



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA
NÍVEL MESTRADO**

STELLA DONADON SANTORO

**CORRELAÇÕES ENTRE SONO-VIGÍLIA, MEMÓRIA E MELATONINA EM
SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

MARÍLIA

2014

STELLA DONADON SANTORO

**CORRELAÇÕES ENTRE SONO-VIGÍLIA, MEMÓRIA E MELATONINA EM
SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e
Ciências “Júlio de Mesquita” UNESP –
Marília (SP) para obtenção do título de
Mestre em Fonoaudiologia.
Área de Concentração: Distúrbios da
Comunicação Humana.

Orientadora: Dra. Luciana Pinato

MARÍLIA

2014

Santoro, Stella Donadon.
S237c Correlações entre sono-vigília, memória e melatonina em
Síndrome de Williams-Beuren / Stella Donadon Santoro. –
Marília, 2014.
94 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) - Universidade
Estadual Paulista, Faculdade de Filosofia e Ciências, 2014.
Bibliografia: f. 79-88.
Orientadora: Luciana Pinato.

1. Williams, Síndrome de. 2. Sono – Aspectos fisiológicos. 3.
Memória. 4. Melatonina. 5. Fonoaudiologia. I. Título.

CDD 616.855083

SANTORO, S. D. Correlações entre sono-vigília, memória e melatonina em síndrome de Williams-Beuren. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências “Júlio de Mesquita” UNESP – Marília (SP) para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia, área de concentração Distúrbios da Comunicação Humana.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Luciana Pinato – Faculdade de Filosofia e Ciências – FFC/ UNESP
Marília/SP. Orientadora e Presidente da Banca.

Profa. Dra. Renata Frazão – Universidade de São Paulo – USP - São Paulo.

Profa. Dra. Célia Maria Giacheti – Faculdade de Filosofia e Ciências – FFC/UNESP -
Marília/SP.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes – bolsa nível mestrado)

Dedico este trabalho aos meus pacientes, razão da
minha busca, com quem aprendo constantemente
sobre a profissão e a vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela oportunidade e por me guiar durante essa jornada, dando-me clareza e equilíbrio do início ao fim.

A minha orientadora Dra. Luciana Pinato, pela presença e apoio em todas as etapas desta jornada, sempre com competência, paciência e dedicação, e também pelos ensinamentos relacionados ao meu estudo, a minha formação profissional e pessoal, meu carinho.

A Profa. Dra. Célia Giacheti, pelas sábias sugestões e orientações desde o início de minha carreira acadêmica, meu eterno respeito e admiração.

A Dra. Natalia Freitas Rossi, por disponibilizar seu tempo e conhecimento na construção deste trabalho, minha gratidão.

Aos membros da banca Dra. Renata Frazão e Profa. Dra. Célia Giacheti, por seu desprendimento de tempo para contribuição de idéias com este trabalho.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado concedida durante a realização deste trabalho.

A Associação Brasileira de Síndrome de Williams (ABSW), aos pais, pacientes e em especial a Jô Nunes, pelo constante apoio a este projeto, por acreditar em nosso trabalho e dividir conosco essa missão.

As minhas colegas de laboratório: Larissa e Marcela, pela companhia e apoio durante este período.

As minhas parceiras de mestrado e amigas Giulia Ganthous, Simone Galli, Monique Herrera e Ana Carla Romero, por compartilhar os momentos de sucesso e angústia durante esta etapa.

Aos meus pais Cilene e Gerson, meus eternos amores, que por tantas vezes abdicaram de seus sonhos pela realização dos meus, me dando exemplos de ética, profissionalismo, amor e humildade, esse é mais um fruto que colheremos juntos.

Ao meu irmão Leonardo, meu maior incentivador e fã, que acreditou em mim mais do que eu mesma, sem o qual este trabalho não seria concluído, e a minha irmã Mariana, pela amizade, lealdade e carinho infinito, a vocês desejo ser um bom exemplo sempre.

Aos meus avós Carlota e Waldir, minha cunhada Gabriela, tios e primos que sempre estiveram ao meu lado, obrigada pelas compreensões e incompreensões, vocês são meu porto seguro.

As minhas amadas amigas Nathalia, Thamy, Lais, Fabiana, Maria, Karina, Gabriela e Mayara que foram capazes de compreender minha ausência, me fazer rir, consolar minhas angústias e mesmo na distância se fazer presente, sem vocês não teria com quem dividir minha conquista.

Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades.

Lembra-vos de que as grandes proezas da história
foram conquistas do que parecia impossível.

(Charles Chaplin)

RESUMO

SANTORO, S. D. Correlações entre sono-vigília, memória e melatonina em síndrome de Williams-Beuren. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências “Júlio de Mesquita” UNESP – Marília (SP) para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia, área de concentração Distúrbios da Comunicação Humana.

A síndrome de Williams-Beuren (SWB), causada por uma microdeleção na região cromossômica 7q.11.23, apresenta como fenótipo: características faciais típicas, baixa estatura, anormalidades cardiovasculares e do tecido conjuntivo, perfil cognitivo e personalidade ímpar, além de deficiência intelectual em diferentes graus. Recentes estudos relatam alta prevalência de distúrbios do sono nesta população os quais podem indicar uma possível disfunção em sua ritmicidade biológica, agravando seus problemas comportamentais e de aprendizagem. Apesar das consequências negativas dos distúrbios do sono sobre o desempenho cognitivo e aspectos comportamentais, poucos estudos exploraram esta questão e ainda não está claro se o padrão de sono-vigília apresenta correlação com o padrão comportamental na SWB. O sono é um fenômeno biológico controlado por uma complexa rede neural composta por vias de sinalização e processos regulatórios nos níveis molecular, celular e orgânico. Neste cenário, a melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal na fase de escuro, apresenta comprovada importância para o início, manutenção e qualidade do sono, sendo que, alterações em sua síntese estão muitas vezes associadas às causas dos distúrbios de sono. Distúrbios do sono, por sua vez, podem estar relacionados com alterações de memória, que compõem o fenótipo da SWB. Assim sendo, este estudo teve o intuito de caracterizar o padrão de

sono-vigília, de comportamento e avaliar os níveis de atenção e memória na SWB, e correlacioná-los aos níveis de melatonina em SWB. O grupo pesquisa (GP) foi composto por 15 crianças de 6 a 17 anos, com SWB, e o grupo controle (GC) composto por 15 crianças pareadas ao GP por idade, com ausência de histórico para doenças genéticas, neurológicas ou alterações de desenvolvimento cognitivo e motor. Foram utilizados para a coleta de dados a Escala de Distúrbio do Sono em Crianças (EDSC), o *Child Behavior Checklist for ages 6-18* (CBCL) versão para pais, WISC-III, WAIS-III, subteste de memória seqüencial visual da versão brasileira do *Illinois Test Psychlinguistic of Abilities* (ITPA) e o Teste de Atenção Visual (TAVIS-IV). Além disso, foi realizada coleta de urina para dosagem do metabólito da melatonina, a 6-sulfatoximelatonina (aMT6s), medida indireta da concentração de melatonina plasmática. Para análise dos dados foi utilizado estatística descritiva, comparação entre dois grupos por meio do *Mann-Whitney U test* e para análise da relação entre as variáveis foi utilizado o Coeficiente de Correlação linear de Spearman, cujo valor de significância adotado foi de 5%. A análise da EDSC indicou que 65% do GP apresentou ao menos um distúrbio de sono, sendo os distúrbios respiratórios do sono, distúrbios de transição sono-vigília e hiperidrose do sono os mais frequentes. Quanto ao comportamento o GP apresentou problemas internalizantes (forma como pensam), alterações nos níveis de atenção (sendo a pior a atenção alternada), e baixo desempenho de memória auditiva e visual. Quanto ao conteúdo de aMT6s, foi verificado que na comparação entre os grupos o conteúdo de aMT6s noturno foi menor no GP, a análise de ritmo de produção de aMT6s indicou que 40% do GP apresentaram ritmicidade circadiana normal no conteúdo de aMT6s; 54% desses indivíduos não apresentaram variação rítmica e 6% apresentaram ritmo invertido com o conteúdo de aMT6s à noite menor que o conteúdo durante o dia. Foi observada correlação positiva

entre problemas na qualidade do sono (Escore Total dos Distúrbios do Sono) e as alterações de comportamento (Escala Internalizantes, Queixas e Problemas Somáticos), bem como do sono alterado (Sonolência Excessiva Diurna) e memória visual rebaixada. Houve correlação negativa entre as concentrações de aMT6s com a atenção seletiva e quociente intelectual de execução. Encontramos ainda correlação positiva entre alteração da qualidade de sono (Distúrbio de Início e Manutenção do Sono) e conteúdo de aMT6s (conteúdo noturno). No conjunto nossos resultados permitem concluir que distúrbios de sono são frequentes na SWB (65%), assim como o déficit de melatonina e que estas duas condições influenciam negativamente aspectos comportamentais como atenção e memória nesta população, essenciais para as funções de linguagem.

Palavras-chave: Sono-vigília, memória, atenção, melatonina, Síndrome de Williams-Beuren

ABSTRACT

The Williams-Beuren syndrome (WBS), caused by a microdeletion in the chromosomal region 7q.11.23, shows a phenotype as typical facial features, short stature, cardiovascular abnormalities and connective tissue disorders, cognitive profile and unique personality, besides intellectual disability in different degrees. Recent studies reported high prevalence of sleep problems in this population which may indicate a possible biological rhythm disorder in these individuals, worsening their behavior and learning problems. Despite the negative consequences of sleep disorders on cognitive performance and behavioral aspects, few studies have explored this issue and it is unclear whether the sleep-wake pattern is correlated with behavioral patterns in WBS. Sleep is a biological phenomenon controlled by a complex neural network consisting of signaling pathways and regulatory processes in molecular, cellular and organismic levels. In this scenario, melatonin, a hormone produced by the pineal gland during the dark, has been showed important for the initiation, maintenance and quality of sleep, and that changes in its synthesis are often associated with the causes of sleep disorders. Sleep disorders can be related with memory problems, component of the WBS phenotype. Therefore this study is aimed at characterizing the pattern of sleep-wake behavior, assess levels of attention and memory, and correlate them to melatonin levels in WBS. The study group (GP) consisted of 15 children 6-17 years old with WBS, and the control group (GC) composed of 15 children matched for age, with no history to genetic disorders, or neurological changes in cognitive and motor development. For data collection, were used the *Sleep Disturbance Scale for Children* (EDSC), the *Child Behavior Checklist for ages 6-18* (CBCL) parents version, *WISC-III* and *WAIS-III* for the characterization of cognitive abilities, visual sequential memory subtest of the brazilian

version of the *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities* (ITPA), *Visual attention test* (TAVIS-IV). The aMT6s was quantified in urine by ELISA method. For data analysis we used descriptive statistics, comparison between two groups by means of *Mann-Whitney U* test and analysis of the relationship between the variables using the linear correlation coefficient of Spearman, whose value of significance was 5 %. Aspects of sleep, evaluated from the EDSC indicated that 65% of the GP had at least one sleep disorder; the most affected was the breathing disorder, sleep-wake transition disorder and sleep hyperhidrosis. About behavior, the GP exhibited internalizing problems (how they think), altered levels of attention (the worst being the alternating attention), and the low levels of auditory and visual memory. We also note that there is no peak of aMT6s production evident at night, with lower aMT6s content at night in the GP comparing with GC, rhythm analysis of aMT6s production indicated that 40% of GP showed normal circadian rhythmicity in the content of aMT6s, 54% of these subjects had no rhythmic variation and 6% had inverted pace with the contents of aMT6s night less than the contents during day. We observed a correlation between poor sleep quality (Total score of Sleep Disorders) and behavior changes (Internalizing Scale, Somatic Complaints), as well as altered sleep (Excessive Daytime Sleepiness) and lowered visual memory, and the low concentration of aMT6s with selective attention and IQ implementation. We found a positive correlation between change in sleep quality (Disorder Sleep Initiation and Maintenance) and contents of aMT6s (nocturnal content). Our results suggest that sleep disorders are frequent in SWB (65%), as well as the deficit of melatonin and that these two conditions negatively influence behavioral aspects such as attention and memory in this population, essential to language.

Key-words: Sleep-wake, memory, attention, melatonin, Williams-Beuren syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação sócio-demográfica do GP.

Figura 2 – Porcentagem de indivíduos com Distúrbios do Sono no GP.

Figura 3 – Análise comparativa entre a média $\pm$ DPM dos valores de cada distúrbio do sono segundo a EDSC no GP e GC.

Figura 4 - Análise de dispersão do desempenho de cada indivíduo do GP nas tarefas de atenção.

Figura 5 - Comparação entre as concentrações diurna e noturna de aMT6s nos grupos GC e GP.

Figura 6 - Conteúdo de aMT6s (aMT6s ng/ml de urina) em intervalos de 6h (6:00h-12:00h, 12:00-18:00, 18:00-24:00, 24:00-06:00 h) no GP e do GC.

Figura 7 – Níveis de aMT6s diurna e noturna nos grupos GC e GP.

Figura 8 – Distribuição (%) do padrão rítmico do conteúdo de aMT6s nos indivíduos do GP e GC.

Figura 9 – Distribuição (%) do padrão rítmico do conteúdo de aMT6s nos indivíduos do GP e GC (sem variação, invertido, atrasado, adiantado e normal).

Figura 10 – Correlações positivas entre os valores totais da EDSC e as seguintes escalas do comportamento do CBCL: Queixas Somáticas (A - $*p=0.0424$, $r=0,573$), Internalizante (B - $*p=0.0460$, $r=0.389$) e Problemas Somáticos (C - $*p=0.0044$, $r=0.485$).

Figura 11 - Correlação entre Sonolência Excessiva Diurna (SED) e memória visual do GP ($*p=0.040$, $r= -0.235$).

Figura 12 - Correlação entre Atenção Seletiva e o conteúdo noturno de aMT6s do GP ($*p=0.040$, $r=0.432$).

Figura 13 - Correlação entre QI de execução e conteúdo diurno de aMT6s no GP (*p=0.040, r=0.687).

Figura 14 – Correlação entre o Distúrbio de Início e Manutenção do Sono e a concentração noturna de aMT6s no GP (*p=0.450, r= -0.703).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores da média, mediana, mínimo, máximo e de desvio padrão apresentados pelo GP nas Escalas de comportamento avaliadas pelo CBCL

Tabela 2 – Valores de média, mediana, mínimo, máximo e de desvio padrão apresentados pelo GP na Escala de Distúrbios do Sono para crianças (EDSC).

Tabela 3 – Parâmetros obtidos por meio do COSINOR para o conteúdo de aMT6s utilizando-se 72 horas de coleta do GP.

LISTA DE ABREVIATURAS

6-sulfatoximelatonina (aMT6s)

Síndrome de Williams-Beuren (SWB)

Fluorescent in situ hybridization (FISH)

Cocktail Party Speech (CPS)

Children Behavior Checklist (CBCL/6-18)

Núcleo supraquiasmático (NSQ)

Núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN)

Arilalquil-amina-N-acetiltransferase (AA-NAT)

N-acetilserotonina (NAS)

Apnéia obstrutiva do sono (AOS)

Otite média cerosa (OMC)

Rapid Eye Moviment (REM)

Escala de Distúrbios do Sono para Crianças (EDSC)

Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)

Illinois Test of Psycholinguistic Abillities (ITPA-3)

Teste de Atenção Visual (TAVIS-IV)

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19-24
2. REVISÃO DA LITERATURA	25-35
2.1 Sono-vigília e síndrome de Williams-Beuren (SWB)	26-28
2.2 Memória e síndrome de Williams-Beuren (SWB)	28-35
3. JUSTIFICATIVA	36-37
4. OBJETIVOS	38-39
4.1 Objetivo geral	39-39
4.2 Objetivos específicos	39-39
5. METODOLOGIA	40-47
5.1 Casuística	41-42
5.2 Instrumentos	42-47
5.2.1 Escala de Distúrbio do Sono em crianças (EDSC)	42-43
5.2.2 Caracterização comportamental	43-44
5.2.3 Caracterização das habilidades cognitivas	44-45
5.2.4 Caracterização dos padrões de atenção e memória	45-46
5.3 Coleta de urina para análise do controle da aMT6s	46-47
5.4 Análise laboratorial	47-47
5.5 Análise dos Resultados	47-47
6. RESULTADOS	48-66
6.1 Análise descritiva	49-61
6.1.1 Descrição do perfil da amostra	49-52
6.1.2 Sono	52-55
6.1.3 Memória e Atenção	55-57
6.1.4 Melatonina	57-61
6.2 Análises de correlações dos dados	61-66
7. DISCUSSÃO	67-74
8. CONCLUSÕES	75-77
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78-88
ANEXOS.....	89-94

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é distúrbio genético causado por uma microdeleção na região cromossômica 7q11.23, que contém genes responsáveis principalmente pela produção da elastina (ELÇIOGLU; MACKIE-OGILVIE; DAKER, 1998; SOMERVILLE et al., 2005). Com uma incidência de 1:7500 casos de nascidos vivos, em igual proporcionalidade entre homens e mulheres (STROMME; BJORNSTAD; RAMSTAD, 2002; MACHADO et al., 2001), seu diagnóstico inclui análise do quadro clínico somado a testes laboratoriais (BREUER; MORRISON; TOLMIE, 1996) como a técnica de *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) que detecta a hemizigosidade do gene da elastina a partir da análise sanguínea (JALAL et al., 1996; MACHADO et al., 2001).

