, n.6, p.477-482, 1995.

LASHKARI, A.; SMITH, A.K.; GRAHAN JR., J.M. Williams-Beuren syndrome: an updated and review for the primary physician. *Clin. Pediatr.*, v.38, n.4, p.189-208, 1999.

LAWS, G.; BISHOP, D. Pragmatic language impairment and social deficits in Williams syndrome: a comparison with Down's syndrome and specific language impairment. *Int. J. Lang. Commun. Disord.*, v.39, n.1, p.45-64, 2004.

LESCH, M.; NYHAN, W. L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. **Am. J. Med.**, v.36, p.561-570, 1964.

LEVITIN, D.J.; COLE, K.; LINCOLN, A.; BELLUGI, U. Aversion, awareness, and attraction: Investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. **J. Child. Psychol. Psych.**, 46, 514–523, 2005.

LEVY, Y.; HERMON, S. Morphological abilities of heew-speaking adolescents with Williams syndrome. **Dev. Neuropsychol.**, v.23, n.1/2, p.59-83, 2006.

LEYFER, O.T.; WOODRUFF-BORDEN, J.; KLEIN-TASMAN, B.P.; FRICKE, J.S.; MERVIS, CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4-16-years-olds with Williams syndrome. **Am. J. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.**, v.141B, n.6, p. 615-622, 2006.

LI, J.; WANG, C.Y. TBL1-TBLR1 and beta-catenin recruit each other to Wnt target-gene promoter for transcription activation and oncogenesis. **Nat. Cell. Biol.**, v.10, p.160-169, 2008.

LOWERY, M.C.; MORRIS, C.A.; EWART, A.K.; BROTHMAN, L.J.; ZHU, X.L.; LEONARD, C.O. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams Syndrome: evaluation of 235 patients. **Am. J. Hum. Genet.**, v.57, n.1, p.49-53, 1995.

LUKÁCS, Á.; RACSMÁNY M.; PLÉH, C. Vocabulary and morphological patterns in Hungarian children with Williams syndrome: A preliminary report. **Acta. Ling. Hung.**, 48,p.243–269, 2001.

MARINI, A.; MARTELLI, S.; GAGLIARDI, C.; FABBRO, F.; BORGATTI, R. Narrative language in Williams syndrome and its neuropsychological correlates. **J. Neuroling.**, v.23, p.97-111, 2010.

MARTENS, M.A.; WILSON, S.J.; REUTENS, D.C. Research review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral and neuroanatomical phenotype. **J. Child.**

Psychol. Psychiatry, v.49, n.6, p.576-608, 2008.

MARTIN, N.D.; SNODGRASS, G.J.; COHEN R.D. Idiopathic infantile hypercalcaemia--a continuing enigma. **Arch. Dis. Child.**, v.59, n.7, p.605-613,1984.

MARTINS, I.P.; VIEIRA, R.; LOUREIRO, C.; SANTOS, M.E. Speech rate and fluency in children and adolescents. **Child. Neurops.**, v.13, p.319-332, 2007.

MARTINS, V.O.; ANDRADE,C.R.F. Perfil da fluência da fala de falantes do Português brasileiro. **Pro. Fono.**, v.20, n.1, p.7-12, 2008.

MAZZOCCO, M.M.; ROSS, J.L. **Neurogenetic developmental disorders variation of manifestation in childhood: Issues in clinical and cognitive neuropsychology.** Cambridge: MIT Press, 2007. 507p.

MENG, X.; LU, Z.; GREEN, E.D.; MASSA, H.; TRASK, B.J.; MORRIS, C.A.; KEATING, M.T. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. **Hum. Genet.**, v.103, n.5, p.590-599, 1998.

MERLA, G.; UCLA, C.; GUIPPONI, M.; REYMOND, A. Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrome critical region. **Hum. Genet.**, v. 110, n.5, p. 429-38, 2002.

