

Relato de Caso

Case Report

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica¹
 Camila da Costa Ribeiro¹
 Antonio Richieri-Costa¹
 Célia Maria Giacheti²

Linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento na Síndrome de Joubert: relato de caso

Language, behavior and neurodevelopment in Joubert syndrome: a case report

Descritores

Linguagem Infantil
 Desenvolvimento Infantil
 Desempenho Psicomotor
 Comportamento
 Síndrome de Joubert

Keywords

Child Language
 Child Development
 Psychomotor Performance
 Behavior
 Joubert Syndrome

RESUMO

A síndrome de Joubert (SJ) é uma condição genética heterogênea, rara, do grupo das ciliopatias. Mais de 20 genes foram identificados relacionados com este fenótipo. As principais manifestações incluem hipotonia, ataxia, atraso psicomotor, apraxia oculomotora e anormalidades respiratórias neonatais. O objetivo deste artigo foi apresentar achados de linguagem e neurodesenvolvimento de um indivíduo com diagnóstico da SJ. Foi realizada a anamnese, avaliação genética clínica, observação do comportamento comunicativo, avaliação da linguagem, o Teste de Screening de Desenvolvimento Denver-II (TSDD-II) e a *Early Language Milestone Scale* (ELMS). Os principais achados da Ressonância Magnética do encéfalo mostraram grave hipoplasia do vérmis cerebelar, “sinal do dente molar”, tronco cerebral hipoplásico, atrofia dos hemisférios cerebelares. A avaliação da linguagem mostrou ausência de oralidade, prejuízo na recepção da linguagem, confirmando o diagnóstico de transtorno de linguagem, com grau de comprometimento grave. O TSDD-II e a ELMS comprovaram a observação e avaliação clínica e indicaram atraso grave nos domínios motor, autocuidados e de linguagem receptiva e expressiva. Diante da presença de hipotonia, ataxia, atraso psicomotor e anormalidades respiratórias neonatais é imprescindível a realização de exame por imagem e avaliação genética para o diagnóstico desta condição, tão complexa, com necessidades terapêuticas peculiares. Este conjunto de achados, associado à história familiar e características fenotípicas peculiares reforçam o diagnóstico genético clínico da SJ. Esta síndrome genética é pouco reconhecida e merece ser apresentada para o reconhecimento da comunidade científica, visando o diagnóstico correto e planejamento terapêutico que minimize os efeitos deletérios desta condição.

ABSTRACT

The Joubert syndrome (JS) is a rare, heterogeneous genetic condition among the ciliopathies. More than 20 genes have been identified associated with this phenotype. The main manifestations include hypotonia, ataxia, psychomotor retardation, ocular-motor apraxia and neonatal respiratory abnormalities. The objective of this paper was to present language and neurodevelopmental findings of an individual diagnosed with JS. The following procedures were performed: anamnesis, clinical genetic evaluation observation of communicative behavior, evaluation of language, the Denver Developmental Screening Test II (DDST-II) and the Early Language Milestone Scale (ELMS). The main findings of the MRI brain showed severe hypoplasia of the cerebellar vermis, “molar tooth sign”, hypoplastic brain stem and atrophy of the cerebellar hemispheres. The observation and evaluation of the language showed no oral, impaired reception of language, confirming the diagnosis of language disorder with severe degree of impairment. The DDST-II and the ELMS confirmed the observation and clinical assessment and indicated serious delay in motor domains, self-care and receptive and expressive language. Given the presence of hypotonia, ataxia, delayed psychomotor and neonatal respiratory abnormalities it is essential to carry out examination imaging and genetic evaluation for the diagnosis of this condition, so complex, with unique therapeutic needs. This set of findings, along with the familial history and unique phenotypic characteristics reinforce the clinical genetic diagnosis JS. This genetic syndrome is rarely recognized and deserves to be presented to the recognition of the scientific community, targeting the correct diagnosis and treatment planning that minimizes the deleterious effects of this condition.