O fenótipo da SWB inclui características faciais típicas com terço médio da face achatado, micrognatia, orelhas salientes, proeminência e inchaço periorbitário, narinas antevertidas, filtro nasal longo e lábios volumosos (MORRIS; DEMSEY; LEONARD, 1988; BAYÉS, 2003). Além das características faciais dismórficas, esses indivíduos também apresentam baixa estatura, anormalidades cardiovasculares e do tecido conjuntivo (SUGAYAMA, 2001).

O fenótipo comportamental apresenta perfil cognitivo e personalidade ímpar, com intenção de interagir e manter a atenção do ouvinte, dificuldade em compreender regras, amabilidade com pessoas estranhas ao seu convívio, medos e fobias, além de deficiência intelectual em diferentes graus. Característica marcante nesta síndrome é o perfil de aparente preservação ou excelência de funcionamento social e de linguagem que recebe o nome de *Cocktail Party Speech* (CPS), por sua sociabilidade, intenção de interagir, relato de experiências pessoais a estranhos, fala fluente e inteligível, frases estereotipadas e clichês

(BELLUGI; KORENBERG; KLIMA, 2001; POBER, 2010). Esta aparente habilidade social e comunicativa contrasta com mau funcionamento cognitivo global e visuo-espacial destes indivíduos. Além disso, estudos mais detalhados mostram problemas na forma fonológica, sintática e semântica da comunicação (ROSSI; MORETTI-FERREIRA; GIACHETI, 2006; DEUTSCH; ROOSE; SCHWARTZ, 2007; JÄRVINEM-PASLEY et al., 2008). A atenção normalmente é reduzida e vem associada à hiperatividade, que combinada à deficiência intelectual aumenta a possibilidade de problemas de aprendizagem (UDWIN, 1990; GREER et al., 1997; AUBRON et al., 2000; MERVIS et al., 2000).

Os níveis de atenção da população com SWB são comprovadamente motivo de queixa dos pais, como relatados em estudos com uso do *Child Behavior Checklist* (CBCL/6-18), demonstrando que combinados às alterações de interação social lideram a lista de problemas de comportamento nestes indivíduos (PAGON et al., 1987; EINFELD et al., 1997; GREER et al., 1997). Contudo, faltam estudos que avaliem os níveis de atenção desta população, já que seu insucesso na área acadêmica pode ser associado à este pré-requisito básico para funções como memória (GARCIA-NONELL et al., 2003).

A memória na SWB fora, em um primeiro momento, descrita como uma de suas características marcantes, graças ao bom desempenho em sua modalidade auditiva verbal de curta duração, justificando a capacidade destes indivíduos em reter informações auditivas, principalmente ligadas à música (PANI et al., 1999; BELLUGI et al., 2000). Contudo, estudos posteriores comprovaram a grande dificuldade destes indivíduos com a memória visuoespacial (JARROLD et al., 2001). Estudos recentes mostram que indivíduos com SWB, quando comparados à controles por idade mental, apresentam prejuízos para ambas as tarefas de memória, tanto auditiva, quanto visuoespacial (SAMPAIO et al., 2008).

A memória auditiva é relacionada normalmente com a capacidade auditiva do indivíduo, sendo assim importante ressaltar que na SWB há comprometimento do processamento auditivo central, com alterações nas habilidades de figura fundo, fechamento auditivo, atenção auditiva, separação e síntese binaural, além de casos com ausência de emissões otoacústicas e hipersensibilidade auditiva para altas frequências (BAROZZI et AL., 2013).

Outra característica comum em indivíduos com SWB é a presença de distúrbios graves no ciclo sono-vigília. Segundo os pais, o sono desses indivíduos não é eficaz, as crianças apresentam grande resistência em ir para a cama, ansiedade em excesso, acordam durante a noite e se mantêm sonolentos durante o dia (ANNAZ et al., 2011). Este tipo de investigação pode ser realizada por meio de dados subjetivos como questionários e diários de sono e/ou dados objetivos como actígrafos e polissonografia. Sabe-se que o sono interfere em diversas funções cognitivas como, por exemplo, atenção e memória (TEIXEIRA et al., 2010). Apesar da relevante importância deste aspecto, poucos estudos exploram os problemas de sono na SWB e, além disso, faltam investigações sobre suas causas, consequências e possíveis tratamentos nesta população.

A polissonografia realizada na SWB mostra alterações em todas as fases do sono (MASON et al., 2011), ou seja, a arquitetura do sono destes sujeitos apresenta alterações em todo o seu ciclo, como tempo reduzido e diminuição da eficiência do sono, movimentos oculares aumentados, aumento do movimento de pernas e braços, aumento da atividade de ondas lentas e diminuição das atividades alfa e sigma (GOLDMAN et al., 2009; GOMBOS; BÓDZIS; KOVÁCS, 2011). Esta condição pode agravar as alterações comportamentais presentes, já que em indivíduos saudáveis o sono é o momento de restauração que assegura o

bom funcionamento das funções cognitivas no dia seguinte (KASTRUP, 2004).

Quanto às causas que levariam aos distúrbios do sono nesta população, a hiperatividade e ansiedade são possíveis candidatas (BLUNDEN et al., 2003; MASON et al., 2011). Porém, uma possibilidade ainda não explorada seria o padrão anormal na síntese de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal na fase de escuro, capaz de modular a qualidade do sono, graças a sua função como transdutora da informação fotoperiódica ambiental (HISSA et al., 2008). Padrões anormais na produção de melatonina têm sido detectados como causa de distúrbios do sono em transtornos do desenvolvimento (MELKE et al., 2007; ANDERSEN et al., 2008; ROSSIGNOL; FRYE, 2011), em doenças neurodegenerativas como Alzheimer (OHASHI et al., 1999; SINGER, 2003), e síndromes como Smith Magenis (POTOCKI et al., 2000; NOVÁKOVÁ et al., 2012).

A via de síntese da melatonina envolve a sinalização da alternância claro-escuro ambiental para a glândula pineal. A retina, órgão sensível à luz ambiental, ao receber a informação fótica, sincroniza os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (NSQ), através do trato retinohipotalâmico. Dos NSQ esta informação é retransmitida para o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), que por sua vez se conecta com a coluna intermediolateral da medula, onde são originadas fibras pré-ganglionares, que chegam ao gânglio simpático cervical superior e em seguida vão atingir a pineal (SIMMONEAUX; RIBELAYGA, 2003). Assim, na ausência da luz ocorre a acetilação da serotonina pela ação da enzima arilalquil-amina-N-acetiltransferase (AA-NAT), originando o precursor N-acetilserotonina (NAS) que é metilada em 5-metoxi-N-acetilriptamina ou melatonina. O aumento de secreção de melatonina bem como sua liberação na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano marca o escuro nestes dois importantes compartimentos de

distribuição (MALPAUX; VIGUIÉ; SKINNER, 1997).

Em diversas condições onde a produção de melatonina pela glândula pineal está defasada, a administração exógena de melatonina tem trazido efeitos satisfatórios na melhora da qualidade do sono e consequentemente do comportamento, atenção e memória (ARGYRIOU; PRAST; PHILIPPU, 1998). Além dos aspectos cronobióticos a melatonina apresenta ainda efeitos neuroprotetores, antioxidantes, antioncostáticos, antiinflamatórios e antinociceptivos (MAESTRONI, 2001). Assim, além do efeito indireto no comportamento, aprendizagem e memória, e sistema imune através da melhora da qualidade do sono, deve-se considerar ainda a possibilidade de um efeito direto da melatonina nestas condições (DE BUTTE; PAPPAS, 2005; PONTES et al., 2007).

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sono-vigília e síndrome de Williams-Beuren (SWB)

Os primeiros estudos da SWB datam da segunda metade do século passado, contudo apenas cerca de 50 anos depois começaram as primeiras investigações sobre aspectos do sono nesta população. Os primeiros artigos discorriam sobre o comportamento dos indivíduos com SWB e frequentemente traziam queixas dos pais quanto aos hábitos do sono (UDWIN; YALE; MARTIN, 1987; SARIMSKI, 1996). A primeira investigação sobre alterações do sono mostrou que cerca de 57% das crianças apresentaram queixas como movimentos excessivos durante o período do sono, agitação exacerbada e tempo reduzido de sono se comparados aos controles. O mesmo estudo sugeriu que as alterações do sono nesta população poderiam estar relacionadas à grande agitação dos mesmos (ARENS et al., 1998).

Posteriormente, estudo de relato de caso foi publicado sobre um indivíduo de um ano e meio de idade com apnéia obstrutiva do sono (AOS) e otite média cerosa (OMC), sendo a principal queixa da família a dificuldade em adormecer comprovada pelo exame de polissonografia, com presença de alto índice de distúrbio respiratório do sono e baixa saturação de oxigênio (MONAFRED; MESSNER, 2006).

Considerando que estes estudos mostravam que havia distúrbio do sono na população infantil de SWB, procurou-se investigar a persistência deste problema até a fase adulta e quais seriam suas características. Em adultos jovens, por meio de questionários do sono e actígrafos, foi constatado, assim como na população infantil, redução do tempo de sono, agitação e movimentos excessivos de pernas e braços, além de

sono fragmentado e sonolência excessiva diurna (GOLDMAN et al., 2009).

Próximo a década de 2000 ocorreu um aumento significativo de pesquisas relacionadas ao sono na SWB mostrando que características como o decréscimo na eficiência do sono, aumento da porcentagem do sono de ondas lentas, decréscimo do sono REM (*Rapid Eye Movement* ou "Movimento Rápido dos Olhos"), aumento de movimento de pernas e ciclos irregulares, compreendem os fatores da arquitetura alterada do sono nesta população (ARENS et al., 1998). O registro dos espectros associado à polissonografia possibilitou analisar quais fases do sono estariam alteradas e a partir disso avaliar o impacto em outras funções, como a dificuldade de aprendizagem apresentada pela população, sugerindo futuras investigações que correlacionassem estes aspectos (GOMBOS; BÓDZIS; KOVÁCS, 2012).

Assim, partindo do pressuposto que o sono na SWB era realmente alterado, novos estudos investigaram o impacto que isso gerava na funcionalidade dos indivíduos. Uma das hipóteses era a de que a agitação e a alteração de sono pudessem influenciar funções cognitivas destes indivíduos e comportamentos como a hipersociabilidade, a ansiedade e dificuldade de atenção (ANNAZ et al., 2011).

MASON et al. (2011) mostraram que distúrbios respiratórios do sono levam a despertares frequentes e que as alterações de comportamento dos indivíduos com SWB são comparáveis aos de indivíduos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), com um quadro de distúrbios de sono com aspectos piores na SWB, sugerindo que além da agitação poderia haver influência genética nesse quadro.

Os genes microdeletados na SWB são em torno de 28 e estão entre os candidatos à

reguladores das mudanças de fases do sono. Estudos de análise dos estágios de sono mostram que o padrão de sono NREM (*Non Rapid Eye Movement* ou "Movimento Não Rápido dos Olhos") em atividade de 8-16Hz está alterado, e sugerem que oscilações ocorridas no tálamo seriam a justificativa mais plausível para a aceleração desta etapa (BÓDZIS; GOMBOS; KOVÁCS, 2012).

A investigação da genética vem crescendo em aspectos relacionados ao sono, assim em 2013 o sono na SWB foi comparado com o da Síndrome de Down, no que concerne a dificuldade de dormir, sendo que a SWB concentrou seus principais problemas em iniciar o sono, agitação extrema e enurese noturna. Quando comparados aos controles ambas as síndromes apresentaram qualidade de sono inferior, sendo que uma das conclusões do estudo foi de que as alterações do sono devem ser relatadas como uma característica típica da SWB (ASHWORTH et al., 2013).

2.2 Memória e síndrome de Williams-Beuren (SWB)

A memória é um assunto que tem sido levado em consideração no estudo da SWB há algum tempo, devido ao fenótipo de aparente facilidade em memorizar frases, palavras e músicas ser característico desta população.

Na década de 90 pesquisadores iniciaram a busca sobre as causas que levariam as crianças com SWB a reter algumas informações de forma perseverante e descartar outras, essenciais para atividades como a escrita. Assim como a hipersociabilidade trazia a idéia errônea de que esses indivíduos tinham a linguagem em sua perfeita condição para atos comunicativos, havia a dificuldade em compreender a capacidade de memória na SWB.

Estes fatores devem-se em grande parte aos aspectos singulares de sua linguagem, portanto o desafio se concentrava em conseguir discernir o quanto esses fatores são consequência um do outro. Investigações das particularidades da linguagem revelavam neste momento uma aparente facilidade em reter a informação fonológica e resgatá-la imediatamente, porém com dificuldade em fornecer seu significado, em utilizá-las de forma adequada e mantê-las por um longo período (VICARI et al., 1996).

Nos últimos cinco anos o número de artigos que enfocam a memória na SWB praticamente dobrou, devido ao no número de casos diagnosticados, provavelmente decorrente modernização dos instrumentos de avaliação e interesse por parte de profissionais e familiares em auxiliar nos aspectos que influenciam a cognição.

Estudo publicado em 2009 propôs a análise da memória visuoespacial em crianças com SWB, e confirmou que esses indivíduos apresentavam todas as tarefas de função visuoespacial abaixo do padrão. Entretanto o fator não condizente com esses dados seria a superior capacidade de reconhecimento de objetos e a dificuldade de organização espacial dos mesmos. O estudo não foi capaz de responder qual seria o distúrbio neurofuncional causador da alteração de memória visuoespacial, contudo foi levantada a hipótese de decorrência de hipoplasia das áreas dorsais do córtex parietal (circuito fronto-parietal) ou possíveis alterações de estruturas subcorticais, como gânglios da base e cerebelo (deficiência processual) (MANDOLESI et al., 2009). A possibilidade em haver alterações no córtex parietal de crianças com SWB levou a estudos com provas de reconhecimento e localização de objetos, que corroboraram a informação de uma evidente superioridade de reconhecimento visual e dificuldade na localização de objetos no espaço. Outros estudos optaram por realizar a prova de reconhecimento de estímulos visuais na

modalidade rápida e tardia, com resultados coerentes com o que é encontrado na literatura, visto que quanto maior o tempo de espera para resgate da informação, pior foi o desempenho desta população, característica que pode estar relacionada diretamente com os problemas referentes à memória de longo prazo (O'HEARN et al., 2009).

As alterações cognitivas são extremamente importantes em se tratando de funções executivas que dependem de seu pleno funcionamento. Assim sendo, na investigação dos aspectos de memória de indivíduos com alteração intelectual, necessariamente elas devem ser levadas em conta. Devido à dificuldade em se encontrar uma população que pudesse ser pareada cronológica e mentalmente com crianças com SWB, estudos utilizaram outras síndromes para comparação, sendo a mais frequente, a síndrome de Down, por apresentar características cognitivas e executivas semelhantes. Um estudo interessante investigou a capacidade de reconhecimento de faces entre as duas populações supracitadas, além de um terceiro grupo de pesquisa composto por autistas de alto funcionamento. Os resultados indicaram que crianças com SWB eram capazes de reconhecer faces familiares, porém apresentaram uma estratégia diferenciada para realizar esta tarefa, separando o todo em partes para compreensão (ANNAZ et al., 2009). Esta estratégia infere a dificuldade em compreender o estímulo visual global, criar conceitos e ser capaz de engramá-los, sendo esse processo muito semelhante ao necessário para constituição da memória de longo prazo. Outros estudos sobre a influência do comportamento e da cognição nos aspectos de memória na população de SWB e síndrome de Down mostraram aspectos de memória auditiva e visual alteradas em ambas as populações. A diferença está no fato de a SWB ter apresentado correlação positiva destes aspectos com a deficiência cognitiva, e a síndrome de Down por sua vez ter apresentado uma correlação

positiva entre memória visual e aspectos comportamentais (EDGIN; PENNINGTON; MERVIS, 2010; CARNEY; BROWN; HENRY, 2013).