MERLA, G.; HOWALD, C.; HENRICHSEN, C.N.; LYLE, R.; WYSS, C; ZABOT, M.T.; ANTONARAKIS, S.E.; REYMOND, A. Submicroscopic deletion in patients with Williams-Beuren syndrome influences expression levels of the nonhemizygous flanking genes. **Am. J. Hum. Genet.**, v.79, n.2, p. 332-341, 2006.

MERLO, S. Hesitações na Fala Semi-Espontânea: Análise por Séries Temporais. Dissertação de Mestrado. (mestrado). Campinas: IEL-UNICAMP, 2006.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B.F. Designing measures for profiling genotype/phenotype

studies of individuals with genetics syndromes or developmental language disorders. **Appl. Psychol.**, v.26, n.1, p.41-64, 2005.

MERVIS, C.B.; BECERRA, A.M. Language and communicative development in Williams syndrome. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v.13, n.1, p.3-15, 2007.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B. J.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; ARMSTRONG, S.C. The Williams syndrome cognitive profile. **Brain Cogn.**, v.44, n.3, p.604-28, 2000.

MERVIS, C.B.; ROBINSON, B.F.; BERTRAND, J.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; ARMSTRONG, S.C. The williams syndrome cognitive profile. **Brain Cogn.**, v.44, n.3, p.604-628, 2000.

MERVIS, C.B.; KLEIN-TASMAN, B.P. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v.6, n.2, p.148-158, 2000.

MERVIS, C.B.; MORRIS, C.A.; KLEIN-TASMAN, B.P.; BERTRAND, J.; KWITNY, S.; APPELBAUM, L.G.; RICE, C.E. Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions. **Dev. Neuropsychol.**, v.23, n.1-2, p. 243-268, 2003.

MEYER-LINDENBERG, A.; KOHN, P.; MERVIS, C.B.; KIPPENHAN, J.S.; OLSEN, R.K.; MORRIS, C.A.; BERMAN, K.F. Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. **Neuron**. v.43, n.5, p.623-631, 2004.

MAYER, M. (1969). *Frog, where are you?* Nova York: Dial Press.

MILA, M.; CARRIO, A.; SANCHEZ, A.; GOMEZ, D.; JIMENEZ, D.; ESTIVILL, X.; BALLESTA, F. Clinical characterization, molecular and FISH studies in 80 patients with clinical suspicion of Williams-Beuren syndrome. **Med. Clin.**, v.113, n.2, p.46-49, 1999.

MILLER, J.F. Profiles of language development in children wit Down syndrome. In: MILLER, J.F.; LEDDY, M.; LEAVIT, L.A. Improving the communication of people with

Down syndrome. Baltimore:Brookes, p.11-40, 1999.

MORRIS C.A.; DEMSEY, S.A.; LEONARD, C.O.; BLACKBURN, B. The natural history of Williams syndrome. **J. Pediatr.**, v.113, n.2, p.318-326, 1988.

MORRIS, C.A.; LOKER, J.; ENSING, G.; STOK, A.D. Supravalvular aortic stenosis co-segregates with a familial 6;7 translocation which disrupts the elastin gene. **Am J Med Genet.**, v.46, p. 737-44, 1993.

MORRIS, C.A.; MERVIS, C.B. Williams syndrome and related disorders. **Annu. Rev. Genomics. Hum.Genet.**, v.1, p.461-484, 2000.

MORRIS, C.A.; MERVIS, C.B.; HOBART, H.H.; GREGG, R.G.; BERTRAND, J.; ENSING, G.J.; SOMMER, A.; MOORE, C.A.; HOPKIN, R.J.; SPALLONE, P.A.; KEATING, M.T.; OSBORNE, L.; KIMBERLEY, K.W.; STOCK, A.D. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. **Am J Med Genet A.** v.15, 123A, n.1, p.45-59, 2003.

