



**CATÓLICA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---

LISBOA · PORTO

## **AS FUNÇÕES EXECUTIVAS NA SÍNDROME X-FRÁGIL**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em:

Neuropsicologia

Ana Catarina San Miguel Ornelas

Lisboa, 2021



CATÓLICA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

---

LISBOA · PORTO

# AS FUNÇÕES EXECUTIVAS NA SÍNDROME X-FRÁGIL

EXECUTIVE FUNCTIONS IN FRAGILE X SYNDROME

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em:

Neuropsicologia

Ana Catarina San Miguel Ornelas

Sob a orientação da Doutora Cláudia Bandeira de Lima

E coorientação da Professora Doutora Filipa Ribeiro

Lisboa, 2021

## Resumo

A Síndrome X-Frágil é uma doença genética hereditária causada pela mutação no gene FMR1 no cromossoma X, responsável pela deficiência intelectual. Esta síndrome é caracterizada por diversas manifestações fenotípicas que envolvem a presença de alterações nos domínios cognitivo (incluindo as funções executivas), linguístico, comportamental, motor e sensorial, associadas muitas vezes a Perturbações do Neurodesenvolvimento. Objetivo: o presente estudo pretendeu contribuir para uma visão mais abrangente do funcionamento executivo na Síndrome X-Frágil e do impacto das comorbilidades associadas, por intermédio de uma metodologia de avaliação indireta do comportamento executivo. Metodologia: o Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas versão para Pais (ICAFE-P) foi preenchido numa versão *online* por 28 pais/cuidadores de crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil com idades compreendidas entre os 7 e os 18 anos. Para o efeito de tratamento de dados, recorreu-se à análise percentual e estatística das respostas parentais. Resultados: a amostra apresentou um perfil clínico de gravidade moderada, com comorbilidades associadas nomeadamente em termos das dificuldades de aprendizagem. Do ponto de vista das funções executivas, as respostas parentais revelaram que a escala mais significativamente prejudicada foi a escala de Memória de Trabalho e a escala menos prejudicada foi a escala de Organização de Materiais. O Índice de Metacognição foi o mais prejudicado em termos globais, enquanto o Índice de Regulação Comportamental foi o mais significativamente prejudicado em termos da influência da gravidade clínica do diagnóstico Síndrome X-Frágil. A idade não demonstrou influenciar significativamente o perfil executivo. Relativamente às comorbilidades associadas, apenas a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos Síndrome X-Frágil em termos metacognitivos. Conclusões: com base nos resultados obtidos, foi possível estabelecer uma nova visão acerca dos pontos fortes e fracos do perfil executivo da Síndrome X-Frágil na população portuguesa, com a utilização de avaliação indireta. A escala de Memória de Trabalho foi a mais prejudicada em termos das dificuldades no foco atencional e na manutenção da atenção durante o período de tempo necessário para o término da tarefa, associadas a atrasos do neurodesenvolvimento específicos da própria síndrome. As escalas de Monitorização, Planeamento e Alternância foram igualmente evidenciadas pelos pais/cuidadores como mais prejudicadas, mas não a escala de Inibição como esperado. A escala de Organização de Materiais foi a menos prejudicada, provavelmente devido à intervenção frequente em contexto familiar. Nos índices clínicos, o Índice de Metacognição revelou ser o mais prejudicado globalmente, possivelmente devido à

forte associação desta síndrome com a deficiência intelectual. No entanto, o Índice de Regulação Comportamental mostrou-se mais suscetível a alterações que variam de acordo com a gravidade clínica da Síndrome X-Frágil, uma vez que quanto maior a gravidade do diagnóstico clínico, maiores as manifestações fenotípicas cognitivas e comportamentais associadas. No âmbito do impacto das comorbilidades, verificou-se que a presença de Perturbação do Desenvolvimento Intelectual interferiu significativamente nas funções executivas. Nas restantes comorbilidades analisadas, a presença de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e de Perturbação do Espectro do Autismo não interferiram significativamente nas funções executivas da Síndrome X-Frágil, sendo que a sua influência poderá estar potencialmente associada aos critérios de diagnóstico que as definem e que se manifestam nos quadros fenotípicos desta síndrome que não justificam os défices executivos.

Palavras-Chave: Síndrome X-Frágil; Funções Executivas; ICAFE-P

## **Abstract**

Fragile X Syndrome is an inherited genetic disorder caused by a mutation in the FMR1 gene on the X chromosome, responsible for intellectual disability. This syndrome is characterized by several phenotypic manifestations that involve the presence of alterations in the cognitive (including executive functions), linguistic, behavioral, motor and sensory domains, associated with Neurodevelopmental Disorders Objective: this study intended to contribute to a broader view of executive functioning in Fragile X Syndrome and its associated comorbidities, through an indirect assessment methodology of executive behavior. Methodology: the Behavioral Assessment of Executive Functions Inventory for Parents (ICAFE-P) was completed in an online version by 28 parents/caregivers of children and adolescents with Fragile X Syndrome aged between 7 and 18 years. For the purpose of data treatment, we used the percentagem and statistical analysis of parental responses. Results: the sample presented a clinical profile of moderate severity, with associated comorbidities namely in terms of learning difficulties. From the standpoint of executive functions, parental responses revealed that the most significantly impaired scale was the Working Memory scale and the least impaired scale was the Material Organization scale. The Metacognitive Index was the most impaired overall, while the Behavioral Regulation Index was the most significantly impaired in terms of the influence of the clinical severity of the Fragile X Syndrome diagnosis. Age has not been shown to significantly influence the executive profile. Regarding the associated comorbidities, only Intellectual Development Disorder showed statistically significant differences between the Fragile X Syndrome subgroups. Conclusions: based on the results obtained, it was possible to establish a new vision about the strenghts and weaknesses of the executive profile of the Fragile X Syndrome in portuguese population, using indirect assessment. The Working Memory scale was the most impaired in terms of difficulties in focusing attention and maintaining attention during the period of time necessary to complete the task, associated with neurodevelopmental delays specific to the syndrome itself. The Monitor, Planning and Alternation scales were also evidenced by parents/caregivers as more impaired, but not the Inhibition scale as expected. The Material Organization scale was the least affected, possibly due to frequente intervention in the family context. In the clinical indexes, the Metacognition Index proved to be the most impaired globally, possibly due the strong association of this syndrome with intelectual disability. However, the Behavioral Regulation Index proved to be more susceptible to changes that vary according to the clinical severity of Fragile X Syndrome, since the greater the severity of clinical diagnosis, the greater the associated cognitive and behavioral phenotypic

manifestations. In terms of the impact of comorbidities, it was found that the presence of Intellectual Developmental Disorder significantly interferes with executive functions. In the remaining comorbidities analyzed, the presence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder did not significantly interfere in the executive functions of Fragile X Syndrome, and their influence could potentially be associated with the diagnostic criteria that define them and their manifested in phenotypic pictures of this syndrome that do not justify executive deficits.