O perfil cognitivo da SWB não pode ser considerado homogêneo devido a variação dos graus de deficiência intelectual dentro da mesma população, as alterações de cognição e memória são aspectos frequentes. Discordando do fato de que apenas o perfil cognitivo estaria relacionado com a capacidade mnemônica, pesquisa recente indica que a função executiva seria o principal causador de alterações de memória, e deveria ser avaliada com a mesma atenção, principalmente se levada em conta as recentes discussões sobre o comportamento relacionado também a alterações no lobo frontal (RHODES et al., 2010). Das funções executivas a memória é o aspecto que mais acompanha os níveis de quociente intelectual (QI), conseqüentemente da variação do QI desta população (OSÓRIO et al., 2012).

Com o intuito de buscar em bases anatômicas indicadores das causas das dificuldades de memória, investigações de estruturas neurais começaram a ser realizadas. Sendo assim, uma das primeiras averiguações desse cunho sugeriu que alterações sutis na dimensão e no funcionamento do hipocampo no hemisfério esquerdo estariam presentes em indivíduos com SWB, e teriam uma correlação positiva com os distúrbios de memória (SAMPAIO et al., 2010). Estas alterações, assim como alterações no lobo parietal, estariam presentes nessa população e quando somadas ao genótipo, fariam com que esses indivíduos apresentassem dificuldade em reorientar e resgatar informações visuais. Essas dificuldades poderiam ser generalizadas para questões como a orientação corporal, justificando aspectos motores como a sua falta de coordenação a partir da memória visual (LAKUSTA; DESSALEGN; LANDAU, 2010).

O cerebelo também já foi questionado como estrutura possivelmente causadora das alterações de memória na população de SWB, por ser o responsável sobre o processo de planejamento e recuperação de informações. Com auxílio de exames neuroeletrofisiológicos foi possível observar que crianças com distonia na região cerebelar apresentavam habilidade em memorizar palavras (léxico), contudo não eram capazes de resgatá-las após um período e as utilizar de forma adequada em seus discursos (sintaxe), demonstrando a superioridade da memória auditiva de curto prazo quando relacionada à memória auditiva de longo prazo (TAVANO et al., 2010).

A discussão entre as causas estruturais das alterações de memória giram em torno da dificuldade em compreender se o padrão de desempenho incomum apresentado seria reflexo da imaturidade geral ou decorrente de uma anomalia estrutural proveniente do desenvolvimento cerebral atípico na SWB. A investigação da capacidade de pré escolares com SWB em memorizar um objeto estático e em seguir seu desenvolvimento no espaço, mostrou dificuldade destes indivíduos em buscar o estímulo visual em outros pontos do ambiente. Essa ocorrência poderia ser justificada por alguma alteração parietal, já que a memória estática utilizaria de outra área cortical, aparentemente em funcionamento adequado (O'HEARN; HOFFMAN; LANDAU, 2010). O possível déficit de funcionamento na artéria cerebral dorsal, encontrado nesta população, também poderia estar prejudicando as atividades de memória, principalmente as de modalidade visual, visto sua influência direta na função central (BERNARDINO et al., 2012).

Análises do comportamento em estudos da SWB mostraram que fatores como a hiperatividade, a hipersociabilidade, desvios de conduta e alterações emocionais podem estar diretamente relacionados com os níveis de atenção e consequentemente de memória.

Os déficits cognitivos e a hipersociabilidade poderiam ser relacionados a respostas sociais inibitórias que seriam um fator somatório para a dificuldade de adaptação e memorização (MENGINI et al., 2010). Questões de comportamento são constantemente relacionadas com funções executivas e consequentemente com a memória de trabalho, ambos fatores alterados na população de SWB. A manipulação da informação recebida de forma auditiva ou visual é prejudicada nesta população e quando somada as alterações de comportamento decorrentes de seu fenótipo, torna improvável que haja um desempenho adequado nas tarefas de recordação do estímulo oferecido (RHODES et al., 2011).

A capacidade em recordar melodias é uma característica marcante na SWB, sendo normalmente acompanhada pelo gosto por instrumentos musicais e facilidade na aprendizagem de seu manuseio. A partir desta informação, a memória auditiva foi testada com auxílio de estímulo verbal e estímulo verbal cantado, apresentados individualmente. Os resultados demonstraram que crianças que frequentavam aulas de música apresentavam desempenho superior na tarefa cantada e memória auditiva mais próxima do adequado que o restante do grupo (MARTENS; JURGENS; STEELE, 2011). Não se sabe até que ponto a habilidade musical auxilia no desempenho da memória auditiva de indivíduos com a SWB, contudo é correto afirmar que o treinamento melódico atua de forma eficaz no desenvolvimento do processamento temporal e na neuroplasticidade (MUSIEK; SHINN; HARE, 2002). Talvez nesta população tal característica seja uma tentativa de compensar o decréscimo no funcionamento de alguma outra estrutura encefálica, como o exemplo o hipocampo.

As inferências feitas em estudos anteriores sobre as desordens estruturais seriam corroboradas de forma adequada se utilizados exames específicos para sua mensuração e

avaliação de integridade. De tal modo a utilização de exames de neuroimagem auxiliaram, sanando questionamentos sobre pré requisitos para função. Estudos recentes de neuroimagem comprovam a existência de forte correlação entre o alargamento do *vermis* cerebelar posterior e alterações de funções executivas, principalmente da memória verbal de curto prazo. O tipo de alteração encefálica relatada pode ser o fator determinante que justifique também algumas características do fenótipo da SWB como a hipersociabilidade e labilidade emocional, importantes aspectos dos desvios do comportamento apresentado (MENGHINI et al., 2013).

Há evidências de que a memória de longo prazo esteja também alterada na SWB, contudo pesquisas que enfoquem este aspecto ainda são escassas. Um estudo recente propôs avaliar a capacidade de crianças com SWB em reter informações e ser capaz de resgatá-las de forma apropriada após um longo período. Os resultados indicam uma dissociação entre a memória de longo prazo e a familiaridade com o estímulo fornecido, reforçando a idéia de que reter a informação já seria uma tarefa complicada nestes casos, contudo dificuldade maior seria manipular esta informação (CONSTANZO; VICARI; CALERZIMO, 2013). O aumento do desempenho em tarefas com estímulos familiares a essas crianças traz uma importante informação, de que independente da dificuldade de memória o treinamento é capaz de aumentar a expectativa de aprendizagem.

A problemática em delinear a memória na população de SWB seria a necessidade de compreender qual é a real condição de desenvolvimento dos aspectos da memória. Os resultados até o momento sugerem alterações de memória tanto visual quanto espacial, em diferentes graus, contemplando todas as faixas etárias. Contudo, além dos aspectos cognitivos, devem ser levados em conta os aspectos cronológicos, visto que apesar do

desempenho inferior ao adequado, há uma evolução no processo de capacidade mnemônica de acordo com o avanço da faixa etária. Essa afirmação traz a luz, a necessidade em diferenciar o que de fato é alteração do que seria um atraso no desenvolvimento da memória, bem como analisar seu desempenho (CARNEY et al., 2013).

JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Partindo do pressuposto de que a qualidade do sono é essencial para o desenvolvimento adequado das funções cognitivas, psíquicas e físicas, seus problemas acarretariam respostas ainda mais insatisfatórias no comportamento. Apesar do relato dos pais sobre alta incidência de problemas de sono, poucos estudos investigaram até o momento distúrbios do sono em SWB (GOLDMAN et al., 2009; GOMBOS; BÓDZIS; KOVÁCS, 2011; ANNAZ et al., 2011) e sua influência nos quadros de dificuldade de atenção (GARCÍA-NONELL et al., 2003), alterações de aprendizagem (GREER et al., 1997; MERVIS et al., 2000) e hiperatividade (BLUNDEN; BEEB, 2006).

Ainda, apesar da comprovada importância da melatonina para o início, manutenção e qualidade do sono, ainda não foram avaliados os níveis deste hormônio e sua correlação com os problemas de sono ou de memória apresentados por esta população.

Este estudo tem o intuito de caracterizar o ciclo sono-vigília, comportamento, e padrões de atenção e memória em SW e correlacioná-los com o ritmo de produção de melatonina, o que contribuirá no entendimento das causas e consequências dos distúrbios do sono nestes indivíduos, além de levantar esclarecimentos que possam auxiliar em suas futuras investigações farmacológicas.

OBJETIVOS

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

- Investigar o sono, comportamento, atenção e memória em indivíduos com SWB e correlacioná-los com o padrão rítmico das concentrações de melatonina, através da dosagem de seu metabólito aMT6s.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar os distúrbios do sono e comportamento em indivíduos com SWB e seus respectivos controles;
- Identificar o desempenho de atenção e memória em indivíduos com SWB;
- Investigar o conteúdo de aMT6s e a variação rítmica em indivíduos com SWB e seus respectivos controles;
- Correlacionar os distúrbios do sono, problemas do comportamento, níveis de atenção e memória, e conteúdo de aMT6s de indivíduos com SWB e seus respectivos controles.

METODOLOGIA

5. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo clínico transversal, em conformidade com as Normas Regulamentadoras em Pesquisa em Seres Humanos, aprovado pelo CEP da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília (Processo 0548/2012).

A participação dos indivíduos neste estudo foi vinculado ao aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 1) pelos pais e/ou responsáveis, elaborado para fins específicos desta pesquisa, segundo recomendações da Resolução CNS 196/96.

5.1 Casuística

Participaram desta pesquisa 23 crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 18 anos, de ambos os gêneros com diagnóstico médico e genético de SWB, segundo os critérios propostos pela CID-10 (Classificação Internacional de Doenças OMS, 2000) e pela técnica de FISH, todos provenientes da Associação Brasileira de Síndrome de Williams – São Paulo/Brasil (ABSW). Deste total, 8 indivíduos não realizaram a etapa de coleta de urina para análise do conteúdo de aMT6s, devido a residir em locais fora da cidade de São Paulo ou não disponibilidade de tempo.

Deste modo, o grupo de pesquisa foi constituído por 15 indivíduos (GP), sendo 9 (60%) do sexo masculino e 6 (40%) do sexo feminino, com idades de 6 a 17 anos (Média= 12 anos 1 mês; Desvio Padrão= 3 anos 7 meses).

Foram excluídos do GP, indivíduos que fizessem uso melatonina ou de medicamentos que influenciassem a via de síntese e ou de liberação de melatonina, ou que possuíssem deficiência auditiva.

Grupo Controle (GC): Participaram da pesquisa também 15 indivíduos, sendo pareados por gênero e idade cronológica ao GP.

Não foram incluídos no estudo indivíduos com evidências e/ou queixas de alterações do desenvolvimento motor, cognitivo e de linguagem (DOYEN et al., 2011), histórico de doenças psiquiátricas e neurológicas e como no grupo pesquisa, indivíduos com uso de medicamentos que influenciem a via de síntese ou de liberação de melatonina (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

5.2 Instrumentos

5.2.1 Escala de Distúrbio do Sono em crianças (EDSC)

Para avaliar o padrão de sono das crianças e adolescentes foi utilizada a Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC), um instrumento com 26 itens que analisam aspectos relacionados à qualidade do sono (BRUNI et al., 1996) (Anexo 2). Neste estudo foi utilizada a versão brasileira na qual cada item é numerado em um escore de 1 (nunca) a 5 (sempre), por sua frequência nas últimas 6 semanas (FERREIRA et al., 2009).

Os escores da escala foram agrupados em seis fatores, segundo a proposta do instrumento, a saber: ***Distúrbios do sono de início e manutenção do sono - DIMS*** (duração do sono - questão 1, latência do sono - questão 2, ir para a cama sem relutância - questão 3, dificuldade em adormecer - questão 4, adormecer sem ansiedade - questão 5, despertares noturnos - questão 10 e dificuldade em adormecer - questão 11); ***Distúrbios respiratórios do sono – DRS*** (dificuldades respiratórias - questão 13, apnéia do sono - questão 14 e ronco - questão 15); ***Distúrbios do despertar*** (sonambulismo - questão 17, terror noturno - questão 20 e pesadelos - questão 21); ***Distúrbios da transição sono-***

vigília – **DTSV** (“hypnic jerks” - abalos - questão 6, distúrbios rítmicos do movimento - questão 7, alucinações hipnagógicas - questão 8, movimentação noturna - questão 12, sonilóquio - questão 18 e bruxismo - questão 19); **Sonolência excessiva diurna** – **SED** (dificuldade em acordar - questão 22, acordar cansado - questão 23, paralisia do sono - questão 24, sonolência diurna - questão 25); **Hiperhidrose do Sono** – **HS** (adormecer suado - questão 9 e transpirar durante a noite - questão 16).

Levando em consideração os escores obtidos por cada indivíduo, fora utilizado para classificação dos distúrbios do sono o seguinte critério: *DIMS* aceitável até o escore de 21 pontos, *DRS* até 06 pontos, *DD* até 11 pontos, *DTSV* até 23 pontos, *SED* até 19 pontos, e *HS* até 07 pontos.

5.2.2 Caracterização Comportamental

Os perfis comportamentais da SWB e seus respectivos controles foram obtidos a partir do inventário de comportamento “*Child Behavior Checklist for ages 6-18*” (CBCL/6-18) (ACHENBACH, 1991), sendo utilizada a sua versão brasileira (BORDIM; PAULA E DUARTE, 2001). O questionário foi aplicado por meio de entrevista direta com os pais ou responsáveis, com o intuito de levantar informações a partir de 113 itens relativos a problemas de comportamento em que o informante deveria classificar o comportamento em: falso ou ausente (escore=0); parcialmente verdadeiro ou às vezes presente (escore=1); e, bastante verdadeiro ou frequentemente presente (escore=2). Foram registrados apenas problemas de comportamento identificados pelos pais ocorridos nos últimos 6 meses em relação à data de aplicação do questionário (BORDIN; MARI; 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 somatório dos escores obtidos permite ao avaliador traçar um perfil comportamental da criança ou adolescente, derivado da análise de oito agrupamentos de itens: I – Ansiedade e depressão; II – Retraimento; III – Somático; IV – Social; V – Pensamento; - VI – Atenção; VII – Problemas delinquentes; VIII – Agressividade. A somatória dos três primeiros agrupamentos compreende a ***Escala de Internalização*** e dos agrupamentos; VII e VIII a ***Escala de Externalização*** (ACHENBACH, 1991).

Nas escalas, o escore para a categoria não clínica deve ser inferior a 67; para a categoria limítrofe ser de 67 a 70, inclusive; e, para a categoria clínica, ser maior que 70. Em relação às escalas internalizante e externalizante, este índice deve ser inferior a 60 para a categoria não clínica; para a categoria limítrofe, ser de 60 a 63, inclusive; e, para a categoria clínica, ser maior que 63. Para pesquisas, o manual sugere três níveis: não clínico, limítrofe e clínico.

5.2.3. Caracterização das habilidades cognitivas

As habilidades cognitivas foram caracterizadas a partir dos testes propostos dentro da Escala Weschler de Inteligência, que devido à faixa etária contemplada pelo estudo contemplaram duas de suas modalidades: o “*Wechsler Intelligence Scale for Children*”

WISC-III proposto para crianças de 6 a 16 anos (WECHSLER, 1991), e “*Wechsler Adult Intelligence Scale*” WAIS-III proposto para adultos de 16 a 89 anos (WECHSLER, 1997), sendo que foram utilizadas suas versões brasileiras (NASCIMENTO, 2000; FIGUEIREDO, 2001). Os testes foram aplicados por psicóloga colaboradora do projeto e compreenderam a análise dos quocientes intelectuais verbais, de execução e geral.

Para este fim foi utilizada sua forma reduzida, composta por dois testes de QI executivo (Armar Objetos e Cubos) e dois testes de QI verbal (Vocabulário e Semelhanças), chegando assim a uma estimativa do quociente intelectual. Foi considerado, segundo o proposto pelo teste como normalidade o QI acima de 85, como limítrofe de 71 a 84, e abaixo de 70 como retardo mental.

5.2.4. Caracterização dos padrões de atenção e memória

Primeiramente o grupo composto por indivíduos com SWB e seus respectivos controles, foram submetidos à meatoscopia para investigação de integridade de canal auditivo e membrana timpânica, bem como realizada anamnese para detecção de possível queixa ou deficiência auditiva que interferisse na avaliação das funções de atenção e memória.