NAKAMURA, M.; KANEOKE, Y.; WATANABE, K.; KAKIGI, R. Visual information process in Williams syndrome: Intact motion detection accompanied by typical visuospatial dysfunctions. **Eur. J. Neuros.**, v.16, p.1810-1818, 2002.

NAZZI, T.; PATERSON, S.; KARMILOFF-SMITH, A. Early word segmentation by infants and toddlers with Williams syndrome. **Infancy**, v.4, p.251–271, 2003.

NICHOLS, S.; JONES, W.; ROMAN, M. J.; WULFECK, B.; DELIS, D. C.; REILLY, J.; BELLUGI, U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. **Brain. Lang.**, v.88, n.2, p.180-189, 2004.

NICKELS, L. Spoken word production. In: RAAP, B. **The handbook of cognitive neuropsychology: what deficits reveal about the human mind.** New York: Psychology Press, 2001. p.291-320.

NICKERSON, E.; GREENBERG, F.; KEATING, M.T.; MCCASKILL, C.; SHAFFER, L.G. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v.56, n.5, p.1156-1161, 1995.

O'BRIEN G. **Behavioural phenotype in clinical practice**. MacKeith Press, 2002. 239p.

O'BRIEN G. Behavioural phenotypes and their measurement. **Dev. Med. Child Neurol.**, v.34, n.4, p.365-367, 1992.

O'BRIEN G. Behavioural phenotypes. **J. R. Soc. Med.**, v.93, n.12, p.618-620, Dec. 2000.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM. Baltimore: Biotechnology Information; [2009 23.12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>.

OSBORNE, L.R.; CAMPBELL, T.; DARADICH, A.; SCHERER, S.W.; TSUI, L.C. Identification of a putative transcription factor gene (WBSCR11) that is commonly deleted in Williams-Beuren syndrome. **Genomics.**, v.57, n.2, p. 279-84, 1999.

OSBORNE, L.R.; MERVIS, C.B. Rearrangements of the Williams–Beuren syndrome locus: molecular basis and implications for speech and language development. **Expert Rev. Mol. Med.**, v.9, n.15, p.1-16, 2007.

PAGON, R.A.; BENNETT, F.C.; LAVECK, B.; STEWART, K.B.; JOHNSON, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. **Pediatrics**, v.80, n.1, p.85-91, 1987.

PANKAU, R.; SIEBERT, R.; KAUTZA, M.; SCHNEPPEHEIM, R.; GOSCH, A.; WESSEL, A.; PARTSCH, C.J. Familial Williams-Beuren syndrome showing varying clinical expression. **Am. J. Med. Genet.**, v.98, p.324-329, 2001.

PEOPLES, R.J.; FRANKE, Y.; WANG, Y.; PEREZ-JURADO, L.; PAPERNA, T.; CISCO, M.; FRANCKE, U. A physical map, including a BAC/PAC clone contig, of the Williams-Beuren syndrome deletion region at 7q11.23. **Am J Hum Genet.**, v.66, n.1, p. 47-68, 2000.

PEREZ-JURADO, L.A.; PEOPLES, R.; KAPLAN, R.; HAMEL, B.C.J.; FRANCKE, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. **Am. J. Hum. Genet.**, v.59, n.4, p.781-792, 1996.

PEROVIC, A., WESLER, K. Complex grammar in Williams syndrome. **Clin. Linguist. Phon.**, v.21, n.9, p.729-45, 2007.

PEZZINI, G.; VICARI, S.; VOLTERRA, V.; MILANI, L.; SSELLA, M.T. Children with Williams syndrome: Is there a single neuropsychological profile? **Dev. Neuropsychol.**, v.15, 141–155, 1999.

PHILOFSKY, A.; FIDLER, D.J.; HEPBURN, S. Pragmatic language profiles of school-age children with autism spectrum disorders and Williams syndrome. **Am. J. Speech. Lang. Pathol.**, v.16, n.4, p.368-80, 2007.