Endereço para correspondência:

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica
 Faculdade de Odontologia de Bauru,
 Universidade de São Paulo – USP
 Al. Octávio Pinheiro Brisolla,
 9-75, Vila Universitária, Bauru
 (SP), Brasil, CEP: 17012-901.
 E-mail: dionelam@uol.com.br

Recebido em: Julho 10, 2015

Aceito em: Agosto 23, 2015

Trabalho realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais e na Clínica de Fonoaudiologia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – USP - Bauru (SP), Brasil.

¹ Universidade de São Paulo – USP - Bauru (SP), Brasil.

² Universidade Estadual Paulista – UNESP - Marília (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: nada a declarar.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Joubert (SJ), descrita em 1969, é uma doença complexa do neurodesenvolvimento, de origem genética⁽¹⁾. Foram identificados inúmeros genes candidatos da SJ nos últimos anos, em diversas regiões cromossômicas (e.g. 2q24.3; 2q13; 2q37.1; 3q11.1; 4p15.32; 5p13.2; 7q32.2, 8q22.1; 10q24.1; 11q12.2; 12q24.11; 16q12.1⁽²⁾), o que justifica a variabilidade fenotípica⁽²⁻⁴⁾. Dados epidemiológicos para a SJ são raros. A maioria dos estudos referem que a prevalência é de 1/80.000 a 1/100.000 nascidos vivos, mas provavelmente são dados subestimados pela dificuldade diagnóstica⁽⁴⁾. Cerca de 212 casos foram descritos até 2014 em todo o mundo⁽¹⁾.

As características clínicas envolvem macrocrania, testa proeminente, sobranceiras arqueadas, pregas epicantais, ptose, coloboma ocular bilateral, estrabismo, narinas antevertidas, orelhas com implantação baixa e inclinada, eversão do lábio inferior em forma de trapézio e protrusão e movimentos rítmicos da língua⁽²⁾. Além disso, hipotonia, atraso neuropsicomotor, ataxia, apraxia oculomotora, nistagmo e anormalidades respiratórias neonatais⁽¹⁾, hiperpneia, apneia do sono, retinite pigmentar, polidactilia, escoliose, fibrose hepática, rins displásicos e multicísticos também fazem parte do espectro fenotípico⁽³⁾.

Na SJ, um sinal de grande importância como auxílio diagnóstico é a demonstração do sinal do “dente molar” no exame por imagem do encéfalo. Outras anomalias do sistema nervoso central também podem ser encontradas, como ventriculomegalia, encefalocele occipital, polimicrogiria, heterotopia periventricular, displasias corticais, hamartoma hipotalâmico, ausência da glândula pituitária, anomalia do corpo caloso, malformações do hipocampo, anormalidades morfológicas do tronco cerebral, mesencéfalo e o tectum⁽⁵⁻⁷⁾.

Alterações no cerebelo e tronco encefálico têm merecido atenção na SJ, pois levam a alterações visuais, motoras, de linguagem, nas habilidades sociais e funcionais^(8,9).

Praticamente todas as crianças com a SJ apresentam atraso na aquisição das etapas de desenvolvimento associada à deficiência intelectual de gravidade variável. A linguagem expressiva geralmente é pior do que a linguagem receptiva decorrente da apraxia oromotora^(4,10). Foram descritas alterações do comportamento com traços do espectro do autismo e epilepsia⁽³⁾. O prognóstico está na dependência extensão e gravidade das alterações respiratórias e sistêmicas^(11,12).

Os desafios permanecem na interpretação do potencial patogênico de variantes genéticas e na elucidação de mecanismos moleculares que determinam a grande variabilidade fenotípica. A caracterização mais precisa dos aspectos da linguagem e do comportamento é essencial para estabelecer prioridades terapêuticas direcionadas às necessidades destes indivíduos. Crianças com quadro clínico de hipotonia, ataxia, nistagmo, alterações respiratórias e atraso no desenvolvimento, incluindo o motor e a linguagem devem ser encaminhadas para avaliação genética e neurológica, com exame de neuroimagem para descartar (ou não) a SJ.