As informações sobre memória auditiva foram levantadas a partir do registro da prova específica de memorização de sequência de dígitos inclusa no teste WISC-III e WAIS-III. A caracterização da memória visual foi obtida a partir do terceiro subteste do *Illinois Test Psycholinguistic of Abilities* (ITPA-3), de memória sequencial visual composto por 25 sequências de figuras que variam de 1 a 8 elementos, sem significado que avaliam a capacidade de reproduzir o estímulo apresentado imediatamente. Foi utilizada a versão

brasileira do teste de habilidades psicolinguísticas. (BOGOSSIAN, 1975; SANTOS, 1977)

A caracterização da atenção visual foi obtida a partir do Teste de Atenção Visual (TAVIS-IV), que consiste de um programa computadorizado contendo três etapas que avaliam a capacidade do indivíduo em reconhecer o estímulo alvo em meio à distratores, em reconhecer semelhança e diferença entre os estímulos apresentados, e manter a atenção para a tela do computador e aguardar a presença do estímulo alvo, respondendo imediatamente à sua aparição (DUCHESNE & MATTOS, 1997). O teste reconhece três tipos de erros, sendo eles por ação, omissão e tempo de reação, visto que sucessivos erros resultam no aborto automático da prova, bem como fornece resultados de acordo com a idade cronológica dos indivíduos.

5.3 Coleta de urina para análise do conteúdo de aMT6s

A coleta de urina foi realizada em domicílio, pelos pais, em diferentes horários das 24 horas do dia, durante três dias (72 horas consecutivas). As amostras foram coletadas pelos próprios responsáveis em recipiente limpo, sem acréscimo de conservantes ou inibidores de protease, etiquetados com marcação de data, hora e identificação, e ficaram armazenadas a 4°C até a retirada em domicílio e transferência para o laboratório.

No laboratório, as amostras tiveram seu volume aferido e foram centrifugadas a uma velocidade de 3900 rpm (rotações por minuto) por um período de 10 minutos em tubos de 15ml. Em seguida foram produzidas alíquotas de 1ml por período, misturando-se proporcionalmente as urinas coletadas nas várias micções de cada período: 06:00-12:00,

12:00-18:00, 18:00-24:00 e 00:00-06:00. Os microtubos foram armazenados a -20°C até o momento da dosagem de aMT6s.

5.4 Análise laboratorial

Para a quantificação do conteúdo de aMT6s foi utilizado o método ELISA (do inglês, *Enzyme linked immunosorbent assay*), utilizando-se *kit* comercial (IBL, Hamburgo, Alemanha). Os resultados foram expressos em ng de aMT6s por ml de urina.

5.5 Análise dos Resultados

A análise descritiva dos resultados foi utilizada com o intuito de demonstrar a dispersão dos dados a partir da Média (M), Mediana (Md), Desvio Padrão (SD), valores Mínimo (Mín.) e Máximo (Máx.). Para comparação de grupos fora aplicado o teste de *Mann-Whitney U* e teste *Wilcoxon*, e para análise de correlação entre as variáveis distúrbios do sono, distúrbios do comportamento, níveis de atenção e memória e aMT6s foi utilizada a correlação linear de postos de *Spearman*. O valor de significância adotado para esta pesquisa fora de 5%, logo a importância de $p < 0.05$. Os testes estatísticos foram realizados com o auxílio dos softwares Prism 5.0 versão para Windows (Graphpad Software®) e Statistic 7.0 versão para Windows (Statistic Software®).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

6.1.1 Descrição do perfil da amostra

Todos os indivíduos do GP realizaram meatoscopia com resultados dentro dos padrões de normalidade, apresentaram ausência de histórico de deficiência auditiva ou visual e ausência de queixas relacionadas com os limiares auditivos ou acuidade visual. Além disso, não faziam uso exógeno de melatonina ou medicamentos que influenciassem a via de síntese e/ou de liberação deste hormônio. Todos apresentaram prévio diagnóstico de SWB confirmado pelo exame citogenético de FISH.

No GP o quociente intelectual total, variou de 44 a 95 pontos, com $M=72,3$ ($\pm 15,54$) (limítrofe); seu subquociente verbal variou entre 46 e 102 pontos com $M=72,46$ ($\pm 16,01$) (limítrofe); já o de execução apresentou um valor médio um pouco maior de $M=73,8$ ($\pm 15,54$) (limítrofe) variando entre 52 e 103 pontos.

Quanto à escolaridade pudemos identificar que 85% dos indivíduos do GP ($n=13$) frequentam a escola regular somada ao reforço escolar periódico, sendo que dos dois indivíduos restantes, um frequenta a APAE e o outro relatou desistência escolar, ambos devido ao fracasso acadêmico.

O perfil sóciodemográfico do GP apresentou as seguintes concentrações populacionais: 20% da população investigada na classificação A2, 35% da população na classificação B2, 20% na classe C1, e também 20% na classe C2, e por fim 5% da

população estão inseridos na classificação D (Figura 1).

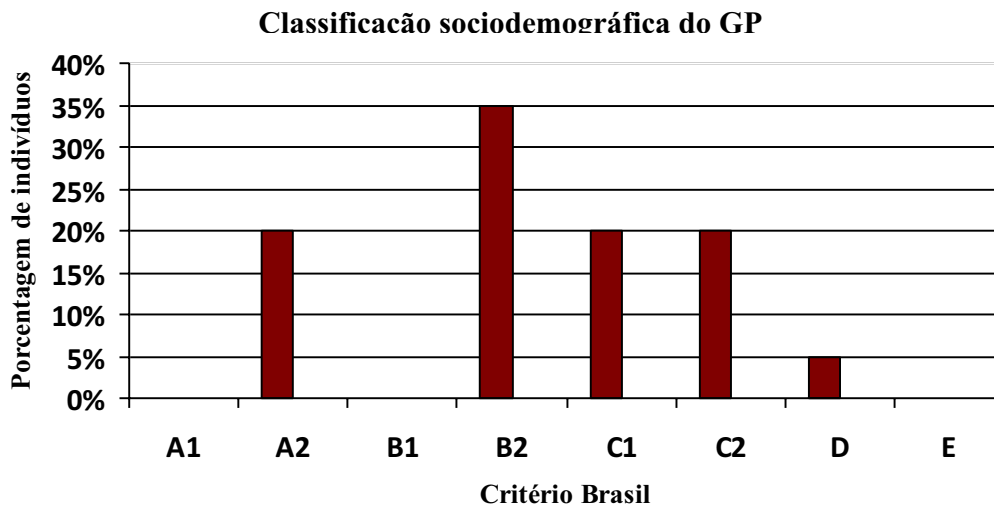


Figura 1. Perfil sóciodemográfico da população do GP, de acordo com a escala definida pelo Critério Brasil (ABEP, 2008). A porcentagem de indivíduos total dividiu-se em: 20% na classe A2 (alta), 35% na classe B2 (média alta), 20% na classe C1 e 20% na classe C2 (média baixa), e os últimos 5% na classe D (baixa).

O perfil comportamental do GP foi marcado por alterações clínicas significantes na pontuação da Escala de Competência Escolar, presente em 80% dos indivíduos, além de alterações relacionadas ao Pensamento (80%), Ansiedade (80%), Afetividade (70%), Atenção e Hiperatividade (55%), Obsessões (55%) e Cognição (50%). Além disso, 90% do GP apresentou alterações na Escala de Problemas Internalizantes, 55% alterações na Escala de Problemas Externalizantes e 85% alteração na Escala Total.

Tabela 1. Valores da média, mediana, mínimo, máximo e de desvio padrão apresentados pelo GP nas Escalas de comportamento avaliadas pelo CBCL

Escala	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Ansiedade*	9,60	10,00	4,00	18,00	3,88
Retraimento	5,60	6,00	0,00	12,00	3,15
Somático	4,26	3,00	0,00	14,00	4,52
Social	8,40	8,00	4,00	14,00	3,58
P. Pensamento*	9,20	8,00	4,00	17,00	3,34
P. Atenção	13,20	13,00	7,00	19,00	4,00
P. Delinquentes	6,93	6,00	0,00	16,00	5,10
Agressividade	14,66	14,00	3,00	30,00	8,18
Internalizantes*	19,46	20,00	5,00	40,00	8,70
Externalizantes	21,60	18,00	5,00	38,00	12,02
Problemas Totais*	82,33	75,00	44,00	124,00	28,39

Os valores das escalas de comportamento avaliadas pelo CBCL apresentaram os seguintes resultados: Ansiedade ($M=9,60 \pm 3,88$); Retraimento ($M=5,60 \pm 3,15$), Somático ($M=4,26 \pm 4,52$), Social ($M=8,40 \pm 3,58$); Problemas do Pensamento ($M=9,20 \pm 3,34$); P. da Atenção ($M=13,20 \pm 4,00$); P. Delinquentes ($M=6,93 \pm 5,10$); Agressividade ($M=14,66 \pm 8,18$); Escala Internalizante ($M=19,46 \pm 8,70$); Escala Externalizante ($M=21,60 \pm 12,02$); Problemas Totais ($M=82,33 \pm 28,39$). Na tabela acima

apresentada, os problemas indicados com o (*) são aqueles onde a mediana do grupo alcançou valores clínicos.

6.1.2 Sono

Os aspectos do sono, avaliados a partir da EDSC mostraram que 65% da população do GP apresentou ao menos um valor elevado nas subescalas da EDSC, indicando ao menos um distúrbio do sono. Os distúrbios mais frequentes foram: Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) em 35% dos indivíduos, Distúrbio de Transição Sono-vigília em 25%, Hiperidrose do Sono em 25%, Distúrbios de Início e Manutenção do Sono (DIMS) em 20% da população, Distúrbio do Despertar também em 20%, e ocorrência de Sonolência Excessiva Diurna em 5% dos casos (Figura 2).

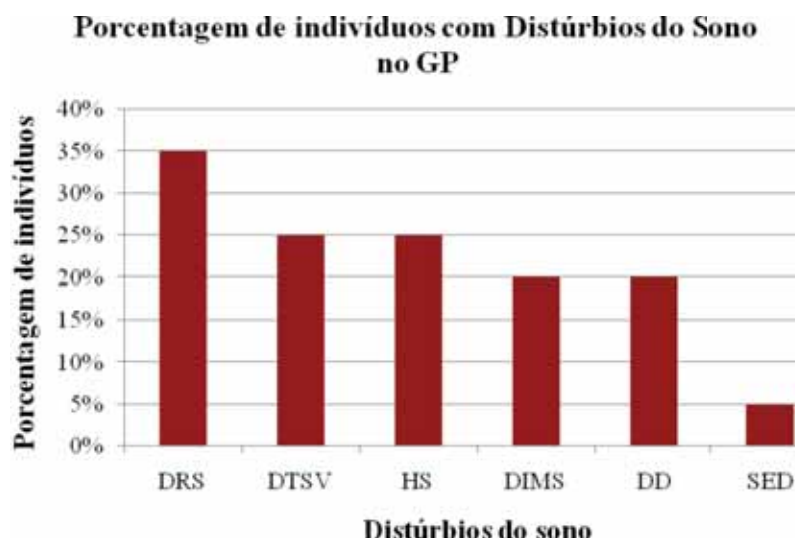


Figura 2. Porcentagem de indivíduos que apresentaram distúrbios do sono no GP.

A análise descritiva dos dados nos mostra que a média (M) de todas as subescalas avaliadas, estão dentro dos padrões de normalidade segundo o proposto pelo teste,

entretanto as diferenças entre os valores mínimo e máximo no GP indicam a heterogeneidade do grupo (Tabela 2).

Tabela 2. Valores de média, mediana, mínimo, máximo e de desvio padrão apresentados pelo GP na Escala de Distúrbios do Sono para crianças (EDSC).

Subescalas	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
DIMS	14,46	13,00	8,00	25,00	4,92
DRS	5,73	5,00	3,00	14,00	3,19
DD	4,33	3,00	3,00	9,00	2,02
DTSV	11,40	11,00	6,00	18,00	3,86
SED	8,86	8,00	5,00	19,00	3,96
HS	4,53	2,00	2,00	10,00	3,35
Total	49,33	46,00	31,00	72,00	12,56

Legenda: Distúrbios de início e manutenção do sono - DIMS; Distúrbios respiratórios do sono – DRS; Distúrbios do despertar - DD; Distúrbios da transição sono-vigília – DTSV; Sonolência excessiva diurna – SED; Hiperhidrose do Sono – HS

Quando comparados aos escores das subescalas da EDSC do GC, os indivíduos do GP apresentaram valores maiores (mediana) indicando maior presença de distúrbios do sono e consequente qualidade de sono rebaixada. Houve diferença estatística entre os grupos nas subescalas de Distúrbio de início e manutenção de sono, Sonolência Excessiva Diurna e Escore Total (Figuras 3B, 3F e 3G). Os outros aspectos do sono avaliados como Distúrbios do Despertar, Distúrbios Respiratórios do Sono, Distúrbios de

Transição Sono-Vigília e Hiperidrose do Sono, tiveram ocorrência no GP, mas sem diferença estatisticamente significativa nos valores da mediana entre o GP e o GC.

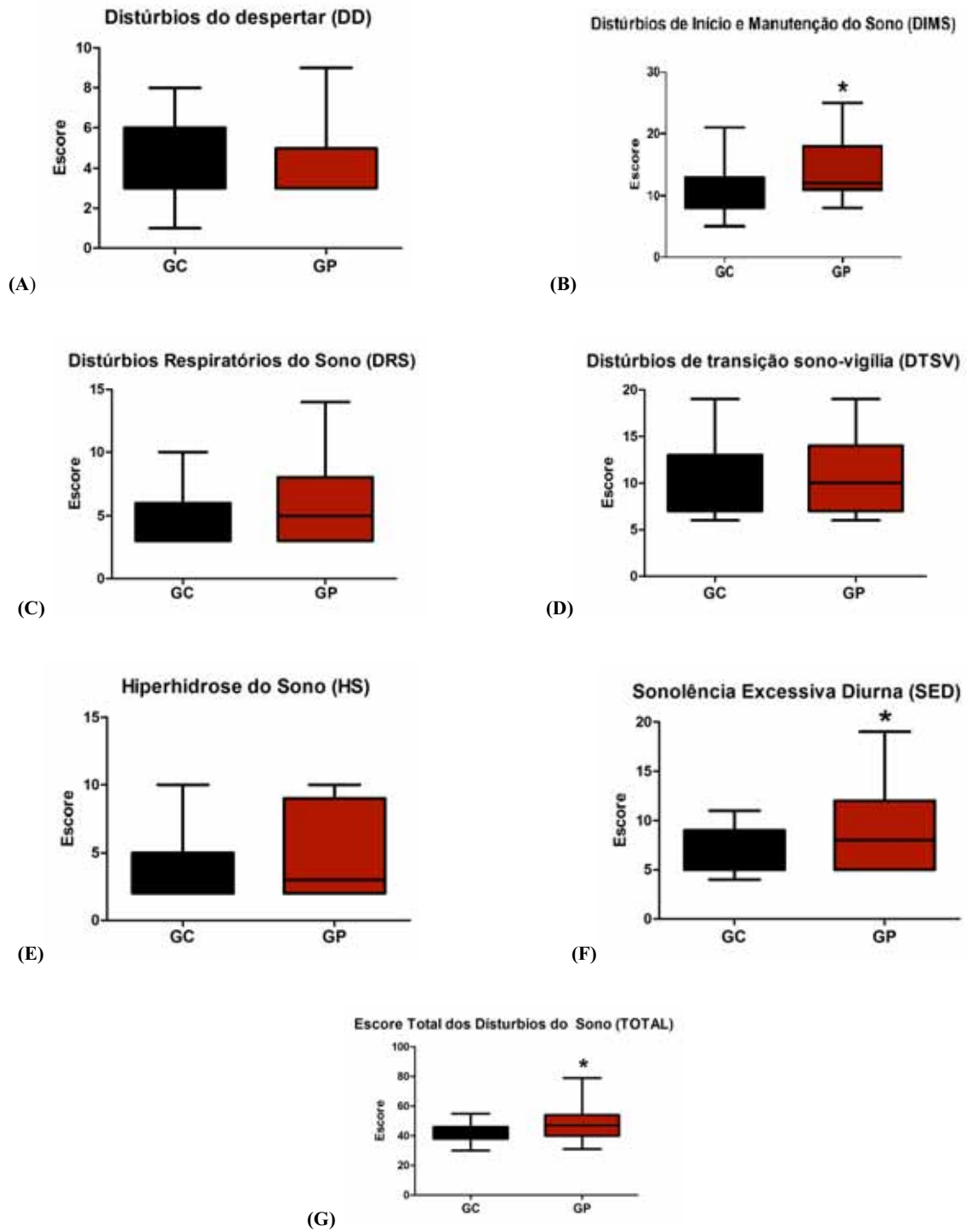


Figura 3. Análise descritiva dos valores (mediana, máximo e mínimo) encontrados em

cada distúrbio do sono (A-G) seguindo a EDSC entre GC e GP (* $p<0.05$).

6.1.3 Memória e atenção

a) Atenção visual

A atenção visual foi avaliada perante três aspectos, sendo eles: atenção seletiva, atenção alternada e atenção sustentada.