PLOMIN, R.; RENDE, R. Human behavioral genetics. **Annu. Rev. Psychol.**, Palo alto, v. 42, p.161-190, 1991.

POBER, B.R.; JOHNSON, M.; URBAN, Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. **J. Clin. Invest.**, v. 118, n.5, p.1606-1615, 2008.

POBER, B.R. Williams-Beuren syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v.362, n.3, p.239-252, 2010.

PORTER, M.A.; COLTHEART, M. Cognitive heterogeneity in williams syndrome. **Dev. Neuropsychol.**, v.27, n.2, p.275-306, 2005.

PORTER, M.A.; COLTHEART. M. Global and local processing in Williams syndrome, autism, and Down syndrome: perception, attention, and construction. **Dev. Neuropsychol.**; v.30, n.3, p.771-789, 2006.

POWER, T.J.; BLUM, N.J.; JONES, S.M. Brief report: response to methyl phenidate in two children with Williams syndrome. **J. Autism. Dev. Disord.**, v.27, n.1, p.79-87, 1997.

REILLY, J.; KLIMA, E. S.; BELLUGI, U. Once more with feeling: Affect and language in atypical populations. **Dev. Psychopathol.**, v .2, p. 367–391, 1990.

REILLY, J.; LACROIX, A.; POIRIER, J.; BERNICOT, J.; BELLUGI, U.; KLIMA, E. Narratives in French and American children with Williams syndrome. *Le Langage et L'Homme: Logop. Psychol. Audiol*, 2005. Apud: JÄRVINEN-PASLEY, A.; BELLUGI, U.; REILLY, J.; MILLS, D.L. GALABURDA, A.; REISS, A.L.; KORENBERG, J.R. Defining the social phenotype in Williams syndrome: A model for linking gene, the brain, and behavior. **Dev. Psychopathol**, v.20, n.1, p.1-35, 2008.

REILLY, J.; LOSH, M.; BELLUGI, U.; WULFECK, B. “Frog, where are you?” Narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury and Williams syndrome. **Brain Lang.**, v.88, n.2, p.229-47, 2004.

REISS, A.L.; ECKERT, M.A.; ROSE, F.E.; KARCHEMSKIY, A.; KESLER, S.; CHANG, M.; REYNOLDS, M.F.; KWON, H.; GALABURDA, A. J. . An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. **Neuroscience**, v.26, n.21, p.:5009-5015, 2004.

REISS, A.L.; ELIEZ, S.; SCHMITT, J.E.; PATWARDHAN, A.; HABERECHT, M. Brain imaging in neurogenetic conditions: realizing the potential of behavioral neurogenetics research. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**; v.6, n.3, p.186-197. Review, 2000.

ROBINSON, W.P.; WASLYNKA, J.; BERNASCONI, F.; WANG, M.; CLARK, S.; KOTZOT, D.; SCHINZEL, A. Delineation of 7q11.2 deletions associated with Williams-Beuren syndrome and mapping of a repetitive sequence to within and to either side of the common deletion. **Genomics.**, v.34, n.1, p.17-23, 1996.

ROSSI, N.F. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren (Dissertação). Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, 2005.

ROSSI, N.F.; DE SOUZA, D.H.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETI, C.M. Speech

fluency profile in Williams syndrome: a preliminary study. **Pro Fono**, v.21, n.2, p.107-111, 2009.

ROSSI, N.F; MORETTI-FERREIRA, D; GIACHETI, C.M. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, v.12, n.1, p.1-2007.

RUGGIERI, V.L.; ARBERAS, C. L. Fenotipos conductuales: patrones neuropsicológicos biológicamente determinadas. **Rev. Neurol.**, Barcelona, v.37, n.3, p.239-253, aug. 2003.