O objetivo deste estudo foi apresentar achados de linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento de um menino com a

SJ. Os mesmos achados clínicos e por imagem foram observados em um irmão mais velho que faleceu precocemente.

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Cumpriram-se os princípios éticos (CAE: 42356815.1.0000.5417). A mãe, responsável legal do caso aqui apresentado assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O propósito, do gênero masculino, de 6 anos de idade, 2ª filho de casal consanguíneo, mãe com 30 anos e pai com 37 anos na época do nascimento. Gravidez sem intercorrência. Nasceu de 38 semanas gestacionais de parto normal. O peso ao nascer foi de 3.950 gramas (percentil 50) e comprimento de 50 cm (percentil 50), Apgar no 1º e 5º minutos foram de 8 e 9, respectivamente. No período pós-natal, começou a apresentar graves problemas respiratórios. Permaneceu na unidade de terapia intensiva por 28 dias. A mãe referiu problemas alimentares, movimentos anormais de cabeça e olhos, episódios de respiração rápida intercaladas com a respiração normal, abertura frequente da boca e protrusão da língua, além de apneia do sono e convulsões. Com o passar dos anos passou a ter comportamentos de autoagressão e automutilação. Não realiza com independência nenhuma das atividades de vida diária, exceto segurar a mamadeira. Informou que utiliza gestos esticando o braço para apontar o que deseja; que o filho compreende as rotinas de vida diária e que para chamar a atenção dos familiares, grita, ri ou pula (sic). Afirmou que o filho gosta de toques e carinhos dos familiares, mas não de pessoas estranhas; que brinca “da maneira dele”, segurando algo, principalmente plásticos. Realizou o exame de Potenciais Evocados Auditivos, com resultados normais. Frequenta instituição especializada, realizando atendimentos multidisciplinares.

Antes do diagnóstico da SJ, havia várias outras hipóteses de diagnóstico, como paralisia cerebral e Síndrome de Dandy-Walker.

Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor apresentou equilíbrio cervical aos 10 meses e sentar sem apoio aos 36 meses. Fazia uso de órteses nos membros inferiores desde os 18 meses e cadeira de rodas.

O Exame de Ressonância Magnética de encéfalo (Figura 1A-C) mostrou: marcada hipoplasia do cerebelo e vermis cerebelar, com acentuado alargamento do 4º ventrículo e da fossa interpeduncular, os pedúnculos cerebelares superiores estão hipoplásicos, alongados e horizontalizados, mostrando na imagem Axial na junção pontomesencefálica o clássico sinal do dente molar. Achados semelhantes foram encontrados no exame do irmão falecido (Figura 1D-F). A mãe informou que o primeiro filho apresentava problemas respiratórios no período pós-natal, convulsões, dificuldade de alimentação (disfagia) e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e que faleceu aos 14 meses de idade.

Os principais achados clínicos observados são mostrados no Quadro 1.

A avaliação fonoaudiológica foi realizada com os seguintes procedimentos:

Observação do Comportamento/avaliação clínica e aplicação do Teste de Screening de Desenvolvimento Denver-II (TSDD-II)⁽¹³⁾ e do *Early Language Milestone Scale* (ELMS)⁽¹⁴⁾.