Os valores de acerto na prova de atenção seletiva foram abaixo do esperado para a idade cronológica de cada indivíduo do GP, sendo que apresentaram uma mediana (Md) de 11 acertos ($\pm 6,32$), com valor mínimo de 1 e máximo de 28, vale ressaltar que todos tiveram o teste interrompido pelo próprio software devido a sucessivos erros, sendo em sua maioria por ação (resposta a um estímulo não solicitado previamente – estímulo incorreto).

A atenção alternada foi a que revelou maior número de erros de ambos os gêneros, dentre as atenções avaliadas do GP, com Md=11 semelhante à atenção seletiva, porém com desvio padrão maior ($\pm 12,35$). Já a atenção sustentada apresentou Md=56 acertos, com maior concentração de erros por omissão ao estímulo visual solicitado (Figura 4).

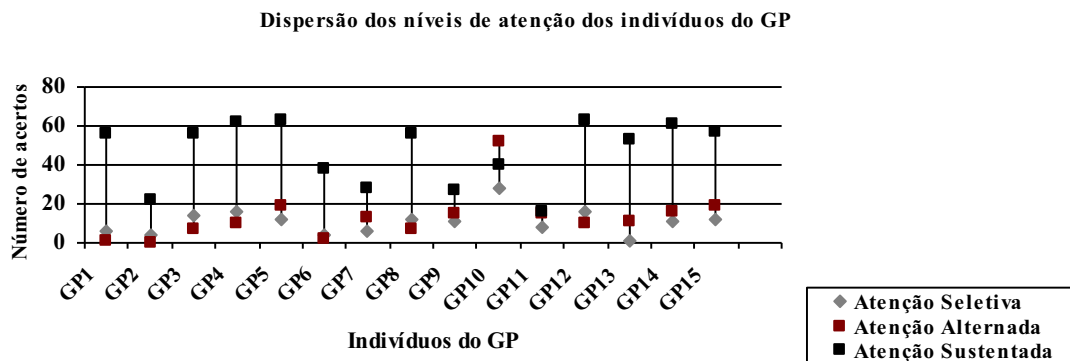


Figura 4. Análise da dispersão do desempenho das tarefas de atenção seletiva, atenção

alternada e atenção sustentada de cada indivíduo do GP (n=15).

b) Memória auditiva

Os resultados da avaliação da memória auditiva demonstraram baixo desempenho, sendo que apenas um indivíduo não foi capaz de obter pontuação mínima (base) para aplicação do teste. Contudo apenas 2 indivíduos foram capazes de ultrapassar a marca de repetição de quatro dígitos, dentre esses é correto afirmar que nenhum apresentou pontuação superior a 50% de acertos no teste, sendo que 11 indivíduos obtiveram valor igual ou inferior a 25% de respostas corretas, e 3 indivíduos apresentaram pontuação também inferior a 50% de acertos nesta etapa.

Dos resultados da memória auditiva obtidos pudemos observar dificuldade na evocação imediata do estímulo oferecido. Seu valor médio ficou em $M=3,20\pm1,97$, abaixo do esperado no teste para a idade cronológica de todos os indivíduos avaliados.

c) Memória visual

A avaliação deste aspecto, assim como a memória auditiva ficou aquém do esperado, sendo que seis indivíduos não foram capazes de atingir a pontuação mínima para a realização do teste. A partir do número de indivíduos restante (n=9) podemos afirmar que todos apresentaram idade psicolinguística abaixo da idade cronológica, com um escore escalar $Md=35$, e $Moda=19$ (n=4), sendo este último valor o escore escalar mais baixo proposto pelo teste. Assim sendo podemos afirmar que 5 indivíduos

apresentaram acertos em mais que 25% do valor total do teste, e 4 apresentaram acerto de >50% no escore total do teste, indicando habilidade alterada em todos os integrantes do GP.

6.1.4 Quantificação da 6 -Sulfatoximelatonina

A análise da aMT6s demonstrou que o conteúdo diurno produzido pelo GP não difere do conteúdo noturno desse mesmo grupo, nem tampouco ao conteúdo diurno de aMT6s produzido pelo GC (Figura 5A e 5B). O conteúdo noturno de aMT6s do GP, por sua vez, foi menor do que o do GC (Figura 5B).

Ao contrario dos indivíduos do grupo controle os níveis de aMT6s encontrados na urina dos indivíduos do GP não variaram de acordo com o período do dia (6:00h-12:00h, 12:00-18:00, 18:00-00:00, 00:00-06:00 h). Assim, não foi possível classificar um pico de conteúdo no GP, enquanto que no GC houve variação nos níveis de produção para cada período, com pico de concentração de aMT6s no período 0-6h. Quando comparados GP e GC em cada período também podemos observar diferença estatisticamente significativa entre os grupos no período da madrugada (0-6h) (Figura 6).

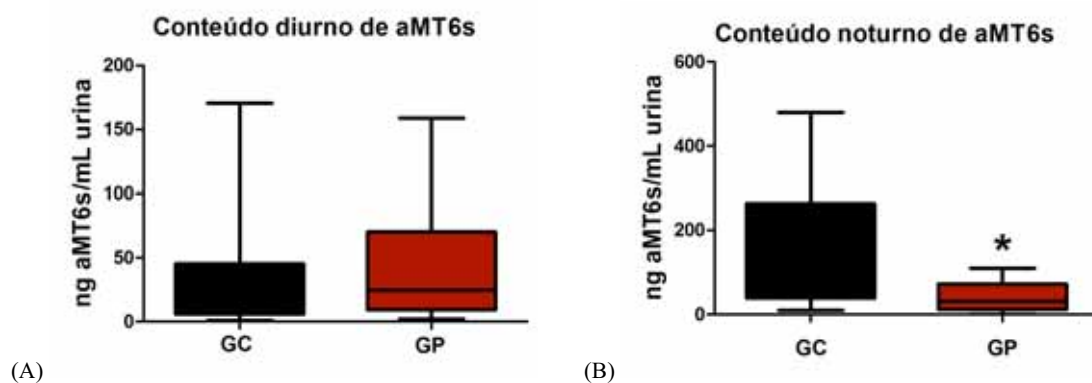


Figura 5. Comparação entre os conteúdos diurnos (A) de aMT6s na urina do grupo controle (GC) e grupo pesquisa (GP) e dos conteúdos noturnos (B) de aMT6s na urina dos grupos GC e GP com valor de diferença estatisticamente significativa (* $p < 0.05$).

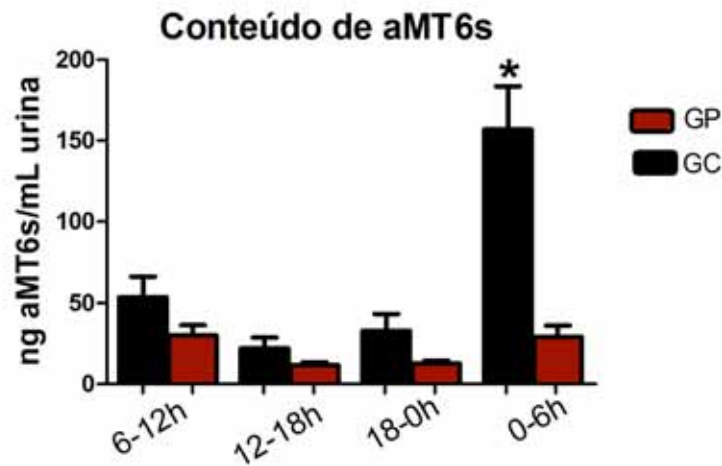


Figura 6. Conteúdo de aMT6s (ng aMT6s / mL de urina) do grupo controle (GC) e do grupo pesquisa (GP) divididos em intervalos de 6h (6:00h-12:00h, 12:00-18:00, 18:00-24:00, 24:00-06:00 h), apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos (* $p < 0.05$) no período 0-6h.

Podemos observar ainda a diferença entre a produção de aMT6s dia e noite no GC e sem variação no GP (Figura 7).

Na tabela 3 estão expressos os valores encontrados no teste de ritmicidade Cosinor dos 15 indivíduos do GP, sendo que destes 40% apresentaram ritmicidade circadiana no conteúdo de aMT6s; 54% dos indivíduos do GP não apresentaram variação rítmica e 6% apresentaram ritmo invertido com o conteúdo de aMT6s à noite menor que o conteúdo durante o dia. No GC, 100 % dos indivíduos apresentaram ritmo normal (Figura 8).

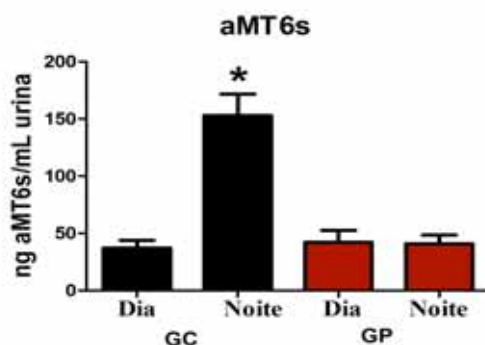


Figura 7. Níveis de aMT6s nos períodos dia e noite entre o grupo controle (GC) e grupo pesquisa (GP) (* $p < 0.05$).

Tabela 3. Parâmetros obtidos por meio do COSINOR para o conteúdo de aMT6s utilizando-se 72 horas de coleta do GP.

Indivíduos	Período	Mesor	Amplitude	Acrofase	%ve TOTAL	Valor de p
GP1	1440	11,333	12,445	869,216	85,415	0,183
GP2	1440	22,667	7,311	996,911	187,699	0,611
GP3	1440	4,083	4,400	329,216	92,742	0,0003*
GP4	1440	31,500	51,372	548,925	69,773	0,022*
GP5	1440	17,500	2,357	147,480	78,301	0,866
GP6	1440	18,833	7,835	1107,64	98,599	0,005*
GP7	1440	56,500	70,901	388,665	52,948	0,220
GP8	1440	23,833	7,214	926,53	95,038	0,429
GP9	1440	32,250	35,073	262,352	85,791	0,005*
GP10	1440	14,333	4,552	1445,02	59,097	0,739
GP11	1440	27,166	27,101	199,757	79,945	0,022*
GP12	1440	10,500	12,903	322,151	93,277	0,001*
GP13	1440	20,500	23,377	373,873	90,122	0,005*
GP14	1440	6,666	3,682	1280,78	79,943	0,207
GP15	1440	13,167	9,501	453,541	79,215	0,117

Legenda: * $p < 0.05$

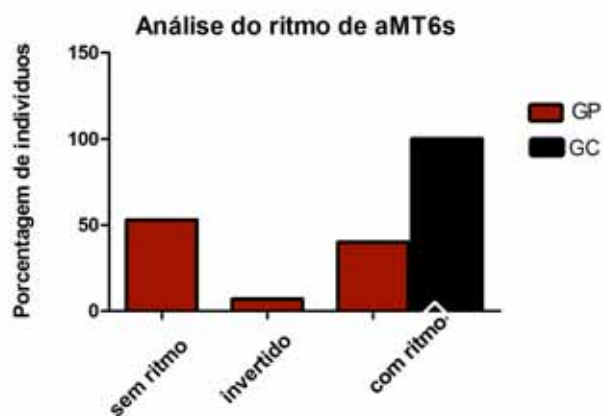


Figura 8. Distribuição (%) do padrão de variação circadiana do conteúdo de aMT6s nos indivíduos do GP (n=15) e do GC (n=15). Sendo: sem ritmo, invertido (pico durante o dia) e com ritmo (pico durante a noite).

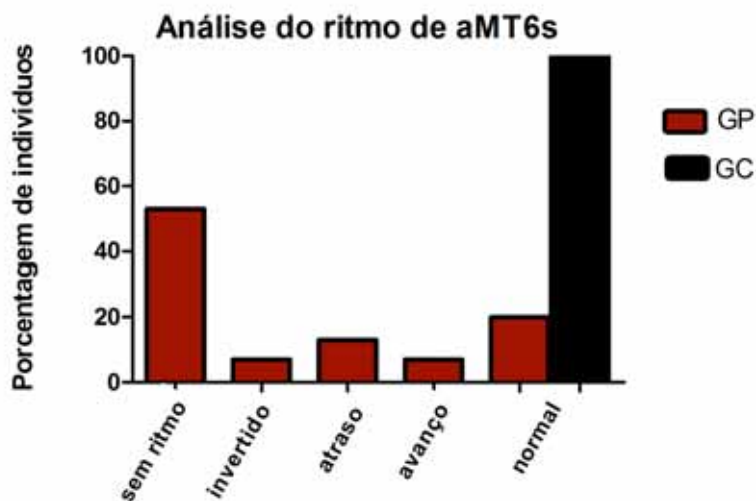


Figura 9. Distribuição (%) do padrão de variação circadiana do conteúdo de aMT6s nos indivíduos do GP (n=15) e do GC (n=15). Sendo: sem variação, invertido (pico durante o dia), com picos atrasado, avançado e normal.

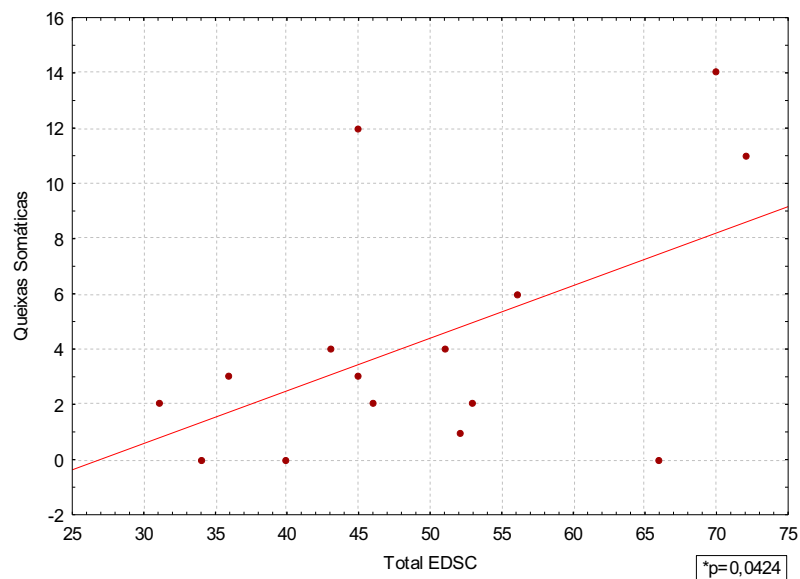
A partir do teste Cosinor, também foi possível observar que a porcentagem de indivíduos com ritmo circadiano dividia-se em indivíduos com ritmos: normais, com atraso ou adiantamento do pico de produção da melatonina. Portanto dos 40% de indivíduos com ritmo circadiano, apenas 21% apresentou pico de produção no horário adequado para os padrões de normalidade, sendo que 13% apresentaram pico atrasado e 6% adiantado (Figura 9).

6.2 Análises de correlação dos dados

Na análise da correlação entre os valores Total da EDSC e do inventário CBCL pudemos observar a influência negativa da baixa qualidade do sono em aspectos do comportamento. Assim, foram encontrados valores de correlação positiva entre os problemas de sono e as seguintes variáveis: Escore de Queixas Somáticas ($p=0.042$, $r=0,573$), Escore de Problemas Somáticos ($p=0.046$, $r=0.389$) e Escore de Problemas Internalizantes ($p=0.044$, $r=0.485$), indicando que quanto maior o valor de distanciamento do comportamento adequado, maior é o valor de alterações relacionadas ao sono (Figura 10A-C).

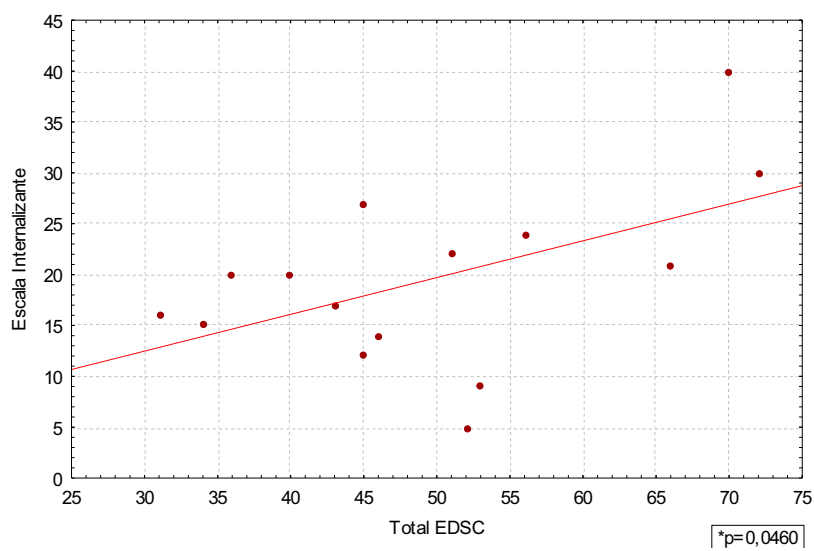
Quando correlacionadas as subescalas do sono com os aspectos mnemônicos avaliados, constatamos que a Sonolência Excessiva Diurna (SED) influencia a memória visual, com valores de significância ($p=0.040$, $r= -0.235$), indicando que quando o indivíduo apresenta altos índices de SED, é baixo o seu desempenho de memória visual (Figura 11).