Keywords: Fragile X Syndrome; Executive Functions; ICAFE-P

## **Agradecimentos**

A todos aqueles que tornaram possível a concretização desta etapa e que de perto, ou de longe, irei sempre levá-los comigo no pensamento de cada vez que recordar este momento de conquista.

À minha família e ao meu namorado por terem sido incansáveis ao longo de todo este percurso, sempre com uma palavra amiga de apoio e de motivação;

À Diretora da Associação Portuguesa da Síndrome X-Frágil Maria Manuel Parrinha, pelo interesse demonstrado e por toda a disponibilidade e colaboração em todas as etapas da concretização deste estudo;

A todos os pais que disponibilizaram um bocadinho do seu tempo para enriquecer este estudo com informações tão valiosas;

Às minhas orientadoras Professora Doutora Filipa Ribeiro e Doutora Cláudia Bandeira de Lima, pela orientação e acompanhamento prestado em todos os momentos da elaboração do estudo de investigação;

À Professora Joana Rato, pela orientação e incentivo ao longo das sessões de supervisão;

À Professora Ana Rodrigues, pela disponibilização do instrumento de avaliação e apoio no esclarecimento de dúvidas.

E a todos os meus amigos e colegas, pelo percurso que fizemos juntos e pela partilha de ideias e reflexões que foram imprescindíveis para atingir esta meta que abre portas para o nosso futuro na Neuropsicologia.

Um sincero e carinhoso obrigada!

# Índice

|  |     |
|--|-----|
| Resumo.....  | III |
| Abstract .....   | V   |
| Agradecimentos.....  | VII |
| 1. Introdução .....  | 10  |
| 2. Enquadramento Teórico.....  | 12  |
| 2.1. Funções Executivas .....  | 12  |
| 2.1.1. Conceitos e Domínios Executivos.....                            | 12  |
| 2.1.2. Neuroanatomia .....   | 15  |
| 2.1.3. Trajetórias de Desenvolvimento.....                             | 16  |
| 2.2. Funções Executivas nas Perturbações do Neurodesenvolvimento ..... | 17  |
| 2.2.1. Perturbação do Desenvolvimento Intelectual.....                 | 18  |
| 2.2.2. Perturbação da Linguagem.....                                   | 18  |
| 2.2.3. Perturbação do Espectro do Autismo .....                        | 18  |
| 2.2.4. Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção .....           | 19  |
| 2.2.5. Perturbação da Aprendizagem Específica.....                     | 19  |
| 2.3. Síndrome X-Frágil.....  | 20  |
| 2.3.1. Descrição, Prevalência e Causa Genética .....                   | 20  |
| 2.3.2. Comorbilidades Fenotípicas .....                                | 21  |
| 2.3.3. Comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo .....       | 23  |
| 2.4. Funções Executivas na Síndrome X-Frágil .....                     | 24  |
| 3. Problema de Estudo .....  | 29  |
| 4. Metodologia.....  | 31  |
| 4.1. Tipo de Estudo.....   | 31  |
| 4.2. População/Amostra.....  | 31  |
| 4.3. Instrumento de Recolha de Dados .....                             | 32  |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 4.4. | Procedimento de Recolha de Dados .....   | 34 |
| 4.5. | Procedimento do Tratamento de Dados.....   | 35 |
| 4.6. | Considerações Éticas .....   | 37 |
| 5.   | Resultados .....   | 38 |
| 5.1. | Análise Global do Perfil Clínico da Síndrome X-Frágil .....  | 38 |
| 5.2. | Análise das Funções Executivas na Síndrome X-Frágil.....   | 39 |
| 6.   | Discussão .....  | 47 |
| 7.   | Conclusão.....   | 55 |
| 7.1. | Limitações .....   | 56 |
| 7.2. | Estudos Futuros .....  | 57 |
| 8.   | Referências Bibliográficas .....   | 58 |
|      | ANEXOS.....  | 64 |
|      | Anexo 1 – Aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica de Lisboa ..... | 65 |
|      | Anexo 2 – Autorização da APSXF para o Estudo de Investigação.....  | 66 |
|      | Anexo 3 – Consentimento Informado aos Pais/Cuidadores sobre o Estudo de Investigação<br>67                                       |    |
|      | Anexo 4 – Questionário de Recolha de Informação Clínica .....  | 68 |
|      | Anexo 5 – Análise Estatística.....   | 69 |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Perfil Clínico Síndrome X-Frágil (N=28) .....  | 38 |
| <b>Tabela 2</b> - Comorbilidades Associadas ao Diagnóstico Síndrome X-Frágil (N=28) .....                      | 39 |
| <b>Tabela 3</b> - Perfil Executivo Síndrome X-Frágil com base na Gravidade do Diagnóstico Clínico (N=28) ..... | 40 |
| <b>Tabela 4</b> - Valor Total do ICAFE-P por Faixas Etárias (N=28) .....                                       | 41 |
| <b>Tabela 5</b> - Percentagem relativa das Respostas Parentais nas Escalas e Índices do ICAFE-P (N=28) .....   | 42 |
| <b>Tabela 6</b> - Percentagem relativa das Respostas Parentais nas Escalas Adicionais .....                    | 43 |
| <b>Tabela 7</b> - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PDI (N=8) e com PDI (N=20) .....           | 44 |
| <b>Tabela 8</b> - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PHDA (N=6) e com PHDA (N=22) .....         | 45 |
| <b>Tabela 9</b> - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PEA (N=12) e com PEA (N=16) .....          | 46 |