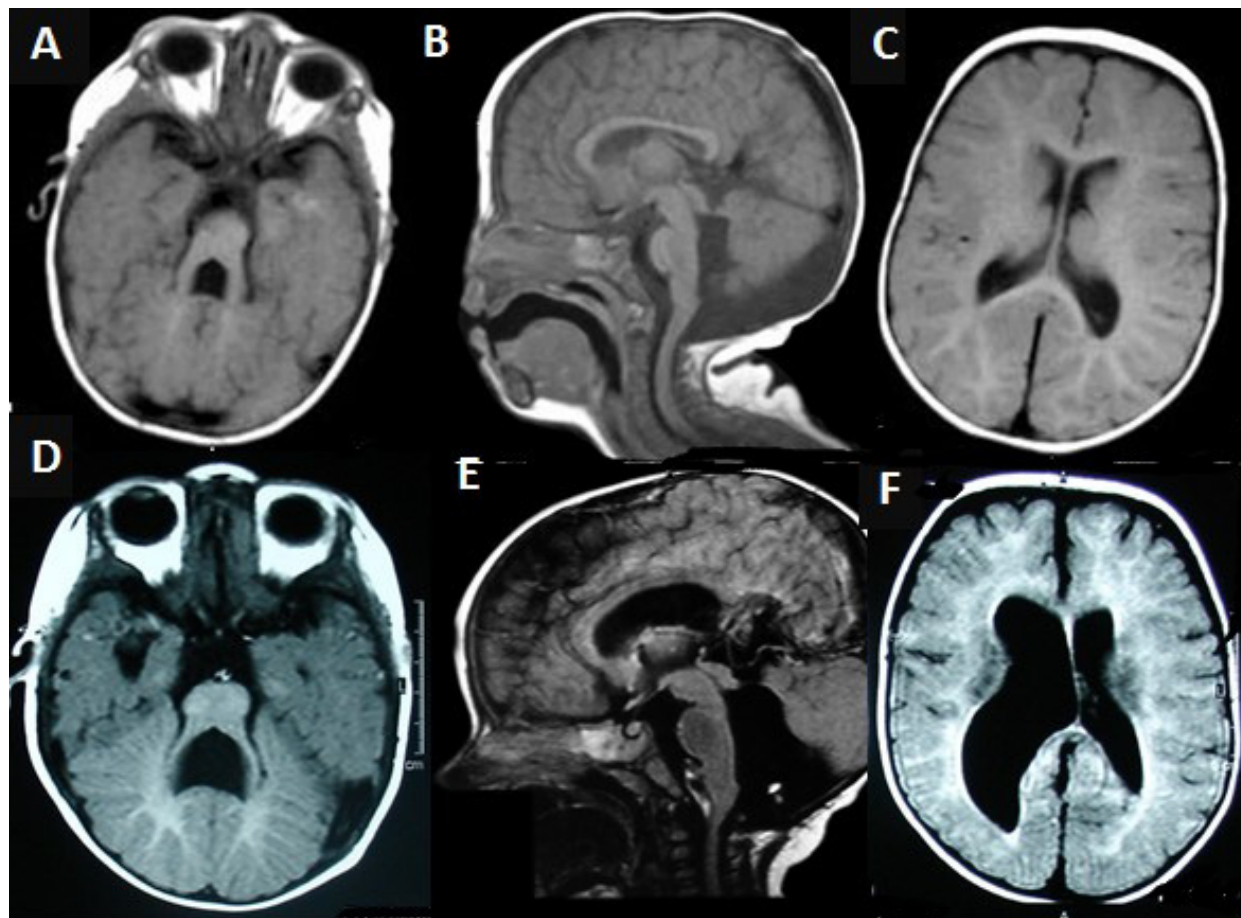


Figura 1. Sinal do dente molar, fossa interpeduncular posterior anormal, pedúnculos cerebelares superiores e hipoplasia do vermis cerebelar, quarto ventrículo anormal e rostralmente deslocadas (A-C). No segundo, observamos sinal do dente molar; pedúnculos cerebelares superiores proeminentes e hipoplasia do verme, quarto ventrículo alargado e rostralmente deslocadas (D-F)

A Observação do Comportamento mostrou: equilíbrio cervical, sentar sem apoio; não demonstrou interesse por brinquedos: segura o brinquedo na mão, mas não o explora e não transfere de uma mão para outra; não olha para o brinquedo ou interlocutor, exceto para o chamado da mãe. Respondeu melhor para a mãe, mas não para os avaliadores. O tempo de atenção foi restrito. Detectou, mas não localizou sons. Somente demonstrava resposta para seu nome. Não apresentou imitação de gestos. Não foi capaz de seguir instruções simples e produzir palavras (ausência de oralidade). Sua comunicação se restringiu ao riso e choro. Demonstrou comportamentos de automutilação, batendo a cabeça e mordendo as mãos e os joelhos. O diagnóstico fonoaudiológico é de transtorno de linguagem, com grau de comprometimento grave.