Correlação entre os escores de Queixas Somáticas e da EDSC dos indivíduos do GP



(A)

Correlação entre os escores da Escala Internalizante e Total da EDSC dos indivíduos do GP



(B)

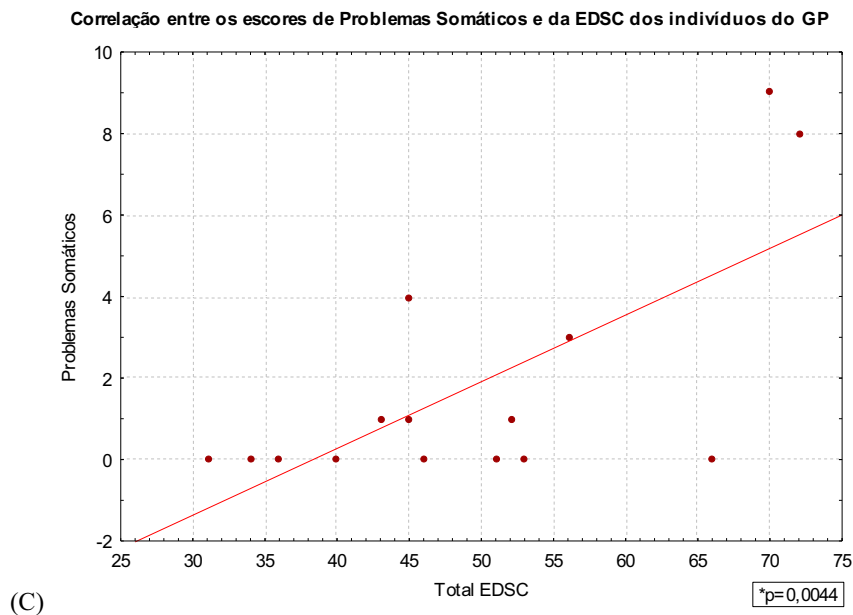


Figura 10. Correlação positiva entre os valores de escore totais da EDSC e as seguintes escalas do comportamento do CBCL: Queixas Somáticas (A) (*p=0.0424, $r=0,573$), Internalizantes (B) (*p=0.0460, $r=0.389$), e Problemas Somáticos (C) (*p=0.0044, $r=0.485$).

Os níveis de concentração do conteúdo de aMT6s do GP apresentaram correlação positiva com a atenção seletiva e com o QI de execução. A atenção seletiva teve uma relação direta com a concentração de aMT6s encontrado no conteúdo acumulado da urina do GP no período da noite ($p=0.040$, $r=0.432$), indicando que quanto melhor o desempenho do indivíduo com SWB em escolher um estímulo visual previamente selecionado e rejeitar outro, maior a concentração de aMT6s no período da noite (Figura 12).

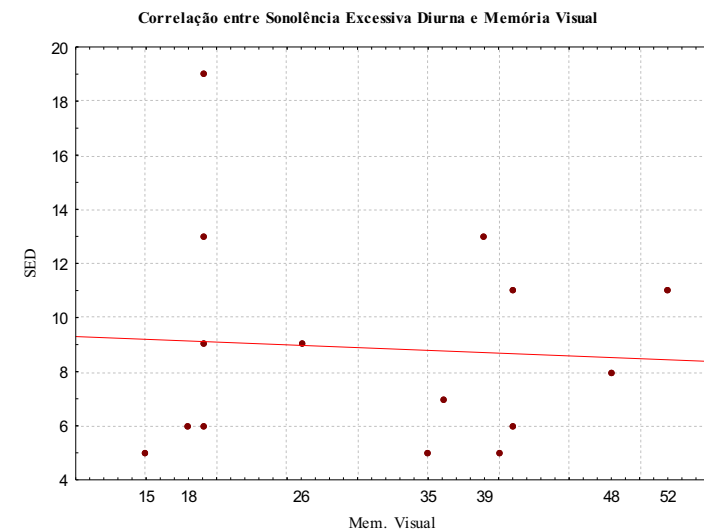


Figura 11. Correlação entre Escore de Sonolência Excessiva Diurna (SED) e Escore de memória visual do GP (* $p=0.040$, $r=-0.235$).

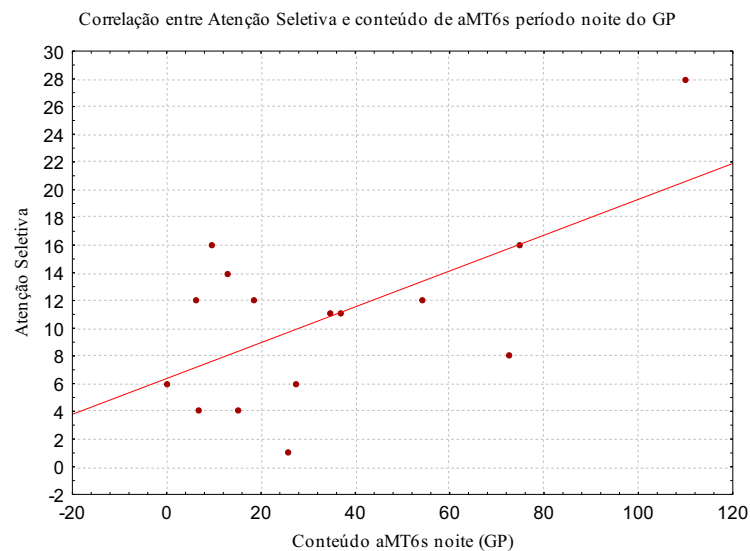


Figura 12. Correlação entre Escore de Atenção Seletiva e concentração do conteúdo de aMT6s ng/ml no período noturno do GP (* $p=0.040$, $r=0.432$).

O QI de execução por sua vez, teve uma relação direta com a concentração de aMT6s encontrado no conteúdo acumulado da urina do GP no período diurno ($p=0.040$,

$r=0.687$), indicando que quanto maior a capacidade do indivíduo com SWB em executar funções cognitivas, maior a concentração de aMT6s no conteúdo de urina produzida no período diurno (Figura 13).

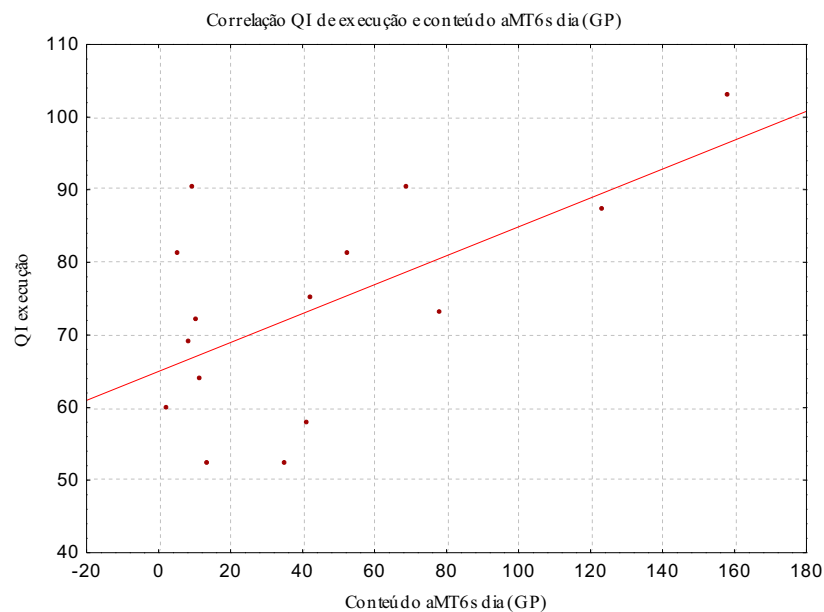


Figura 13. Correlação entre Escore de QI de execução e concentração do conteúdo de aMT6s ng/ml do GP no período diurno (* $p=0.040$, $r=0.687$).

O nível de concentração de aMT6s também apresentou correlação com os DIMS ($p=0.450$, $r= -0.703$), indicando que quanto maior a presença deste distúrbio do sono, menor a concentração de aMT6s encontrada na urina do período da noite dos indivíduos do GP (Figura 14).

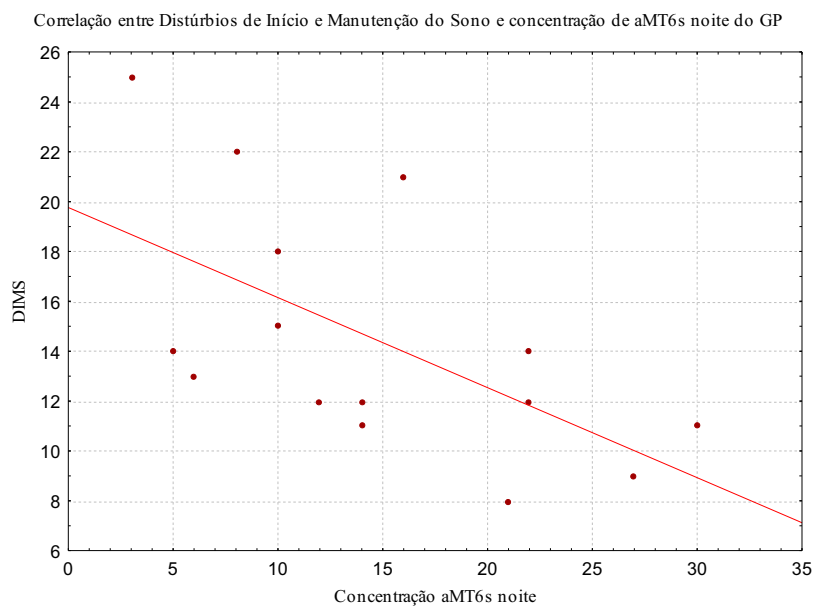


Figura 14. Correlação entre o Escore de Distúrbios de Início e Manutenção do Sono e concentração de aMT6s ng/ml período noite do GP (*p=0.450, r= -0.703).

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Nossos dados demonstraram a partir do perfil da população investigada, quociente intelectual estimado (QI) variando de retardo mental moderado a inteligência média, sendo que a literatura corrobora que a grande maioria destes sujeitos tem QI na faixa entre a deficiência mental leve e o limítrofe, este último valor também encontrado como média de QI no nosso estudo (UDWIN et al., 1987; BELLUGI et al., 1999). O escore entre as funções executivas e verbais do teste foram semelhantes, contrário a estudo anterior, no qual o QI verbal encontrado foi elevado quando comparado ao QI executivo (JARROLD et al., 1999), e em concordância com CARRASCO et al. (2005) que mostraram a equiparação das duas modalidades.

Foi observado que a maioria dos nossos indivíduos, apesar das alterações cognitivas e do fracasso acadêmico, frequenta salas regulares e de apoio (FIDLER; PHILOFSKY; HEPBURN, 2007). O baixo desempenho em aspectos executivos e cognitivos poderia ser relacionado às alterações de comportamento, sendo que nossos resultados mostraram que os indivíduos desta pesquisa apresentaram alterações relacionadas ao pensamento, ansiedade, afetividade, atenção, hiperatividade, obsessões e cognição, assim como descrito na literatura (JOYCE et al., 1996; FARRAN; JARROLD, 2003).

Vale ressaltar que o comportamento foi avaliado a partir de questionário respondido pelas mães dos indivíduos com SWB, portanto as respostas fornecidas são por seu ponto de vista, o que nos leva a ponderar o tipo de relação mãe-criança, o tipo de aceitação da própria síndrome pela família, experiências, entre outros fatores que possam

influenciar as respostas obtidas (WIELEWICKI; GALLO; GROSSI, 2011). Ainda com relação ao comportamento, a Escala de Problemas Internalizantes do inventário comportamental foi a mais afetada dentre as avaliadas, sugerindo que há alteração na forma como esses indivíduos se organizam. Portanto o problema estaria relacionado com pensamento e sentimentos, apesar da habilidade social e afetividade exacerbada nesta população, a grande maioria refere medos diversos, obsessões e ansiedade extrema, três características essenciais para a condição de alterações de cunho Internalizantes que também foram encontradas em nosso estudo (ACHENBACH; EDELBROCH, 1979).

A qualidade do sono do grupo de SWB apresentou-se alterada, com maior concentração de distúrbios em aspectos respiratórios do sono e de transição sono-vigília, corroborando estudos recentes que demonstram alta taxa de alterações de padrão respiratório e de desordens na arquitetura do sono nesta população (ARENS et al., 1998; MONAFRED; MESSNER, 2006; GOLDMAND, 2009). Também encontramos indivíduos com alterações de início e a manutenção do sono, fato que pode estar relacionado à hiperatividade, medo e ansiedade, aspectos frequentes em SWB (ARENS et al., 1998). Quanto à ocorrência de períodos de sonolência durante o dia, não há estudos que o identifiquem, contudo 5% dos indivíduos do nosso grupo SWB apresentaram episódios de sono em situações inadequadas. A avaliação da ritmicidade circadiana da melatonina também não fora descrita anteriormente em estudos sobre o sono em SWB, nossos resultados demonstraram a presença de picos de produção de melatonina atrasados ou adiantados, o que poderia ser uma das causas dos episódios de sonolência diurna (DE LEERSNYDER et al., 2003).

A comparação entre o sono de indivíduos com desenvolvimento adequado e com

SWB, tanto no nosso estudo quanto em estudo anterior mostrou diferença entre estas duas populações, com menor qualidade de sono na SWB (ASHWORTH et al., 2013). Contudo nosso maior valor de significância foi relacionado aos períodos de sonolência diurnos dessa população, quando comparados aos indivíduos controles, fato ainda não explorado em estudos anteriores.

O menor período de sono na população de SWB já foi correlacionado com o rebaixamento nos níveis de atenção (ANNAZ et al., 2011), sendo que pudemos observar essas alterações tanto no relato dos pais (CBCL) quanto em avaliação específica realizada nesta pesquisa a partir do teste de atenção visual (TAVIS). Sendo a atenção um pré-requisito para as atividades de aprendizagem, e a sonolência um fator que influencia diretamente a atenção (HORSTMANN et al., 2000), poderíamos supor que um futuro tratamento para possível melhora na qualidade do sono alteraria os níveis de capacidade atencional. Estudos que analisam sono e níveis de atenção estão sendo realizados em outras populações, em sua grande maioria com trabalhadores noturnos, e indicam claro rebaixamento dos níveis atencionais em pessoas que tem por diversos motivos privação de sono (OLIVEIRA; DE MARTINO, 2013). Além das habilidades sociais e cognitivas afetadas pela privação do sono, também são consequência os episódios de sonolência que por sua vez agregam dificuldades na manutenção da atenção, seja visual ou auditiva.

Em nosso estudo os níveis de atenção visual avaliados foram divididos em três aspectos, ressaltando que todos os SWB apresentaram desempenho rebaixado. A atenção seletiva teve grande ocorrência de erros por ação. Levando-se em consideração que o teste é realizado em um tempo relativamente curto e analisa a rapidez de resposta do indivíduo poderíamos supor que a ansiedade característica presente no fenótipo da

população com SWB, poderia influenciar diretamente a resposta. A atenção alternada apresentou erros de ambos os aspectos, sendo eles por ação e omissão, contudo a forma de apresentação do teste solicita muito da capacidade visual e espacial, sendo esta última característica bastante alterada na SWB (JORDAN et al., 2002). A alteração de atenção visual desta população já fora estudada juntamente com a memória, sendo que foi sugerido que a dificuldade em manter o foco em um objeto e acompanhá-lo em seu desenvolvimento no espaço seria mais complicado do que armazenar a informação deste objeto em meio a outros tantos de forma estática (GARCÍA-NONNEL, 2003). Essa afirmação traz a luz a importância da investigação dos níveis de atenção, visto que sabemos que a memória visual é uma atividade complexa para indivíduos com SWB, contudo a atenção se faz tão importante quanto para execução das tarefas visuais. Por fim a atenção sustentada apresentou grande e gradativo número de erros por omissão, por ser a prova mais longa das três, acreditamos que o tempo de atenção foi reduzido e os indivíduos negligenciaram estímulos gradualmente. O tempo de dedicação para determinada tarefa é extremamente importante para indivíduos com SWB, sendo que seu nível de desatenção aumenta com o tempo, por isso podemos inferir que com o decorrer do tempo a dificuldade do teste seja maior, mesmo sem mudança alguma na tarefa solicitada.