## **Lista de Abreviaturas**

APSXF – Associação Portuguesa da Síndrome X-Frágil

BRIEF – *Behavior Rating Inventory of Executive Functions*

CPF – Córtex Pré-Frontal

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5ed.*

FE – Funções Executivas

FMR1 – *Fragile X Mental Retardation*

FMRP – *Fragile X Mental Retardation Protein*

ICAFE-P – Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas – versão para Pais

PDI – Perturbação do Desenvolvimento Intelectual

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

PHDA – Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção

QI – Quociente de Inteligência

SXF – Síndrome X-Frágil

## 1. Introdução

As funções executivas são definidas por um conjunto de processos mentais “*top-down*” envolvidos no comportamento orientado a objetivos, que se diferenciam pela sua complexidade mental, e que estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento e maturação do córtex pré-frontal (Cardoso et al., 2016; Diamond, 2013). Os défices associados ao funcionamento executivo são comumente evidenciados nas Perturbações do Neurodesenvolvimento e que fornecem pistas para a compreensão das síndromes genéticas associadas à deficiência intelectual, como é o caso da Síndrome X-Frágil.

A Síndrome X-Frágil é uma doença genética, de hereditariedade monogénica de deficiência intelectual, que ocorre como o resultado da expansão e repetição atípica dos trinucleotídeos CGG (>200 cópias) na região não traduzida do gene FMR1 nos braços do cromossoma X, que origina a deficiência ou ausência da proteína FMRP, essencial ao desenvolvimento neural, maturação e plasticidade sináptica (Bagni & Zukin, 2019; Niu et al., 2017). Como consequência, a Síndrome X-Frágil é acompanhada por diversas comorbilidades fenotípicas que surgem durante o desenvolvimento infantil e que dependem do sexo, idade, efeitos genéticos e ambientais e variações moleculares (Hagerman et al., 2017). Estas comorbilidades fenotípicas abrangem os domínios cognitivo (incluindo as funções executivas), linguístico, comportamental, motor e sensorial., que tendem a envolver-se diretamente com manifestações associadas a outras Perturbações do Neurodesenvolvimento, tais como a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e Perturbação do Espectro do Autismo (Coleman & Riley, 2020). A presença destas comorbilidades associadas ao diagnóstico têm impacto no desenvolvimento global do sujeito com Síndrome X-Frágil, por esse motivo, é igualmente importante compreender se ao nível do funcionamento executivo esse impacto é significativo.

As alterações do funcionamento executivo estão documentadas na Síndrome X-Frágil como manifestações fenotípicas neurocognitivas, sendo que os principais défices são observados nos domínios da memória de trabalho, controlo inibitório, flexibilidade cognitiva e planeamento (Hooper et al., 2018; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019). Contudo, as informações obtidas até ao momento demonstradas por intermédio da utilização de medidas de avaliação direta, podem apresentar conclusões limitativas relacionadas com a exigência dos instrumentos padronizados de avaliação do desempenho (Hooper et al., 2018).

Posto isto, o presente estudo visa contribuir para uma nova perspetiva do funcionamento executivo na Síndrome X-Frágil na amostra portuguesa, através da utilização de uma medida de avaliação indireta, o ICAFE-P, de modo a compreender os défices nos comportamentos executivos associados aos contextos do quotidiano (Gioia, Isquith & Roth, 2013). A pertinência deste estudo provém da necessidade de estabelecer um perfil executivo caracterizados pelas potencialidades e fragilidades da Síndrome X-Frágil do ponto de vista executivo, assim como a análise face ao impacto das manifestações fenotípicas ou comorbilidades associadas ao diagnóstico.

## 2. Enquadramento Teórico

### 2.1. Funções Executivas

#### 2.1.1. Conceitos e Domínios Executivos

As funções executivas são parte integrante do neurodesenvolvimento cerebral emergente e têm como função proporcionar esforços necessários para uma aprendizagem e adaptação bem-sucedida (Akyurek, 2018). O conceito de funções executivas provém da elaboração de modelos conceituais propostos por diversos autores ao longo do tempo, com a intenção de compreender a sua natureza complexa.

*Cristofori* e colaboradores (2019), definiram alguns dos principais modelos do funcionamento executivo mais significativos para a sua evolução conceitual: i) *Lúria* (1973) foi o primeiro a definir um modelo do funcionamento executivo, considerando o comportamento de resolução de problemas vinculado a uma série de funções executivas principais, constituídas pela antecipação, planeamento, execução e automatização, se encontravam dependentes do funcionamento do lobo frontal. ii) *Stuss* e *Benson* (1986) acrescentaram a este modelo a existência de uma estrutura hierárquica dos domínios executivos, sendo que o lobo frontal recebe primeiramente a entrada de processos mentais inferiores, tais como a atenção, a memória, a linguagem e a perceção, e posteriormente de processos mentais mais complexos. iii) *Lezak* (1995) define as funções executivas como capacidades mentais necessárias para formular objetivos, planear e implementar ações específicas para atingir esses mesmos objetivos. Por sua vez, estas funções atuam quando os processos associados ao autocontrolo dependem de ações cognitivas, nomeadamente, alternar entre conjuntos mentais, inibir respostas automáticas irrelevantes e atualizar representações mentais mantidas na memória. iv) *Sohlberg* e *Mateer* (2001) conceitualizaram um modelo executivo que envolve seis componentes hierárquicos, sendo eles a iniciação e impulso do sistema cognitivo; inibição da resposta automática ou prepotente; persistência do comportamento na execução e conclusão da tarefa; organização e sequenciação da informação; pensamento generativo e flexível; e consciência comportamental. v) *Grafman* (2002) através do modelo *Structure Event Complex*, que consiste num conjunto de eventos orientados a objetivos estruturado em sequências, designou o córtex pré-frontal (CPF) como responsável pelo armazenamento de informação de forma hierárquica que se ativa sob a forma de funções executivas. vi) Por fim, *Badre* e *D'Esposito* assim como *Koechlin* e *Summerfield* (2007), demonstraram através de estudos de lesões cerebrais e

utilização de neuroimagem, que o CPF recebe sinais organizados hierarquicamente em diferentes áreas frontais funcionalmente especializadas que compreendem o maior envolvimento com o funcionamento executivo.