SAMPAIO, A.; SOUSA, N.; FERNANDEZ, M.; HENRIQUES, M.; GONÇALVES, O.F. Memory abilities in Williams syndrome: Dissociation or developmental delay hypothesis? **Brain Cogn.**, v.66, p. 290–297, 2008.

SAMPAIO, A.; FERNANDEZ, M.; HENRIQUES, M.; CARRACEDO, A.; SOUSA, N.; GONÇALVES, O.F. Cognitive functioning in Williams syndrome: a study in Portuguese and Spanish patients. **Eur J Paediatr Neurol.**, v.13, n.4, p.337-342, 2009.

SCHMITT, J.E.; ELIEZ, S.; BELLUGI, U.; REISS, A.L. Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. **Arch. Neurol.**, v.58, n.2, p.283-287, 2001.

SCHUBERT, C. The genomic basis of the Williams – Beuren syndrome. **Cell Rev. Mol. Life Sci.**, v.66, p. 1178 – 1197, 2008.

SCHULTZ, R.T.; GRELOTTI, D.J.; PROBER, B. Genetics of childhood disorders: XXVI Williams syndrome and brain-behavior relationships. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.40, p.606-609, 2001.

SETTER, J.; STOJANOVIK, V.; VAN EWIJK, L.; MORELAND, M. Affective prosody in children with Williams syndrome. **Clin Linguist Phon.**, v.21, n.9, p.659-672, 2007.

SINGER HARRIS, N.G.; BELLUGI, U.; BATES, E.; JONES, W.; ROSSEN, M.L. Contrasting profiles of language development in children with Williams and Down syndromes. **Dev. Neuropsychol.**, v.13, p.345–370, 1997.

SOMERVILLE, M.J.; MERVIS, C.B.; YOUNG, E.J.; SEO, E.J.; DEL CAMPO, M.; BAMFORTH, S.; PEREGRINE, E.; LOO, W.; LILLEY, M.; PÉREZ-JURADO, L.A.; MORRIS, C.A.; SCHERER, S.W.; OSBORNE, L.R. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N. Engl. J. Med.*, v. 20, n.16, p.1694-701, 2005.

STEINHAUSEN, H. C. The Tom Oppe lecture: behavioural phenotypes and child psychiatry: **J. Intellect. Disabil. Res.**, v.52, n.10, p.810,2008.

STEVENS, T.; KARMILOFF-SMITH, A. Word learning in a spetial population: do individuals with Williams syndrome obey lexical constraints? **J. Child. Lang.**, v.24, n.3, p.737-765, 1997.

STILES, J.; SABBADINI, L.; CAPIRCI, O.; VOLTERRA, V. Drawing abilities in Williams syndrome: a case study. **Develop. Neuropsychol.**, v.18, n.2, p.213-235, 2000.

STOJANOVIK, V. Social interaction deficits and conversational inadequacy in Williams syndrome. *J. Neurolinguist*, v.19, p.157–173, 2006.

STOJANOVICK. V.; PERKINS, M.; HOWARD, S. Linguistic heterogeneity in Williams syndrome. **Clin, Liguist, Phon.**, v.20, n.7-8, p.547-552, 2006.

STOJANOVIK, V.; SETTER, J.; VAN EWIJK, L. Intonation abilities of children with Williams syndrome: a preliminary investigation. **J. Speech Lang. Hear. Res.**, v.50, n.6, p.1606-1117, 2007.

STOJANOVIK, V. Understanding and production of prosody in children with Williams syndrome: A developmental trajectory approach. **J. Neuroling.**, v.23, p.112-126, 2010.

SUGAYAMA, S.M.M. **Estudo genético-clínico e citogenética molecular pela técnica da hibridação in situ por fluorescência (FISH) em pacientes com síndrome de Williams-Beuren.** 2001. 143. Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade

de São Paulo, São Paulo.