O Teste de Screening de Desenvolvimento Denver-II (TSD-II)⁽¹³⁾ e a *Early Language Milestone Scale (ELMS)*⁽¹⁴⁾ foram aplicados e os resultados indicaram atraso severo em todos os domínios (ver Tabela 1).

DISCUSSÃO

A síndrome de Joubert é uma condição genética complexa, pouco compreendida e reconhecida, tanto que sua etiologia abriga todos os modelos clássicos de herança mendeliana (dominante,

recessiva e ligada ao X) e mais de duas dezenas de genes têm sido relacionados como possíveis candidatos⁽⁴⁾. Embora marcadamente heterogênea, tanto clínica quanto geneticamente, têm sido sugeridos alguns sinais específicos como critérios mínimos para o diagnóstico: hipotonia, ataxia, deficiência intelectual e apraxia oculomotora, podendo ainda apresentar anomalias do padrão respiratório, pigmentação retiniana, anomalias renais e sinais faciais menores⁽³⁾. É no exame por imagem do encéfalo que um sinal considerado patognomônico – o sinal do dente molar – consolida o diagnóstico^(5,6). Consanguinidade tem sido reportada com frequência na literatura pertinente⁽⁵⁾.

Este estudo reporta o caso clínico de um menino com os principais sinais clínicos da SJ tais como movimentos da língua, respiração, com hiperpneia e apneia do sono e nistagmo, estrabismo e hipotonia^(1,2) e com irmão com características semelhantes. A ocorrência de consanguinidade dos pais reforça a hipótese de herança autossômica recessiva, que implica um risco de recorrência para futura prole do casal em 25%. Este risco considerado alto⁽⁴⁻⁶⁾.

Os achados por imagem de ressonância do encéfalo (Figura 1) são compatíveis com SJ, com base na característica do sinal do dente molar, hipoplasia do verme e alterações do quarto ventrículo, conforme descrito na literatura^(1,2,5,7,9,12).

As malformações do sistema nervoso central afetam dramaticamente o desenvolvimento^(3,5) e podem estar associadas a mau prognóstico⁽¹²⁾, fazendo com que estes indivíduos tenham que ter tratamentos multidisciplinares de suporte.

Quadro 1. Sinais característicos da SJ

Sinais característicos	Ocorrência no caso apresentado
Consanguinidade	(+)
Deficiência intelectual	(+)
Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	(+)
Hipotonia	(+)
Macrocrania	(+)
Testa proeminente	(+)
Sobrancelhas arqueadas	(+)
Taquipneia episódica	(+)
Pregas epicantais	(+)
Ptose	(+)
Narinas antevertidas	(+)
Orelha de implantação baixa e inclinada	(+)
Lábio inferior em forma de trapézio	(+)
Protrusão da língua	(+)
Movimentos anormais da língua	(+)
Apraxia oromotora	(+)
Coloboma bilateral ocular	NO
Nistagmo	(+)
Estrabismo	(+)
Movimentos oculares anormais	(+)
Aplasia da retina	NO
Anormalidades esqueléticas (escoliose)	(+)
Campactilia do 5º dedo	(+)
Crises convulsivas	(+)
Hiperpneia	(+)
Apneia do sono	(+)
Fibrose Hepática	NO
Rins displásicos e multicísticos	NO
Sinal do dente molar	(+)
Ventriculomegalia	(+)
Anomalias do hipocampo	(+)
Anomalias do tronco cerebral	(+)
Autoagressão	(+)
Irritabilidade	(+)