Com base na evolução crescente das evidências, é possível denominar as funções executivas como um conjunto de processos mentais “*top-down*” necessários para o envolvimento de comportamentos orientados a objetivos e que se diferenciam pela sua complexidade mental, uma vez que são gradualmente influenciados pelo desenvolvimento e maturação do CPF (Cardoso et al., 2016; Diamond, 2013). No que concerne às suas dimensões centrais, estas apresentam-se de forma heterogênea e em discordância entre os autores indicados nos estudos anteriores, mas também em estudos mais recentes. *Verdejo-García e Bechara (2010)* indicaram que os domínios executivos são constituídos pela memória de trabalho, controlo inibitório, flexibilidade cognitiva, planeamento e tomada de decisões. *Friedman e Miyake (2012)* defenderam que os domínios executivos principais são compostos pela atualização, controlo inibitório e alternância.

Tendo em consideração a diversidade das dimensões que o funcionamento executivo pode abranger, o modelo da *Diamond (2013)* foi utilizado no presente estudo como referência para a concetualização e explicação dos domínios das funções executivas. Assim, de acordo com *Diamond (2013)*, os domínios executivos principais são compostos pelo controlo inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. O controlo inibitório envolve a capacidade de controlar a atenção, os comportamentos, os pensamentos e as emoções, de forma a substituir fortes predisposições internas ou externas em respostas alternativas mais apropriadas. A memória de trabalho envolve a manutenção, manipulação e utilização da informação na mente que não se encontra perceptualmente disponível e pode ser diferenciada pelo seu conteúdo verbal e não verbal ou visuoespacial. E a flexibilidade cognitiva envolve a capacidade de alternar ou modificar as perspetivas espaciais ou interpessoais e ajustar às novas exigências, sendo por isso considerada o oposto de rigidez cognitiva.

As funções executivas principais podem atuar como domínios individuais ou como domínios interligados que coexistem entre si (Cardoso et al., 2016; Diamond, 2013). O controlo inibitório reforça e potencia a memória de trabalho através da orientação do foco atencional num estímulo relevante e contextual, inibindo as distrações internas e externas (Diamond, 2013). A memória de trabalho promove o mesmo efeito no controlo inibitório através do entendimento da relevância da informação armazenada na mente, que permite a posterior

orientação do comportamento e a atenuação da probabilidade de erro (Diamond, 2013). Por último, a flexibilidade cognitiva também se encontra interligada com o controlo inibitório e com a memória de trabalho, uma vez que para a alternância de perspetivas é necessário ocorrer a inibição da perspetiva anterior e a ativação e manutenção das informações acerca da nova perspetiva (Diamond, 2013).

Os domínios executivos principais vão promover o desenvolvimento dos domínios executivos de ordem superior, sendo eles o planeamento, o raciocínio e a resolução de problemas (Diamond, 2013). De acordo com *Cristofori e colaboradores (2019)*, o planeamento envolve a capacidade de formulação, avaliação e seleção de ações necessárias para atingir um objetivo; o raciocínio permite a formação de conceitos e de criatividade através dos processos de generalização e de abstração; e a resolução de problemas envolve trabalhar detalhadamente um problema de modo a alcançar a sua solução. O raciocínio e a resolução de problemas representam o conceito de inteligência fluída (Diamond, 2013).

A atenção e o autocontrolo são componentes essenciais para o desenvolvimento e maturação do funcionamento executivo, tanto nos seus domínios mais básicos, como nos domínios de ordem superior (Akyurek, 2018; Diamond, 2013). A atenção constitui um sistema de suporte do controlo de interferência e de execução, através da seleção dos estímulos relevantes e inibição dos estímulos distratores, mas também da supressão das representações mentais prepotentes (Akyurek, 2018; Diamond, 2013). A sua atuação tem como finalidade o armazenamento das aprendizagens e a orientação da interação do sujeito com o meio, podendo ser também designada por atenção executiva (Akyurek, 2018; Diamond, 2013). O autocontrolo permite a consciencialização sobre os comportamentos e ações intencionais (Akyurek, 2018). Este conceito está intimamente ligado com a memória de trabalho e com o controlo inibitório, permitindo o acesso consciente à informação armazenada na memória de trabalho, com base na atenção, e o direcionamento ou a conversão de respostas comportamentais impulsivas ou prematuras em respostas adequadas (Akyurek, 2018; Diamond, 2013).

As funções executivas podem ainda ser influenciadas por estados emocionais, motivacionais e cognitivos observáveis a partir da resposta comportamental (Cardoso et al., 2016; Diamond, 2013). Neste sentido, são agrupadas em duas categorias denominadas por funções executivas “frias” e funções executivas “quentes” (Ardila, 2018). As funções executivas “frias” representam respostas comportamentais com base na metacognição, por sua vez, associada ao desenvolvimento intelectual, no qual se integram as capacidades executivas

de resolução de problemas, abstração, antecipação comportamental, implementação de estratégias e memória de trabalho (Ardila, 2018). As funções executivas “quentes” representam respostas comportamentais com base na emoção/motivação, que constituem uma ponte entre a cognição e a emoção, através do cumprimento de impulsos básicos de acordo com estratégias socialmente aceitas e, por isso, não incluem necessariamente a componente intelectual (Ardila, 2018).

Posto isto, as funções executivas promovem um conjunto complexo e abrangente de ferramentas cognitivas e comportamentais essenciais ao desenvolvimento cognitivo, psicológico e social; saúde mental e física; sucesso académico e ocupacional; e qualidade de vida (Cardoso et al., 2016; Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017).

### **2.1.2. Neuroanatomia**

As funções executivas estão associadas à maturação do CPF, nomeadamente aos seus mecanismos corticais e subcorticais interconectados entre si e que são bastante susceptíveis à influência dos fatores biológicos e ambientais (Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017). O CPF envolve três áreas principais fundamentais para o desenvolvimento do funcionamento executivo, sendo elas a região medial, a região dorsolateral e a região orbitofrontal (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Em termos das suas conexões com outras áreas cerebrais, o CPF recebe *inputs* de áreas neocorticais, como áreas parietais e temporais, assim como de áreas subcorticais, como o hipocampo, córtex cingulado, substância nigra e tálamo, mais precisamente os núcleos mediais e dorsais (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Não só recebe como envia *inputs* para os núcleos mediais e dorsais do tálamo, amígdala, septo, gânglios da base e hipotálamo (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). A substância branca desempenha igualmente um papel importante na medida em que é responsável pela recuperação e transmissão dos *inputs* entre as áreas corticais (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019).