Devido a falta de testes para falantes do português brasileiro, que fossem adaptados e adequados para análise da atenção auditiva em SWB, os níveis de acuidade e ausência de queixas foram nossos delineadores para avaliação da função de memória auditiva.

Ambos os tipos de memória, auditiva e visual, estiveram alteradas em nossa população, sendo que nenhum dos indivíduos foi capaz de realizar mais do que 50% da

prova solicitada. Os escores obtidos foram abaixo da média esperada para a idade cronológica. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as provas auditiva e visual, corroborando estudos que colocam essas duas modalidades como alterações na SWB (VICARI et al., 1996; TAVANO et al., 2010). Já estudo com o *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities* (ITPA) demonstrou superioridade no desempenho de indivíduos com SWB em provas de recepção visual quando comparadas a recepção auditiva (ROSSI et al., 2012).

A memória visual foi considerada até pouco tempo como sendo inferior a memória auditiva, observando fatores como a alta taxa de produção oral e memorização de palavras, e a dificuldade em memorizar estímulos visuais (GREER et al., 1997). Entretanto nosso estudo não observou esta diferença, possivelmente pelo fato de que o estímulo auditivo foi oferecido através de dígitos, sem nenhuma carga semântica e o estímulo visual não possuía formas de objetos concretos. Essa forma de avaliar os aspectos da memória partiu do pressuposto que indivíduos com SWB têm dificuldade apenas de memorização espacial e não de reconhecimento de estímulos, assim não fornecemos o apoio semântico da figura (O'HEARN, HOFFMAN; LANDAU, 2010; BERNARDINO et al., 2012).

Acreditamos também que a relação positiva entre o baixo desempenho de memória visual e a sonolência em períodos inadequados possa ocorrer devido ao rebaixamento dos níveis de atenção durante o dia, principalmente devido ao esforço escolar, diminuindo os níveis de agitação ansiedade e proporcionando o relaxamento muscular e cognitivo, facilitando episódios de sonolência excessiva diurna.

Os níveis de melatonina noturno, representados pelo conteúdo de aMT6s, da

população com SWB foram menores quando comparados aos controles. Foi observada ausência do pico noturno de melatonina sem variações no grupo SWB entre intervalos de 6 horas. A falta de variação nesses períodos pode contribuir para Sonolência Excessiva Diurna (SED), visto que sem o ritmo normal de produção deste hormônio o corpo perde um importante biomarcador do escuro, o que colabora para a pior qualidade de sono (DE LEERSNYDER et al., 2003). A correlação entre a dificuldade em iniciar e manter o sono e a baixa produção noturna de melatonina nestes indivíduos reforça esta idéia. A partir da análise do ritmo de produção de melatonina observamos que 50% da população com SWB não apresenta ritmo, e dos outros 50% apenas 21 % apresentam ritmos normais e os demais ritmos invertidos, com atraso ou adiantamento de do pico de produção deste hormônio. Esses dados servem de subsidio para que em futuros estudos a administração exógena de melatonina possa ser indicada para melhora da qualidade do sono.

Outro aspecto interessante da análise dos resultados obtidos é a correlação positiva entre o quociente intelectual (QI) executivo e o conteúdo de aMT6s diurno em indivíduos com SWB. Alguns estudos em animais vem trazendo a importância da melatonina nos aspectos de memória e cognitivos de uma forma geral, indicando influência direta do hormônio na capacidade mnemônica, o que poderíamos transpor para as funções cognitivas (DE BUTTE; PAPPAS, 2005; CARY et al., 2012).

Quanto às correlações, podemos inferir que as alterações no sono poderiam influenciar os níveis de ansiedade, agitação e atenção e estes por sua vez os aspectos de memória, sendo que o baixo desempenho mnemônico somado a alterações de comportamento resultam no possível fracasso escolar desses indivíduos. O nível de produção de melatonina reduzido e sem variação, com alteração na ritmicidade do

processo, indica que a suplementação com melatonina exógena poderia melhorar a qualidade do sono, afetando consequentemente todas as outras áreas a ele relacionadas.

CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

Neste estudo, os nossos resultados indicam que:

- Indivíduos com SWB apresentam distúrbios do sono como: Distúrbios Respiratórios, Distúrbio de Transição Sono-Vigília, Hiperidrose do Sono, Distúrbio de Início e Manutenção do Sono, Distúrbio do Despertar e Sonolência Excessiva Diurna, com maior ocorrência que o grupo controle.
- O perfil comportamental na SWB está alterado quanto aos aspectos de Ansiedade, Problemas de Pensamento, Problemas Totais e principalmente aos aspectos Internalizantes.
- Os níveis de atenção na SWB foram rebaixados nas três modalidades avaliadas: atenção seletiva, atenção sustentada e atenção alternada, sendo esta última com o maior número de erros.
- A memória auditiva e visual na SWB estão aquém do esperado para a idade cronológica, sendo que não houve diferença entre os dois tipos de memória (visual e auditiva).
- A análise da aMT6s demonstrou que não há diferença entre o conteúdo diurno e noturno em indivíduos com SWB, com baixa concentração noturna comparados aos respectivos controles.
- Dos indivíduos com SWB, 40% apresentaram ritmicidade circadiana (21% com pico de produção normal, 13% com pico atrasado, 6% com pico adiantado), 6% ritmo invertido e 54% não apresentaram ritmo.

- Os distúrbios do sono influenciaram negativamente no comportamento em SWB, quanto as queixas e problemas somáticos, e internalizantes.
- A sonolência excessiva diurna influenciou negativamente a memória visual na SWB.
- O baixo conteúdo noturno de aMT6s influenciou negativamente os níveis de atenção seletiva na SWB.
- A concentração do período diurno de aMT6s apresentou correlação com o quociente intelectual de execução na SWB.
- O baixo conteúdo noturno de aMT6s influenciou na dificuldade de início e manutenção de sono na SWB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2008. Disponível em <www.abep.org.br>.

ACHENBACH, T. M.; EDELBROCK, C. S. The Child Behavior Profile: II. Boys aged 12-16 and girls aged 6-11 and 12-16. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 47, p.223-233, 1979.

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

ANDERSEN, I. M. et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. **Journal of Child Neurology**, v. 23, n. 5, p. 482-485, 2008.

ANNAZ, D. et al. Characterisation of sleep problems in children with Williams syndrome. **Developmental Disabilities**, v. 32, p. 164-169, 2011.

ARENS, T.; WRIGHT, B.; ELLIOT, J.; ZHAO, H.; WANG, P. P. Periodic limb movement in sleep in children with Williams syndrome. **The journal of pediatrics**, v. 133, p. 670-674, 1998.

ARGYRIOU, A.; PRAST, H.; PHILIPPU, A. Melatonin facilitates short-term memory. **European Journal of Pharmacology**, v. 319, n. 2-3, p. 159-162, 1998.

ASHWORTH, A.; HILL, C. M.; KARMILOFF-SMITH, A.; DIMITRIOU, D. Cross syndrome comparison of sleep problems in children with Down syndrome and Williams syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v. 34, p. 1572-1580, 2013.

AUBRON, I. et al. Early revealing of Williams-Beuren syndrome by digestive disorders. **Archieve of Pediatrics**, Barcelona, v. 7, n. 10, p. 1085-1087, 2000.

BAROZZI, S.; SOI, D.; SPREAFICO, E.; BORGHI, A. COMIOTTO, E.; GAGLIARDI, C.; SELICORNI, A.; FORTI, S.; CESARANI, A.; BRAMBILLA, D. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. **European Journal of Medical Genetics**, v. 56, n. 9, p. 490-496, 2013.

BAYÉS, M.; MAGANO, L.F.; RIVERA, N.; FLORES, R.; PÉREZ JURADO, L.A.

Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. **American Journal of Human Genetics**, v.73, n.1, p.131-151, 2003.

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. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v.12, n.1, p. 7-29, 2000.

BELLUGI, U.; KORENBERG, J. E.; KLIMA, E. S. Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. **Clinical Neurosurgery Research**, California, v. 1, n. 3, p. 217-229, 2001.

BERNARDINO, I.; MOUGA, S.; ALMEIDA, J.; ASSELEN, M.; OLIVEIRA, G.; CASTELO-BRANCO, M. A direct comparison of local-global integration in autism and other developmental disorders: implications for the central coherence hypothesis. **PLoS One**, v. 7, n.6, p. 1-11, 2012.

BLUNDEN, S. L., BEEB, D. W. (2006). The contribution of intermittent hypoxia, sleep debt and sleep disruption to daytime performance deficits in children: Consideration of respiratory and non-respiratory sleep disorders. **Sleep Medicine Reviews**, v. 10, n.2, 109–118.

BÓDZIS, R.; GOMBOS, F.; KOVÁCS, I. Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v. 33, p. 153-164, 2012.

BOGOSSIAN, M. A. D. S. Uma visão geral do I.T.P.A.: *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*. **Jornal Brasileiro de Reabilitação Vocal**, v. 1, p. 8-10, 1975.

BORDIN, I. A. S.; MARI, J. J.; CAIEIRO, M. F. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist” (CBCL) Inventário de Comportamentos da Infância e de Adolescência: Dados preliminares. **Revista 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.

BREUER, C. M.; MORRISON, N.; TOLMIE, J. L. Clinical and molecular cytogenetic (FISH) diagnosis of Williams syndrome. **Archieve of Disabilities in Children**, v. 74, p. 59-61, 1996.

CARNEY, D. P. J.; BROWN, J. H.; HENRY, L. A. Executive function in Williams and Down syndromes. **Research in Developmental Disabilities**, v. 34, p. 46-55, 2013.

CARRASCO, X.; CASTILHO, S.; AVARENA, T.; ROTHHAMMNER, P. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. **Pediatric. Neurology**, v. 32, n. 3, p. 166-172, 2005.

CARY, G. A.; CUTTLER, A. S.; DUDA, K. A.; KUSEMA, E. T.; MYERS, J. A., TILDEN, A. R. Melatonin: Neuritogenesis and neuroprotective effects in crustacean x-organ cells. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 161, p. 355-360, 2012.

CONSTANZO, F.; VICARI, S.; CARLESIMO, G. A. Familiarity and recollection in Williams syndrome. **Cortex**, v. 49, p. 232-242, 2013.

DE BUTTE, M.; PAPPAS, B. A. Pinealectomy causes hippocampal CA1 and CA3 cell loss: Reversal by melatonin supplementation. **Neurobiology of Aging**, v. 28, p. 306-313, 2012.

DE LEERSNYDER, H.; BRESSON, J. L.; BLOIS, M. C.; SOUBERBIELLE, J. C.; MOGENET, A.; DELHOTAK-LANDES, B.; SALEFRANQUE, F.; MUNNICH, A. B1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a cicardian disorder, Smith-Magenis syndrome. **Journal of Medicine Genetics**, v. 40, p. 74-78, 2003.

DUSCHENE, M.; MATTOS, P. Normatização de um teste computadorizado de atenção visual. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, n. 1, 1997.

EDGIN, J.; PENNINGTON, B. F.; MERVIS, C. B. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. **Journal of Intellectual Disabilities Research**, v. 54, n. 5, p. 406-417, 2010.

EINFELD, S.L.; TONGE, B.J.; REES, V.W. Behavioral and emotional disturbance in individuals with Williams syndrome. **American Journal of Mental Retardation**, v.102,

n.1, p. 45-53, 1997.

ELÇIOGLU, N.; MACKIE-OGILVIE, C.; DAKER, M. et al. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams Syndrome. **Acta Pediatrics**, v. 87: p. 48-53, 1998.

FARRAN, E. K. Perceptual grouping ability in Williams syndrome: evidence for deviant patterns of performance. **Neuropsychology**, v. 43, n. 5, p. 815-822, 2005.

FERREIRA, V.; R. Sleep Disturbance Scale for Children: Translation, cultural adaptation, and validation. **Sleep Medicine**, v.10, p.457–463, 2009.

FIGUEIREDO, V. L. M. **Uma adaptação brasileira do teste de inteligência WISC-III**. Tese de Doutorado, Curso de Pós-graduação em Psicologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2001.

GARCÍA-NONNEL, C. et al. Síndrome de Williams: memoria, funciones visuoespaciales y funciones visuoespaciales. **Revista de Neurología**, v. 37, n. 9, p. 826-830, 2003.

GOLDMAN, S. E. et al. Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and Young adults with Williams syndrome. **Journal of Intellectual Disabilities Research**, v. 53, n. 2, p. 182-188, 2009.

GOMBOS, F.; BÓDIZS, R.; KOVÁCS, I. Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams syndrome. **Journal of Intellectual Disabilities Research**, v. 55, n. 3, p. 255-262, 2011.

GREER, M. K. et al. Cognitive, adaptive and behavioral characteristics of Williams syndrome. **American Journal of Medicine Genetics**, v. 5, n. 1, p. 103-104, 1997.

HISSA, M. N.; LIMA, G. G.; SIMÕES, J. C.; NUNES, R. T. L.; HISSA, M. R. N. Melatonina e a glândula pineal: artigo de revisão. **Revista Eletrônica de Pesquisa Médica**, v. 2, n. 4, 2008.

HORSTMANN S., HESS C. W., BASSETTI C., GUGGER M., MATHIS J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. **Sleep**, v. 23, n. 3, p.383-389, 2000.

JALAL, S. M.; CRIFASI, P. A.; KARNES, P. M. et al. Cytogenetic testing for Williams Syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 7, n. 1, p. 67-68, 1996.

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, 423-431, 2001.

JARVINEM-PASLEY, A. et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: A model for linking gene, the brain, and behavior. **Review of Psychopathology**, v. 20, n. 1, p. 1-35, 2008.

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

JOYCE, C. A.; ZORICH, B.; PIKE, S. J. et al. Williams-Beuren Syndrome: phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11 and 22 in a series of 52 patients. **American Journal of Medicine Genetics**, v. 33, n. 12, p. 986-992, 1996.

KASTRUP, V. A aprendizagem da atenção na cognição inventiva. **Psychology Society**, v. 16, p. 7-16, 2004.

LAKUSTA, L.; DESSALEGN, B.; LANDAU, B. Impaired geometric reorientation caused by genetic defect. **Psychological and Cognitive Sciences**, v. 107, n. 7, p. 2813-2817, 2010.

MACHADO, A. et al. **Síndrome de Williams: uma revisão bibliográfica**. Tese (Disciplina Genética e Evolução) – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2001. 52p.

MAESTRONI, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin. **Expert Opinion Investigate Drugs**, v. 10, p. 467-476, 2001.

MALPAUX, B. et al. Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. **Brain Research Bulletin**, v. 44, n. 4, p. 431-438, 1997.

MANDOLESI, L.; ADDONA, F.; FOTI, F.; MANGHINI, D.; PETROSINI, L.; VICARI, S. Spatial competences in Williams syndrome: a radial arm maze study. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 27, p. 205-213, 2009.

MARTENS, M. A.; JUNGERS, M. K.; STEELE, A. L. Effect of musical experience on verbal memory in Williams syndrome: Evidence from a novel word learning task. **Neuropsychologia**, v. 49, p.3093-3102, 2011.

MASON, T. B. A. et al. Sleep in children with Williams syndrome. **Sleep Medicine**, v. 14, p. 1-6, 2011.

MELKE, J. et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. **Molecular Psychiatry**, v. 13, p. 90-98, 2007.

MENGHINI, D.; ADDONA, F.; CONSTANZO, F.; VICARI, S. Executive functions in individuals with Williams syndrome. **Journal of Intellectual Disabilities**, v. 54, n. 5, p. 418-432, 2010.

MENGHINI, D.; DI PAOLA, M.; MURRI, R.; CONSTANZO, F.; CALTAGIRONE, C.; VICARI, S.; PETROSINI, L. Cerebellar vermis abnormalities and cognitive functions in individuals with Williams syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, n. 34, p. 2118-2126, 2013.

MERVIS, C.B. et al. The Williams syndrome cognitive profile. **Brain Cognitive**, v.44, n.3, p.604-28, 2000.

MONAFRED, A.; MESSNER, A. Death following tonsillectomy in a child with Williams syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 70, p. 1133-1135, 2006.

MORRIS, C. A. et al. Natural history of Williams Syndrome: physical characteristics. **Journal of Pediatrics**, v. 113, p. 318-326, 1988.

MUSIEK, F. E.; SHINN, J.; HARE, C. Plasticity, auditory training, and auditory processing disorders. **Semin Hearing**, v. 23, n. 4, p. 263-275, 2002.

NASCIMENTO, E. **Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro**. Tese de Doutorado, Curso de Pós-graduação em Psicologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2000.

NOVÁKOVÁ, M. et al. Alteration of the circadian clock in children with Smith-Magenis syndrome. **Journal Clinical Endocrinology Metabolics**, v. 97, n. 2, p. 312-318, 2012.