NO: não observado; (+): presente; (-): ausente

Tabela 1. Resultado da aplicação do TTDD-II e da ELMS

TTDD-II	
Áreas	Faixa etária de desempenho
Motora Grossa	9 meses
Linguagem	6 meses
Motora Fina-Adaptativa	8 meses
Pessoal-Social	6 meses
ELMS	
Áreas	Faixa etária de desempenho
Função Auditiva Receptiva	10 meses
Função Auditiva Expressiva	6 meses
Função Visual	6 meses

As anormalidades respiratórias típicas tendem a ocorrer logo após o nascimento, intensificar-se com o estresse emocional e melhorar progressivamente com a idade⁽¹¹⁾, embora distúrbios respiratórios relacionados com o sono possam persistir para além da infância⁽⁴⁾.

Quanto ao desenvolvimento, nas áreas de linguagem, motora grossa; motora fina-adaptativa e pessoal-social, verificou-se que a criança em questão apresentou desempenho muito inferior ao esperado para sua idade cronológica. A literatura também aborda esta questão^(5,8,11). O desenvolvimento é atrasado em todos os pacientes, com graus variáveis de gravidade e muitos são incapazes de ter autonomia para as atividades de vida diária, frequentar escolas e aprender habilidades específicas⁽¹¹⁾.

O curso do desenvolvimento de indivíduos com a SJ pode ser dividido em três campos: (1) crianças que morrem antes dos 30 meses; (2) crianças que sobrevivem, mas são severamente comprometidas quanto ao desenvolvimento global; e (3) crianças que apresentam problema moderado de desenvolvimento⁽⁶⁾. À luz da complexidade genética emergente desta condição, deveria ser adotada uma classificação descritiva, que definisse subgrupos clínicos na SJ com base na extensão do envolvimento do sistema nervoso central e demais órgãos⁽⁴⁾ e seu impacto no desenvolvimento e na qualidade de vida.

As habilidades de linguagem receptiva e expressiva também se encontram muito comprometidas neste indivíduo, apesar de a mãe informar que a criança parece compreender as atividades de vida diária, nos contextos imediatos e concretos, e manifestar, por meio de seu comportamento, o que deseja.

As crianças com a SJ apresentam desempenho deficiente em tarefas que envolvem habilidades motoras globais e específicas ou a coordenação dos sistemas de motores, principalmente as habilidades motoras orais. Cinquenta por cento das crianças com SJ desenvolvem marcha instável, com base alargada e ataxia⁽⁴⁾. A disfunção oromotora é citada, no entanto poucos estudos analisaram sistematicamente a natureza dessa incapacidade⁽¹⁰⁾.

A administração de medicamentos nesses pacientes também deve ser discutida e analisada porque são propensos à depressão respiratória⁽⁵⁾.

A mãe relatou também comportamentos de irritabilidade, autoagressão e birra, principalmente quando está fora de seu contexto familiar, em situações de estresse, cansado ou contrariado. De fato, autores⁽³⁾ destacaram que a presença de problemas de temperamento, hiperatividade, agressividade, birras, irritabilidade e comportamentos do espectro do autismo são relatos comuns de familiares com a SJ, que, associados à presença de distúrbios cognitivos e de linguagem, tornam a criança de difícil manejo com a necessidade de tratamentos específicos. Alguns dos achados clínicos que se manifestam na SJ estão relacionados principalmente à área comportamental, cognitiva, na interação social, e marcadamente na linguagem, caracterizando-a dentro dos Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD). O comprometimento global das funções superiores, presentes em indivíduos com a SJ, tem propiciado inadequações no diagnóstico e, nestes casos, a avaliação clínica e fonoaudiológica é de extrema importância para a exclusão do diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo⁽¹⁵⁾.

Autores apontaram para a necessidade de avaliações abrangentes e seguimento longitudinal do desenvolvimento nas diversas áreas do desenvolvimento e afirmaram que poucos trabalhos sobre este tema têm sido publicados⁽³⁾.