No que concerne aos domínios executivos principais, as áreas cerebrais mais envolvidas no controlo inibitório são a circunvolução frontal inferior direita, nomeadamente o córtex dorsolateral e o córtex cingulado, mas também o núcleo subtalâmico que desempenha um papel relevante na prevenção de respostas impulsivas ou antecipadas (Diamond, 2013; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Os circuitos neurais mais envolvidos na flexibilidade cognitiva centram-se no córtex orbitofrontal, que desempenha um papel crucial na sinalização de expectativas dos resultados, assim como na alteração comportamental após uma situação

inesperada (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Estes domínios executivos estão associados às emoções/motivações e por esse motivo, a função do CPF consiste igualmente na obtenção de uma resposta adequada e adaptativa dos impulsos límbicos (Ardila, 2018). As áreas mais envolvidas na memória de trabalho situam-se no córtex dorsolateral e nas áreas límbicas do lobo temporal, responsáveis pelo armazenamento e manutenção das representações mentais, mas também nas projeções talamocorticais que se encontram conectadas com o lobo parietal, com o CPF lateral e com o córtex cingulado, e que são responsáveis pelo processo de mediação da informação (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019).

### **2.1.3. Trajetórias de Desenvolvimento**

O desenvolvimento das funções executivas decorre de forma gradual ao longo do desenvolvimento infantil, adolescência e idade adulta e apresenta diferentes trajetórias devido às diferenças de maturação das estruturas das regiões frontais e das suas conexões com as regiões subcorticais, sendo, por isso, uma das últimas funções mentais a atingir a maturidade (Cardoso et al., 2016; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019).

O processo de desenvolvimento das funções executivas tem início com o surgimento dos domínios executivos principais, entre os primeiros anos de vida e a infância, e posteriormente, os domínios executivos de ordem superior que se estendem até à adolescência (Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017). Contudo, o desenvolvimento executivo apresenta trajetórias individuais e heterogêneas que podem ser explicadas por fatores genéticos e ambientais, tais como o sexo, a idade e o neurodesenvolvimento (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019; Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017).

Na trajetória do neurodesenvolvimento típico, as regras básicas do funcionamento executivo observam-se desde o primeiro ano de vida, desenvolvendo competências como o controlo da atenção, da inibição comportamental e do recurso à memória (Ardila, 2018; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019; Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017). As componentes básicas das funções executivas estão continuamente a melhorar e tornam-se evidentes nos primeiros três anos de vida (Cardoso et al., 2016; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Assim, a partir dos três anos, as crianças mostram-se capazes de formular e utilizar regras mais complexas para a regulação do comportamento, no qual se observam a inibição e modificação de comportamentos, maior atenção ao ambiente e a capacidade de adaptação a novas situações (Ardila, 2018; Cardoso et al., 2016; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). A partir dos seis anos observam-se os períodos de maior evolução das

funções executivas, nomeadamente melhorias significativas ao longo do desenvolvimento nos domínios da flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, controlo inibitório e planeamento (Ardila, 2018; Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019; Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017). Desta forma, o funcionamento executivo durante a infância revela extrema importância no que concerne à capacidade de atenção e motivação que permitem o sucesso escolar através da aquisição das competências académicas (Akyurek, 2018).

O período da adolescência é igualmente marcado por um desenvolvimento significativo das funções executivas, no qual os domínios do controlo inibitório, velocidade de processamento, memória de trabalho e tomada de decisão atingem particularmente a sua maturidade a partir dos 20 anos e que, posteriormente, tendem a melhorar ou a declinar com a idade adulta (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019; Jacobsen, Mello, Kochhann & Fonseca, 2017). O declínio do funcionamento executivo está associado a alterações neuroanatómicas no cérebro representativas do envelhecimento normal, nomeadamente no hipocampo e regiões pré-frontais (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). Na adolescência, as funções executivas têm um papel crescente ao nível da autonomia e da capacidade de gerir as aprendizagens multidimensionais, assim como a capacidade de aprimorar o comportamento (Akyurek, 2018).

## **2.2. Funções Executivas nas Perturbações do Neurodesenvolvimento**

O neurodesenvolvimento infantil refere-se a um conjunto de competências envolvidas na interação da criança com o meio, numa perspetiva dinâmica, de acordo com a sua idade, grau de maturação, fatores biológicos e estímulos ambientais (Bandeira de Lima et al., 2015). A forma como o sujeito se envolve com o ambiente e as respetivas respostas psicomotoras e comportamentais observáveis ao longo do seu desenvolvimento, proporcionam pistas fundamentais para a compreensão da existência ou ausência de Perturbações do Neurodesenvolvimento, que por sua vez, condicionam o seu funcionamento (Bandeira de Lima et al., 2015).

Assim, as Perturbações do Neurodesenvolvimento são de origem multifatorial e surgem precocemente no desenvolvimento de forma dinâmica, ou seja, tendem a apresentar uma evolução convergente ou divergente com o desenvolvimento típico e a aumentar ou a diminuir as comorbilidades com outras perturbações (Bandeira de Lima et al., 2015). Estas são descritas como um conjunto de alterações heterogéneas caracterizadas por um atraso na aquisição de vários domínios do desenvolvimento motor, linguístico, social, cognitivo, escolar e executivo

e alterações significativas nos domínios sensoriais e comportamentais (Bandeira de Lima et al., 2015; Jeste, 2015). Com isto, representam um amplo grupo de patologias, como é o caso da Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação da Comunicação, Perturbação do Espectro do Autismo, Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e Perturbação da Aprendizagem Específica (APA, 2013).

As funções executivas surgem nestes quadros clínicos na maioria das vezes associadas a défices no desempenho, mas também nos comportamentos adaptativos, que por sua vez, são definidos como a capacidade de realizar tarefas ou atividades quotidianas através do potencial cognitivo (Jeste, 2015; Kouklari, Tsermentseli & Monkes, 2017).