O'HEARN, K.; COURTNEY, S.; STREET, W.; LANDAU, B. Working memory impairment in people with Williams syndrome: Effects of delay, task and stimuli. **Brain and Cognition**, v. 69, p. 495-503, 2009.

O'HEARN, K.; HOFFMAN, J. E.; LANDAU, B. Developmental profiles for multiple object tracking and spatial memory: typically developing preschoolers and people with Williams syndrome. **Developmental Science**, v. 13, n. 3, p. 430-440, 2010.

OHASHI, Y. et al. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. **Biological Psychiatry**, v. 45, n. 12, p. 1646-1652, 1999.

OLIVEIRA, B, DE MARTINO, M. M. F. Análise das funções cognitivas e sono na equipe de enfermagem nos turnos diurno e noturno. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 1, p.30-36, 2013.

OSÓRIO, A.; CRUZ, R.; SAMPAIO, A.; GARAYBAL, E.; MARTINEZ-REGUEIRO, R.; GONÇALVES, O. F.; CARRACEDO, A.; FERNANDEZ-PIETRO, M. How executive functions are related to intelligence in Williams syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, v. 33, p. 1169-1175, 2012.

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.

PANI, J. R., MERVIS, C. B.; ROBINSON, B. F. Global spatial organization by

individuals with Williams syndrome. **Psychological Science**, v. 10, 453-458, 1999.

PHILOFSKY, A; FIDLER, D. J.; HEPBURN, S. Pragmatic language profiles of school-age children with autism spectrum disorders and Williams Syndrome. **American Journal of Speech-Language Pathology**, v. 16, p. 368-380, 2007.

POBER, B. R. Williams-Beuren syndrome. **New England Journal Medicine**, v. 362, n. 3, p. 239-252, 2010.

PONTES, G. N.; CARDOSO, E. C.; CARNEIRO-SAMPAIO, M .M; MARKUS, R. P. Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF-alpha increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. **Journal Pineal Research**, v. 43, n. 4, p. 365-371, 2007.

POTOCKI, L. et al. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. **Journal of Medicine Genetics**, v. 37, p. 428-433, 2000.

RHODES, S. M.; RIBY, D. M.; FRASER, E.; CAMPBELL, L. E. The extent of working memory deficits associated with Williams syndrome: Exploration of verbal and spatial domains and executive controlled processes. **Brain and Cognition**, v. 77, p. 208-214, 2011.

RHODES, S. M.; RIBY, D. m.; PARK, J.; FRASER, E.; CAMPBELL, L. E. Executive neuropsychological functioning in individuals with Williams syndrome. **Neuropsychologia**, v. 48, p. 1216-1226, 2010.

ROSSI, N. F.; MORETTI-FERREIRA, D; GIACHETI, C. M. Genética e linguagem na Síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, Barueri (SP), v. 18, n. 3, p. 331-338, 2006.

ROSSI, N. F.; HEINZE, E. G.; GIACHETI, C. M.; GONÇALVES, O. F.; SAMPAIO, A. Psycholinguistic abilities of children with Williams syndrome. **Research in**

Developmental Disabilities, v. 33, p.819-824, 2012.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, n. 9, p. 783-792, 2011.

SAMPAIO, A., SOUSA, N., FERNANDEZ M., HENRIQUES, M.; GONÇALVES, O. F. Memory abilities in Williams syndrome: dissociation or developmental delay hypothesis? **Brain and Cognition**, v. 66, p. 290-297, 2008.

SAMPAIO, A., SOUSA, N.; FERNÁNDEZ, M.; VASCONCELOS, C.; SHENTON, M. E.; GONÇALVES, O. Williams Syndrome and Memory: A Neuroanatomic and Cognitive Approach. **Journal of Autism Developmental Disorders**, v. 40, p. 870-877, 2010.

SANTOS, M. J. **Adaptação e validação de três subtestes do *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*** [Dissertação de mestrado], Rio de Janeiro, Pontífica Universidade Católica (PUC), 1977.

SARIMSKI, K. Specific eating and sleeping problems un Prader-Willi and Williams-Beuren syndrome. **Child: Care, Health and Development**, v. 22, n. 3, p. 143-150, 1996.

SIMMONEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonina synthesis by Norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. **Pharmacology Reviews**, v. 55, n. 2, p. 325-295, 2003.

SINGER, C. et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. **Sleep Medicine**, v. 26, n. 7, p. 893-901, 2003.

SOMERVILLE, M. J. et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. **New England Journal Medicine**, v. 20, n.16, p. 1694-1701, 2005.

STROMME, P; BJORNSTAD, P. G.; RAMSTAD, K. Prevalence estimation of Williams

Syndrome. **Journal Child Neurology**, v. 17, p. 269-271, 2002.

SUGAYAMA, S. M. M. **Estudo genético-clínico e citogenética molecular pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) em pacientes com Síndrome de Williams-Beuren**. Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001, 153p.

TAVANO, AL.; GAGLIARDI, C.; MRTELLI, S.; BORGATTI, R. Neurological soft signs feature a double dissociation within the language system in Williams syndrome. **Neuropsychologia**, v. 48, p. 3298-3304, 2010.

TEIXEIRA, M. C. T. V. et al. Fenótipo comportamental e cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Williams-Beuren. **Pró Fono Revista de Atualização Científica**, v. 22, n. 3, p. 215-220, 2010.

UDWIN, O.; YULE, W. Expressive language of children with Williams syndrome. **American Journal of Medicine Genetics**, v. 6, p. 108-114, 1990.

UDWIN, O.; YULE, W.; MARTIN, N. Cognitive abilities and behavioral characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcemia. **Journal of Children Psychology and Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 297-309, 1987.

VICARI, S.; CARLESIMO, G.; BRIZZOLARA, D.; PEZZININI, G. Short-term memory in children with Williams syndrome: A reduced contribution of lexicalsemantic knowledge to word span. **Neuropsychologia**, v. 34, n. 9, p. 919-925, 1996.

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

WECHSLER, D. **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III): Manual**. San Antonio: Psychological Corporation, 1991.

WIELEWICKI, A.; GALLO, A. E.; GROSSI, R. Instrumentos na prática clínica: CBCL como facilitador da análise funcional e do planejamento da intervenção. **Temas em Psicologia**, v. 19, n. 2, p. 513-523, 2011.

ANEXOS

Anexo 1. CEP

 UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Campus de Marília	
Parecer do Projeto nº. 0548/2012	
IDENTIFICAÇÃO	
1. Título do Projeto: Correlações entre sono-vigília, memória e melatonina em síndrome de Williams-Beuren	
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:	
Autor(a): Stella Donadon Santoro	
Orientador(a): Luciana Pinato	
3. Instituição do Pesquisador: Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP/Marília	
4. Apresentação ao CEP: 12/06/2012	
5. Apresentar relatório em: Semestralmente durante a realização da pesquisa.	
Objetivos	
Correlacionar o padrão de sono vigília com o padrão rítmico das concentrações de melatonina, e com o comportamento, atenção e memória na SW.	
SUMÁRIO DO PROJETO	
Caracterizar o padrão de sono-vigília, memória e correlacioná-los às taxas de melatonina e ao comportamento em SW. Metodologia: O grupo pesquisa (GP) composto por 20 crianças de 6 a 18 anos, com diagnóstico genético de SW, e o grupo controle (GC) composto por 20 crianças pareadas por idade, com ausência de histórico para doenças genéticas, neurológicas ou alterações de desenvolvimento cognitivo e motor. Serão utilizados para a coleta de dados a Escala de Distúrbio do Sono em Crianças (EDSC), o Child Behavior Checklist for ages 6-18 (CBCL) para pais e professores, WISC-III e WAIS-III, teste de atenção visual (TAVIS-IV), teste de atenção auditiva (THAAS), memória sequencial de dígitos (WISC-III/WAIS-III) e subteste de memória sequencial visual (ITPA). A coleta de sangue, urina e saliva será realizada para dosagem da melatonina e seu metabólito, bem como para fins diagnósticos. Resultados esperados: Esperamos encontrar nesta população alterações de sono, dificuldades de memória e comportamento, e possível correlação destes fatores com as taxas de melatonina.	
COMENTÁRIO DO RELATOR	
O projeto está instruído segundo as normas da Resolução CNS 196/96 e por isso se encontra em condições de ser executado.	
PARECER FINAL	
O CEP da FFC da UNESP após acatar o parecer do membro relator previamente aprovado para o presente estudo e atendendo a todos os dispositivos das resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como também todos os anexos incluídos na pesquisa resolve aprovar o projeto de pesquisa supracitado.	

Faculdade de Filosofia e Ciências
Avenida Hygino Muzzi Filho, 737 CEP 17.525-000 Marília São Paulo Brasil
Tel 14 3402-1300 fax 14 3402-1302

Pág. 1 de 2

Anexo 2.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós estamos convidando seu filho a participar do projeto de pesquisa intitulado “Correlações entre sono-vigília e melatonina em síndrome de Williams-Beuren” do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília – UNESP, cujos responsáveis são Fga. Stella Donadon Santoro e Prof. Dra. Luciana Pinato.

Para que seja realizada a pesquisa é muito importante a sua participação para levantamento destes dados, pois há a necessidade de comparação das respostas dos pacientes com as de crianças que não apresentam nenhum distúrbio físico e neuropsiquiátrico;

Participar deste projeto é uma opção sua, podendo decidir participar ou não;

A qualquer momento você terá a liberdade de buscar junto aos responsáveis pelo projeto, esclarecimentos de qualquer natureza, inclusive os relativos à metodologia de trabalho.

Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O presente trabalho tem por objetivos:

- a) Caracterizar o comportamento e o sono em crianças com síndrome de Williams-Beuren e seus respectivos controles;
- b) Analisar os níveis de melatonina em crianças com síndrome de Williams-Beuren e seus respectivos controles;

Esperam-se obter os seguintes benefícios decorrentes da presente pesquisa: ampliar o conhecimento sobre a síndrome de Williams-Beuren e se possível um novo agente farmacológico;

Se você decidir participar gostaríamos de informar-lhes que:

- a) Os instrumentos de registro utilizados neste estudo incluem: Questionário do Sono e Comportamento, coleta de urina e amostra de 3ml de saliva (1 colher de sopa), sendo realizada a coleta em casa.
- b) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para a população estudada.
- c) O material biológico será armazenado em nossos bancos de estoque, que tem seu regimento em aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Filosofia e Ciências/Unesp-Marília.
- d) Os resultados poderão demorar meses para ficarem prontos;
- e) Assim que existam resultados, estes serão apresentados a você pelos responsáveis.
- f) Os resultados deverão ser publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais da saúde que tenham interesse nesta área.
- g) Sempre que ocorrerem publicações científicas a sua identidade será mantida em absoluto sigilo.
- h) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos dados completos, não sendo permitido o acesso aos dados por terceiros.

Eu, _____ portador(a) do RG _____ responsável por _____ concordo em participar do referido projeto de pesquisa.

Declaro estar ciente sobre os itens acima mencionados e ter recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, sendo a minha participação voluntária.

Responsável

Stella Donadon Santoro – e mail stellasantoro@marilia.unesp.br (11) 8340-9984 (Tim)
Prof. Dra. Luciana Pinato- e mail lpinato@marilia.unesp.br
Av. Hygino Muzzy Filho 737 - Dept. Fonoaudiologia UNESP/Marília – SP (14) 3402-1324

Anexo 3.

ESCALA DE DISTÚRBIOS DE SONO PARA CRIANÇAS

Nome da criança: _____ Idade: ____ Data: ____/____/____

Instruções: Este questionário permitirá compreender melhor o ritmo sono-vigília de **sua criança** e avaliar se existem problemas relativos a isto. Procure responder todas as perguntas. Ao responder considere cada pergunta em relação aos últimos 6 meses de vida da criança. Preencha ou faça um “X” na alternativa (resposta) mais adequada. Para responder as questões abaixo, sobre **sua criança**, leve em conta a seguinte escala:

1. Quantas horas a criança dorme durante a noite	1. 9-11 Horas	2. 8-9 horas	3. 7-8 horas	4. 5-7 horas	5. Menos de 5 Horas
2. Quanto tempo a criança demora para adormecer	2. Menos de 15 min	2. 15-30 min	3. 30-45 min	4. 45-60 min	5. Mais de 60 min

	Nunca	Ocasionalmente	Algumas vezes	Quase Sempre	Sempre
3. A criança não quer ir para a cama para dormir	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
4. A criança tem dificuldade para adormecer	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
5. Antes de adormecer a criança está agitada, nervosa ou sente medo.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
6. A criança apresenta “movimentos bruscos”, repuxões ou tremores ao adormecer.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
7. Durante a noite a criança faz movimentos rítmicos com a cabeça e corpo	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
8. A criança diz que está vendo “coisas estranhas” um pouco antes de adormecer	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
9. A criança transpira muito ao adormecer	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
10. A criança acorda mais de duas vezes durante a noite	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
11. A criança acorda durante a noite e tem dificuldade em adormecer novamente	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
12. A criança mexe-se continuamente durante o sono.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
13. A criança não respira bem durante o sono	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
14. A criança pára de respirar por alguns instantes durante o sono	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
15. A criança ronca	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
16. A criança transpira muito durante a noite	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
17. A criança levanta-se e senta-se na cama ou anda enquanto dorme	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
18. A criança fala durante o sono	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
19. A criança range os dentes durante o sono	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
20. Durante o sono, a criança grita angustiada, sem conseguir acordar.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
21. A criança tem pesadelos que não lembra no dia seguinte	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
22. A criança tem dificuldade em acordar pela manhã.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
23. Acorda cansada pela manhã	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5

24. Ao acordar a criança não consegue movimentar-se ou fica como se tivesse paralisada por uns minutos	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
25. A criança sente-se sonolenta durante o dia	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5
26. Durante o dia a criança adormece em situações inesperadas sem a visar.	() 1	() 2	() 3	() 4	() 5

Anexo 6.

Orientação de Coleta de Urina e Saliva

Você está participando do projeto de pesquisa intitulado: “Correlação entre sono-vigília, memória e melatonina em síndrome de Williams-Beuren”.

A seguir serão apresentadas as instruções de coleta para o estudo, lembrando que é muito importante que estas sejam realizadas exatamente conforme indicado.

1. COLETA DE URINA

a) No primeiro dia (segunda-feira), quando a criança acordar, ela deverá fazer xixi (esvaziar a bexiga) normalmente pela manhã e esta urina não será usada, será descartada.

b) A partir deste momento toda a urina produzida e liberada nos próximos 3 dias (segunda-feira, terça-feira, quarta-feira e quinta-feira) deverá ser coletada em frascos com etiquetas dadas pelas pesquisadoras que identificarão o nome da criança, dia e o horário da coleta. Para cada urina um frasco.

c) Terminará a coleta com a primeira urina da quinta-feira.

c) Caso seja necessário a coleta de urina no período da noite (para crianças que costumam espontaneamente urinar neste período) a coleta de urina deverá ser realizada com o menor uso de luz, no escuro, se possível.

2. COLETA DE SALIVA

a) As coletas de saliva serão realizadas na quarta-feira em 6 horários diferentes do dia (em um único dia), sendo na fase de claro (8:00h e 12:00h e 18h) e na fase de escuro (22:00h e 1:00h e 4:00h).

b) As coletas na fase escuro deverão ser realizada com o menor uso de luz, no escuro se possível.

c) Os materiais utilizados serão tubos plásticos com algodão específico para a coleta de saliva chamado de "Salivette®". Este dispositivo permite uma coleta fácil e limpa. Os "Salivette®" serão fornecidos pelas pesquisadoras e os procedimentos para a coleta serão:

1. Por um período de 1 hora antes da coleta não ingerir nenhum alimento ou bebida (com exceção de água).
2. Jejum não é necessário após dieta leve, ou 2 horas após as principais refeições (almoço ou jantar).
3. No período de coleta não é permitido ingestão de água, alimento ou qualquer tipo de líquido,
4. Será necessário o uso de luvas, fornecidas pelas pesquisadoras.
5. Remova a tampa superior do tubo,
6. Coloque o algodão presente no interior do "Salivette®", em baixo da língua e aguarde por um período de 2 a 3 minutos. Se o paciente preferir, pode mastigá-lo gentilmente para estimular o fluxo salivar, por um período de 2 a 3 minutos.
7. Quando notar que a esponja está bem embebida de saliva (normalmente ao fim de dois ou três minutos) volte a colocá-la no tubo pequeno e tampe bem. Indicar na etiqueta o correspondente a hora da coleta
8. Se possível, pedir para a criança ainda cuspir por cima do algodão, fechando com a tampa logo a seguir e levando ao congelador.
9. É necessário congelar após a coleta.