A gestão do tratamento das sequelas do SJ requer uma abordagem multidisciplinar, com especial foco nas necessidades de cada indivíduo e sua família. Atenção à respiração, distúrbios alimentares, sono, controle do comportamento, a inclusão destes indivíduos em ambientes sociais, escolares e de reabilitação são essenciais, bem como o apoio psicoemocional para a família para a melhoria da qualidade de vida para todos. Como a SJ está associada com envolvimento de múltiplos órgãos, estes pacientes devem ser encaminhados para avaliação e acompanhamento dos comprometimentos sistêmicos, com o intuito de reduzir impactos na saúde geral.

Cabe ressaltar a importância do diagnóstico da SJ, o mais precocemente possível no intuito de minimizar os efeitos deletérios das alterações previstas nesta síndrome, com a aplicação de procedimentos terapêuticos multidisciplinares.

COMENTÁRIOS FINAIS

O processo de diagnóstico integrado nas áreas de Fonoaudiologia e Genética favoreceu o reconhecimento da SJ. Na presença de hipotonia, ataxia, nistagmo, alterações respiratórias e atraso no desenvolvimento, o exame por imagem do encéfalo é fundamental, pois se a neuroimagem mostrar o “sinal do dente molar”, a hipoplasia do verme e alterações do quarto ventrículo, além das características fenotípicas apresentadas, com destaque para a recepção e emissão da linguagem de grau grave há a comprovação do diagnóstico clínico da SJ.

REFERÊNCIAS

- Arora R. Joubert Syndrome: imaging features and illustration of a case. *Pol J Radiol*. 2014;27(79):381-3. PMID:25360184. <http://dx.doi.org/10.12659/PJR.890941>.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. 2015 [citado em 2016 Dez 5]. Disponível em: <https://www.omim.org>
- Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Bastos S, Gonçalves S, Barbot MC. Joubert's syndrome: report of 12 cases. *Rev Neurol*. 2001;32(9):812-7. PMID:11424029.
- Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):894-905. PMID:23870701. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70136-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70136-4).
- Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):793-8. PMID:21679365. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04021.x>.
- Singh P, Goraya JS, Saggar K, Ahluwalia A. A report of Joubert Syndrome in a infant, with literature review. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6(1):44-7. PMID:21977088.
- Nag C, Ghosh M, Das K, Ghosh TN. Joubert Syndrome: the molar tooth sign of the mid-brain. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(2):291-4. PMID:23919210. <http://dx.doi.org/10.4103/2141-9248.113686>.
- Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet*. 2008;51(1):1-23. PMID:18164675. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.11.003>.
- Elhassanien AF, Alghaiaty HA-A. Joubert syndrome: clinical and radiological characteristics of nine patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):239-44. PMID:23956573. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.112480>.
- Braddock BA, Farmer JE, Deidrick KM, Iverson JA, Maria B. Oromotor and communication findings in Joubert's syndrome: further evidence of multisystem apraxia. *J Child Neurol*. 2006;21(2):160-3. PMID:16566884. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738060210020501>.
- Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):5-20. PMID:20615230. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-20>.
- Karegowda LH, Shenoy PM, Sripathi S, Varman M. Joubert syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;20:2014. PMID:24654256.
- Frankenburg WK, Doods J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, et al. Denver II training manual. Denver: Denver Developmental Materials; 1992.
- Coplan J. The early language milestone scale. Austin: Pro-Ed; 1983.
- Velloso RL, Vinic AA, Duarte CP, Dantino MEF, Brunoni D, Schwartzman JS. Protocolo de avaliação diagnóstica multidisciplinar da equipe de transtornos globais do desenvolvimento. *Cad Pós-Graduação em Distúrbios do Desenv*. 2011;11(1):9-22.

Contribuição dos autores

DACL foi responsável pelo delineamento do estudo, coleta e análise dos dados e elaboração do manuscrito; CCR foi responsável pela coleta e análise de dados; ARC foi responsável pela avaliação genética e elaboração do manuscrito; CMG foi responsável pelo delineamento do estudo, coleta e análise dos dados e elaboração do manuscrito.