### **2.2.1. Perturbação do Desenvolvimento Intelectual**

A Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (PDI) é caracterizada por défices significativos no funcionamento intelectual e nos comportamentos adaptativos, que envolvem os domínios concetual, social e funcionamento prático (APA, 2013). Os défices observáveis são acompanhados por níveis de gravidade ligeiro, moderado, grave ou profundo, que representam o nível de comprometimento e consequentemente de capacidade de funcionamento e adaptação face aos domínios abrangidos (APA, 2013). No âmbito do funcionamento executivo, os défices são visíveis sobretudo em questões relacionadas com a aprendizagem associada às capacidades mentais gerais (Danielsson, Henry, Messer & Ronnberg, 2012). Deste modo, os défices executivos mais evidenciados são ao nível da memória de trabalho, controlo inibitório e planeamento tanto verbal como não verbal, mas também na velocidade de processamento (Danielsson, Henry, Messer & Ronnberg, 2012).

### **2.2.2. Perturbação da Linguagem**

Na Perturbação da Linguagem (PL) os défices observados dizem respeito à linguagem, fala e comunicação (APA, 2013). Neste sentido, as capacidades executivas dependem dos aspetos cognitivos da comunicação adquiridos ao longo do desenvolvimento (Marini et al., 2020). Nesta perturbação os défices executivos mais evidenciados são na memória de trabalho fonológica, erros de distração (controlo inibitório), flexibilidade cognitiva e na capacidade de manutenção da atenção sustentada em tarefas verbais (Marini et al., 2020).

### **2.2.3. Perturbação do Espectro do Autismo**

Na Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) os défices executivos são representativos dos critérios de diagnóstico, sendo estes, défices na comunicação e interação social e padrões de comportamentos restritos e repetitivos (APA, 2013; Blijd-Hoogewys & Bezemer, 2014).

Neste sentido, os domínios executivos mais prejudicados nesta patologia são o controlo inibitório (inibição de respostas prepotentes e controlo de interferência), a flexibilidade cognitiva (rigidez cognitiva, perseverança às rotinas e comportamentos estereotipados), a memória de trabalho (verbal e espacial) e o planeamento (comportamentos adaptativos) (Demetriou, DeMayo & Guastella, 2019).

#### **2.2.4. Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção**

Na Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA) os défices executivos apresentam uma alta prevalência que se manifesta através do comportamento e da cognição (Elosúa, Olmo & Contreras, 2017). Esta patologia é caracterizada por padrões de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade e pode ser especificada ao nível da sintomatologia mais evidenciada, ou seja, predominantemente de desatenção, predominantemente de hiperatividade-impulsividade ou combinada (APA, 2013). Os domínios executivos que se encontram mais prejudicados, de um modo geral, são o controlo inibitório, a flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho (atualização) e a atenção sustentada e dividida (Elosúa, Olmo & Contreras, 2017). *Barkley* (2016) refere ainda que os domínios executivos prejudicados são responsáveis pelas dificuldades visíveis no autocontrolo de ativação, motivação e reconstituição comportamental e atencional (Herreras, Ustárróz & Andrés, 2019).

#### **2.2.5. Perturbação da Aprendizagem Específica**

Na Perturbação da Aprendizagem Específica verificam-se problemas na aprendizagem da leitura, escrita e matemática, que por sua vez, são determinantes para o sucesso académico e para a inteligência geral (Fadaei et al., 2017). Nas dificuldades de leitura (dislexia) as maiores dificuldades executivas são observáveis ao nível da memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controlo inibitório, planeamento, atenção seletiva e fluência verbal (Fadaei et al., 2017; Herreras, Ustárróz & Andrés, 2019). Nas dificuldades de escrita os défices executivos observam-se ao nível do planeamento, memória de trabalho, monitorização e organização (Herreras, Ustárróz & Andrés, 2019). Por fim, nas dificuldades matemáticas (discalculia) os domínios executivos mais prejudicados observam-se ao nível da memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controlo inibitório, planeamento, resolução de problemas e atenção seletiva (Fadaei et al., 2017; Herreras, Ustárróz & Andrés, 2019).

## 2.3. Síndrome X-Frágil

### 2.3.1. Descrição, Prevalência e Causa Genética

A Síndrome X-Frágil (SXF) é uma doença de origem genética, mais especificamente de hereditariedade monogénica de deficiência intelectual, caracterizada por uma sobreposição significativa com a Perturbação do Espectro do Autismo (Bagni & Zukin, 2019; Niu et al., 2017; Razak, Dominick & Erickson, 2020).

Esta síndrome tem uma prevalência aproximadamente de 1-4000 homens e 1-8000 mulheres e pode ainda ser distinguida por pré-mutação ou mutação completa, que se relaciona com o número de repetições de trinucleotídeos CGG no DNA (Bagni & Zukin, 2019; Hagerman et al., 2017). No caso da pré-mutação ocorrem cerca de 55 a 200 cópias ao passo que na mutação completa, que corresponde ao fenótipo típico na Síndrome X-Frágil, ocorrem mais de 200 cópias, sendo que na sua forma típica as cópias são aproximadamente de 5-55 (Hooper et al., 2018). A transmissão hereditária do alelo, tanto na pré-mutação como na mutação completa, advém da transmissão materna e afeta crianças tanto do sexo masculino, que apresentam maiores manifestações clínicas, como do sexo feminino (Hagerman et al., 2017; Hunter et al., 2014). A transmissão paterna da pré-mutação também pode ocorrer, afetando apenas crianças do sexo feminino (Hunter et al., 2014).