SUGAYAMA, S.M.M.; MOISÉS, R.L.; WAGËNFUR, J.; IKARI, N.M.; ABE, K.T.; LEONE, C.; SILVA, C.A.A.; CHAUFFALLI, M.L.L.F.; KIN, C.A. Williams Beuren syndrome. cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.81, n.5, p.468-473, 2003.

TASSABEHJI, M.; METCALFE, K.; KARMILOFF-SMITH, A.; CARETTE, M.J.; GRANT, J.; DENNIS, N.; REARDON, W.; SPLITT, M.; READ, A.P.; DONNAI, D. Williams syndrome: use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and phenotypes. **Am. J. Hum. Genet.**, v.64, n.1, p.118-125, 1999.

TASSABEHJI, M. Williams syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. **Hum. Mol. Genet.**, v.15, Spec.2, p.229-237, 2003.

TASSABEHJI M, HAMMOND P, KARMILOFF-SMITH A, THOMPSON P, THORGEIRSSON SS, DURKIN ME, POPESCU NC, HUTTON T, METCALFE K, RUCKA A, STEWART H, READ AP, MACONOCHIE M, DONNAI D.GTF2IRD1 in craniofacial development of human and mice. **Science**, v.18, p. 1184-1187. 2005.

TIERNEY, E.; NWOKORO, N.A.; FREUND, L.S.; GHUHAN, J.K.; KELLEY, R.I. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz síndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v.98, n.2, p.191-200, 2001.

UDWIN, O.; YULE, W.; MARTIN, N. Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcemia. **J. Child. Psychol. Psychiatry**, v.28, n.2, p.297-309, 1987.

UDWIN. O.; YULE, W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, v.13, n.2, p.232-244, 1991.

UDWIN. O.; YULE, W. Expressive language of children with Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.6, p.108-114, 1990.

VAN DER AA N.; ROOMS, L.; VANDEWEYER, G.; VAN DEN ENDE, J.; REYNIERS, E.; FICHERA, M.; ROMANO, C.; DELLE CHIAIE, B.; MORTIER G.; MENTEN B.; DESTRÉE, A.; MAYSTADT, I.; MÄNNIK, K.; KURG, A.; REIMAND, T.; MCMULLAN, D.; OLEY, C.; BRUETON, L.; BONGERS, E.M.; VAN BON, B.W.; PFUND, R.; JACQUEMONT, S.; FERRARINI, A.; MARTINET, D.; SCHRANDER-STUMPEL, C.; STEGMANN, A.P.; FRINTS, S.G.; DE VRIES, B.B.; CEULEMANS, B.; KOOY RF. Fourteen new cases contribute to the acharacterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 52, n.2-3, p. 94-100, 2009.

VAN HAGEN, J.M.; VAN DER GEEST, J.N.; VAN DER GIESSEN, R.S.; LAGERS-VAN HASELEN, G.C.; EUSSEN, H.J.; GILLE, J.J.; GOVAERTS, L.C.; WOUTERS, C.H.; DE COO, I.F.; HOOGENRAAD, C.C.; KOEKKOEK, S.K.; FRENS, M.A.; VAN CAMP, N.; VAN DER LINDEN, A.; JANSWEIJER, M.C.; THORGEIRSSON, S.S.; DE ZEEUW, C.I. Contribution of CYLN2 and GTF2IRD1 to neurological and cognitive symptoms in Williams Syndrome. *Neurobiol. Dis.* v.26, n.1, p.112-24, 2006.

VAUX, K.K.; WOJTCZACK, H.; BENIRSCHKE, K.; JONES, K.L. Vocal cord abnormalities in Williams syndrome: a further manifestation of elatin deficiency. **Am. J. Med. Genet. A.**, v.119, n.3, p.302-304, 2003.

VICARI, V.; BRIZZOLARA, D.; CARLESIMO, G.A.; PEZZINI, G.; VOLTERRA, V. Memory abilities in children with Williams syndrome. **Cortex**, v.32, n.3, p.503-514, 1996.