Neste sentido, a Síndrome X-Frágil ocorre como o resultado da expansão e repetição atípica de trinucleotídeos CGG (>200 cópias) na região não traduzida do gene FMR1 ao longo dos braços do cromossoma X (*Fragile X Mental Retardation 1*), responsável pela deficiência intelectual (Bagni & Zukin, 2019; Janke & Klein-Tasman, 2012; Niu et al., 2017). Esta condição origina o silenciamento transcricional e a hipermetilação do gene FMR1 e, consequentemente, resulta de uma redução, deficiência ou ausência da proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) (Bagni & Zukin, 2019). A FMRP é uma proteína de ligação ao RNA com um papel proeminente na regulação do RNA mensageiro nos neurónios pós-sinápticos, cuja sua expressão ocorre em vários tipos de células de diferentes regiões do cérebro e apresenta uma grande influência na plasticidade sináptica e integridade estrutural do cérebro (Bagni & Zukin, 2019; Hagerman et al., 2017; Razak, Dominick & Erickson, 2020). A proteína FMRP é essencial ao desenvolvimento neural, maturação e plasticidade sináptica e arquitetura dendrítica que potenciam as aprendizagens e o desenvolvimento intelectual e que estão envolvidas desde o desenvolvimento da poda sináptica (Bagni & Zukin, 2019; Niu et al., 2017; Razak, Dominick & Erickson, 2020).

### **2.3.2. Comorbilidades Fenotípicas**

As comorbilidades fenotípicas na Síndrome X-Frágil são variáveis e dependem do sexo, da idade, dos efeitos genéticos, das influências ambientais e das variações moleculares, que levam a diferenças na produção de FMRP, que por sua vez se relaciona com as capacidades cognitivas (Hagerman et al., 2017; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019). Relativamente ao sexo, a sintomatologia clínica é mais visível no sexo masculino do que no sexo feminino, uma vez que se sucede a compensação potencial do outro cromossoma X que não apresenta a mutação FMR1 (Quintin et al., 2016; Razak, Dominick & Erickson, 2020). Ao nível da idade, comparativamente com sujeitos com um neurodesenvolvimento típico, verifica-se um atraso do desenvolvimento global (Quintin et al., 2016) e que, posteriormente, após os 5 anos de idade, conduz a uma Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (APA, 2013). Por fim, a variabilidade dos efeitos genéticos, fatores ambientais e variações moleculares podem estar associados à presença de mosaïcismo de repetição ou de metilação da produção da proteína FMRP (Hagerman et al., 2017).

Desta forma, as comorbilidades fenotípicas surgem na infância e integram os domínios motor e linguístico com sinais mais precoces e antecedentes ao diagnóstico, e os domínios cognitivo, comportamental e sensorial (Coleman & Riley, 2020). Ao longo do desenvolvimento infantil, é frequente observar-se nos sujeitos com Síndrome X-Frágil um contacto visual e interação social desapropriados, hiporresponsividade e hipersensibilidade a estímulos auditivos e alterações motoras, como a hipotonia (Coleman & Riley, 2020; Hagerman et al., 2017).

O domínio da linguagem apresenta-se como o primeiro sinal de défice antes do diagnóstico, nomeadamente na produção do discurso e na perseveração da fala, sendo por esse motivo, a linguagem recetiva mais forte do que a linguagem expressiva (Coleman & Riley, 2020; Hagerman et al., 2017). A utilização funcional da linguagem é observada em sujeitos com Síndrome X-Frágil, no entanto, são notórios atrasos na linguagem pragmática, como por exemplo, a atenção conjunta (Coleman & Riley, 2020). Outras alterações frequentes consistem no planeamento oral motor, dispraxia verbal e ecolalia (Coleman & Riley, 2020).

O domínio comportamental é marcado por alterações significativas no processamento da informação do ambiente, que se relaciona com as reações inapropriadas aos estímulos ambientais, atraso no desenvolvimento da linguagem e da cognição e níveis elevados e atípicos de ansiedade, que geram nos indivíduos comportamentos auto e hétero agressivos, estereotípias motoras, hiperatividade, impulsividade, défices de atenção, alterações de humor e ainda

comportamentos semelhantes à Perturbação Obsessivo-Compulsiva (Bagni & Zukin, 2019; Coleman & Riley, 2020; Rosot, Franco & Riechi, 2017; Hagerman et al., 2017). Neste domínio, a sintomatologia semelhante à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção surge entre 54% e 59% nos sujeitos com Síndrome X-Frágil, com maior prevalência nos comportamentos relativos aos défices de atenção e impulsividade (84%) do que nos comportamentos relativos à hiperatividade (66%) (Grefer et al., 2017).

O domínio cognitivo está intimamente relacionado com os níveis atípicos da produção da proteína FMRP no cérebro, sendo que estes atrasos cognitivos são visíveis essencialmente ao nível da deficiência intelectual e das dificuldades de aprendizagem (Coleman & Riley, 2020). A Perturbação do Desenvolvimento Intelectual não se relaciona com as mutações na Síndrome X-Frágil, mas sim com os níveis de FMRP e o grau de metilação do gene FMR1 (Loesch, Huggins & Hagerman, 2004). Assim, a deficiência intelectual (QI <70) é parte integrante desta síndrome e pode variar de acordo com o sexo e com a idade. Assim, é notória em cerca de 85% dos sujeitos do sexo masculino e em cerca de 25% dos sujeitos do sexo feminino (Coleman & Riley, 2020). Os principais défices cognitivos observados são ao nível da memória de curto prazo, raciocínio lógico-verbal, funcionamento executivo e processamento visuoespacial e auditivo (Coleman & Riley, 2020; Rosot, Franco & Riechi, 2017; Huddleston, Visootsak & Sherman, 2014). Segundo *Coleman e Riley (2020)*, as principais alterações cognitivas estão em consonância com as etapas do desenvolvimento em determinada faixa etária dos sujeitos. Em crianças com idade pré-escolar, os défices cognitivos verificam-se nas dificuldades de aprendizagens lúdicas, no jogo simbólico e nas competências de linguagem. Em crianças com idade escolar, os principais défices cognitivos são notórios ao nível do processamento visual e auditivo, motricidade fina e funcionamento executivo. E por fim, em adolescentes, os défices cognitivos são principalmente visíveis ao nível do QI devido à divergência com a idade, mas são mantidos os comportamentos adaptativos, que por sua vez não estão associados à regressão cognitiva, mas sim ao funcionamento executivo.