VICARI, S.; BELLUCCI, S.; CARLESIMO, G.A. Procedural learning déficit in children with Williams syndrome. **Neuropsychologia**, v.39, n.7, p.665-677, 2001.

VICARI, S.; BELLUCCI, S.; CARLESIMO, G.A. Visual and spatial working memory dissociation: evidence from Williams syndrome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.45, n.4, p.269-273. 2003.

VICARI, S.; BATES, E.; CASELLI, M.C.; PASQUALETTI, P.; GAGLIARDI, C.; TONUCCI, F.; VOLTERRA, V. Neuropsychological profile of Italians with Williams

syndrome: an example of a dissociation between language and cognition ? **J. Int. Neuropsychol.**, v.10, n.6, p.862-876, 2004.

VICARI, S.; CARLESIMO, G. Short-term memory deficits are not uniform in Down and Williams syndromes. **Neuropsychol Rev.**, v.16, n.2, p.87-8.9, 2006.

VOLTERRA, V.; CAPIRCI, O.; PEZZINI, G.; SABBATDINI, L.; VICARI, S. Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome. **Córtex**, v.32, n.4, p.663-677, 1996.

VOLTERRA, V.; CASELLI, M.C.; CAPIRCI O, TONUCCI F, VICARI S. Early linguistic abilities of italian children with Williams syndrome. **Dev Neuropsychol.**, v.23, n.1/2, p.33-58, 2003.

VON ARMIN, G.; ENGEL, P. Mental retardation related to hypercalcemia. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.6, p.366-377, 1964.

WANG, P.P.; BELLUGI, U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. **J Clin Exp Neuropsychol.**, v.16, n.2, p.317-322, 1994.

ZHAO, C.; AVILÉS, C.; ABEL, R.A.; ALMLI, C.R.; MCQUILLEN, P.; PLEASURE, S.J. Hippocampal and visuospatial learning defects in mice with a deletion of frizzled 9, a gene in the Williams syndrome deletion interval. **Development.** v.132, n.12, p.2917-2927, 2005.

WANG, P.P.; BELLUGI, U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. **J Clin Exp Neuropsychol.**, v.16, n.2, p.317-322, 1994.

WANG, P.P.; DOHERTY, S.; ROURKE, S.B.; BELLUGI, U. Unique profile of visoperceptual skills in a genetic syndrome. **Brain. Cogn.**, v.29, n.1, p.54-65, 1995

WARREN, S. Intervention as experiment. In: RICE, M. L.; WARREN, S. (Ed.). **Developmental language disorders: from phenotypes to etiologies.** Mahwah: Erlbaum,

2004.

WATKINS, K.E.; SMITH, S.M.; DAVIS, S.; HOWELL, P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. **Brain.**, v.131, n.1, p.50-59, 2008.

WECHSLER, D. **WPPSI-R** – Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1989.

WECHSLER, D. **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)**. 3.ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1991.

WECHSLER, D. **WAIS-III**: administration and scoring manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1997.

WECHSLER, D. **WISC-III**: escala de inteligência Wechsler para crianças: manual. 3a. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002. p.322.

WECHSLER D. **WAIS-III**: escala de inteligência Wechsler para adultos. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004. p.271.

YASUHARA, R.; MIYAMOTO, Y.; TAKAMI, M.; IMAMURA, T.; POTEPA, J.; YOSHIMURA, K.; KAMIJO, R. Lysine-specific gingipain promotes lipopolysaccharide- and active-vitamin D3-induced osteoclast differentiation by degrading osteoprotegerin. **Biochem. J.** v.419, n.1, p.159-166, 2009.

YPSILANTI, A.; GROUIOS, G.; ALEVRIADOU, A.; TSAPKINI, K. Expressive and Receptive vocabulary in children with Williams and Down syndrome. **Intellect. Disabil. Res.**, v.49, p.353-364, 2005.

ANEXO 1



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 05 de junho de 2.006

OF.256/2006-CEP

*Ilustríssima Senhora
Profª Drª Célia Maria Giacheti
Serviço de Aconselhamento Genético do
Instituto de Biociências de Botucatu - São Paulo.*

Prezada Drª Célia,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Estudo do fenótipo comportamental na Síndrome de Williams-Beuren" a ser conduzido por Natália de Freitas Rossi orientada por Vossa Senhoria, e co-orientada pelo Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05 de junho de 2.006.

Situação do Projeto: APROVADO. Este protocolo não necessitou de envio à CONEP, pois cumpre as Normas da Resolução 340 sobre Genética Humana.

- *Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.*

Atenciosamente,

*Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP*

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós estamos convidando vocês, a participarem do projeto de pesquisa do Serviço de Aconselhamento Genético – UNESP – Botucatu intitulado “Estudo do Fenótipo Comportamental na Síndrome de Williams”. Gostaríamos que soubessem que participar desta pesquisa é uma opção de vocês e no caso de não aceitarem ou desistirem a qualquer momento não haverá perda de qualquer benefício ou tratamento que estiverem fazendo nesta instituição.

Caso aceitem participar deste projeto de pesquisa gostaríamos que soubessem que:

- a) Será realizada avaliação fonoaudiológica (fono=fala; audio=audição; logia=estudo) da linguagem oral e escrita, avaliação audiológica e a aplicação de testes complementares para o diagnóstico fonoaudiológico.
- b) Será solicitada a avaliação médica, psicológica ou de outros profissionais que se julgarem necessários para complementar o diagnóstico fonoaudiológico.
- c) Serão coletados 5ml de sangue (2 colheres de sopa) do paciente e seus pais, nos quais será realizado um estudo da região 7q11.23, iniciando a busca de genes candidatos às características físicas, cognitivas e comportamentais na Síndrome de Williams-Beuren.
- d) b) A coleta de sangue pode causar algum desconforto físico e existe uma chance de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta.
- e) O material biológico (DNA) será armazenado em nossos bancos de estoque e poderá ser usado em futuras pesquisas de genes, relacionados com a Síndrome de Williams-Beuren, que venham a ser descoberto, diante de nova aprovação pelo CEP e CONEP, desde que seja autorizado por vocês.
- f) Vocês estarão contribuindo para aumentar o conhecimento sobre as habilidades e dificuldades cognitivas e de linguagem/aprendizagem desta síndrome, podendo auxiliar demais indivíduos, familiares e profissionais da área da reabilitação.
- g) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para o paciente ou para a família, mas assim que estiverem prontos estes serão disponibilizados para os mesmos.

- h) Os resultados desta pesquisa poderão ser divulgados para fins científicos em revistas e congressos especializados na área, incluindo o uso de imagens descritivas, garantindo que a identidade do seu filho (a) será preservada.
- i) Assim que existam resultados, estes serão apresentados a vocês pelos profissionais envolvidos e será garantido, nesta entidade, o aconselhamento genético e acompanhamento clínico sem qualquer custo.
- j) Os resultados desta pesquisa serão disponibilizados nos prontuários do paciente no Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu e somente os pesquisadores envolvidos terão acesso às informações, não sendo permitido em hipótese alguma, o acesso por terceiros.

Eu, _____ portador(a) do
 RG _____ responsável pelo paciente
 _____ concordo em
 participar do projeto de pesquisa “Estudo do Fenótipo Comportamental na Síndrome de Williams-Beuren”. Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens acima mencionados e minha participação é voluntária por opção própria.

 Pesquisador

 Responsável

Pesquisadora: Natalia Freitas Rossi Fone:
 nfrossi@hotmail.com.br

Endereço:

Orientadora: Dra. Célia Maria Giacheti Fone:
 Filho – Dept. Fonoaudiologia UNESP/Marília – SP

Av. Hynino Muzzy
 giacheti@uol.com.br