As alterações no domínio sensorial provêm da disfunção do processamento e hiperexcitabilidade dos estímulos sensoriais presentes nesta síndrome genética (Bagni & Zukin, 2019; Coleman & Riley, 2020; Hagerman et al., 2017). Esta disfunção no processamento dos estímulos é observada tanto a nível dos estímulos mais básicos, como de estímulos mais complexos, causando uma disfuncionalidade em vários domínios associados (Coleman & Riley, 2020). O défice no processamento visual e auditivo provoca o evitamento dos mesmos e dificulta o contacto visual e as interações sociais adequadas, assim como o défice no

processamento tátil e o consequente evitamento leva às dificuldades no desenvolvimento da motricidade fina (Coleman & Riley, 2020). Os défices no processamento vestibular e proprioceptivo levam às dificuldades de coordenação motora de forma mais global (Coleman & Riley, 2020).

Em sujeitos com níveis mais graves de Síndrome X-Frágil, as manifestações integram comportamentos auto e hétero agressivos, estereotípias (*hand flapping*), deficiência intelectual acentuada e sem linguagem verbal (Bagni & Zukin, 2019).

As manifestações fenotípicas descritas estão associadas a alterações da morfologia cerebral visível na Síndrome X-Frágil, sobretudo na dilatação dos ventrículos cerebrais, redução do tamanho da circunvolução temporal superior e do volume do vérmis e da amígdala e aumento significativo do hipocampo e do núcleo caudado (Rosot, Franco & Riechi, 2017; Lee, Martin, Berry-Kravis & Losh, 2016). Além destas, podem ainda surgir características físicas mais comumente observadas no sexo masculino, que provêm da displasia do tecido conjuntivo associado às fibras de elastina (Coleman & Riley, 2020; Hagerman et al., 2017).

### **2.3.3. Comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo**

A Síndrome X-Frágil surge frequentemente associada a características da Perturbação do Espectro do Autismo e que estão presentes desde o início do desenvolvimento infantil (Niu et al., 2017). Estas características dizem respeito a comportamentos provenientes dos critérios de diagnóstico da Perturbação do Espectro do Autismo, tais como estereotípias motoras, evitamento do contacto visual e discurso perseverativo (Niu et al., 2017). Os sintomas da Perturbação do Espectro do Autismo surgem como um subfenótipo na Síndrome X-Frágil em cerca de 40% a 60% dos sujeitos do sexo masculino e apresentam um impacto significativo na Síndrome X-Frágil, na medida em que aumentam a gravidade dos sintomas clínicos (Bagni & Zukin, 2019; Niu et al., 2017).

Estudos de neuroimagem reforçam que a sobreposição de sintomas da Perturbação do Espectro do Autismo na Síndrome X-Frágil representam a existência de mecanismos neurais e cognitivos partilhados nas redes biológicas dos genes afetados, presumivelmente nas sinapses e nos níveis de FMRP no cérebro em desenvolvimento que prejudicam as conexões cerebrais (Bagni e Zukin, 2019; McDuffie, Thurman, Hagerman & Abbeduto, 2015).

Na Síndrome X-Frágil com o subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo apresenta prejuízos mais graves na comunicação e interações sociais, nos comportamentos

repetitivos e agressivos, nas competências cognitivas, na linguagem expressiva e recetiva, e nos níveis de ansiedade, comparativamente à Síndrome X-Frágil sem o subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo (Abbeduto, McDuffie & Thurman, 2014; Niu et al., 2017). Ao comparar a Síndrome X-Frágil com o subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo com a Perturbação do Espectro do Autismo não síndrómico, de acordo com a combinação de gravidade de sintomas, verifica-se que os défices que representam os sintomas são parcialmente diferentes na Síndrome X-Frágil e na Perturbação do Espectro do Autismo não síndrómico (Abbeduto, McDuffie & Thurman, 2014). Assim, a Síndrome X-Frágil com o subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo apresenta sintomatologia menos grave, nomeadamente na autonomia ao nível das atividades de vida diárias, na reciprocidade, na comunicação e na atenção conjunta, mesmo com a presença de sintomatologia ansiosa, uma vez que têm motivação para interagir socialmente, contrariamente com o que se observa na Perturbação do Espectro do Autismo não síndrómico (McDuffie, Thurman, Hagerman & Abbeduto, 2015; Niu et al., 2017). Contudo, apresentam sintomatologia mais grave no que concerne aos comportamentos repetitivos e interesses restritos e QI não verbal (McDuffie, Thurman, Hagerman & Abbeduto, 2015).

#### **2.4. Funções Executivas na Síndrome X-Frágil**

O perfil executivo na Síndrome X-Frágil encontra-se pouco evidenciado e carece de mais investigação, principalmente em sujeitos do sexo masculino, uma vez que apresentam défices mais prejudiciais do que o sexo feminino (Huddleston, Visootsak & Sherman, 2014). A proteína FMRP é expressa nas regiões frontais do cérebro, onde se desenvolvem igualmente as funções executivas, sendo este fator importante na medida em que se devem considerar como expressões fenotípicas neurocognitivas da Síndrome X-Frágil (Hooper et al., 2018). Por esse motivo, a literatura referente aos défices executivos nesta síndrome fornece algumas pistas, nomeadamente dos domínios principais, tais como a memória de trabalho, controlo inibitório, flexibilidade cognitiva e atenção, que se encontram interconectadas entre si.

A memória é o domínio cognitivo mais estudado nesta síndrome e o que se encontra mais prejudicado de um ponto de vista geral, mas mais significativamente ao nível da memória de curto prazo e da memória de trabalho, tanto verbal como visuoespacial (Lanfranchi, Cornoldi, Drigo & Vianello, 2009). No que concerne à memória de trabalho, ao longo do desenvolvimento é notório uma lacuna crescente na capacidade de reter a informação para gerar uma resposta adequada, assim como nos processos de controlo da atenção e ainda na capacidade de realizar este processo em simultâneo (Cornish, 2013). Assim, o desenvolvimento desta

capacidade apresenta-se como estático, com maiores dificuldades ao nível da informação abstrata e do *loop* fonológico (Cornish, 2013; Lanfranchi, Cornoldi, Drigo & Vianello, 2009).

O controlo inibitório é o domínio que se encontra mais comprometido do ponto de vista do funcionamento executivo, uma vez que se sobrepõe a características específicas associadas ao fenótipo da Síndrome X-Frágil (Huddleston, Visootsak & Sherman, 2014). Este défice mais acentuado tem na sua origem o desequilíbrio significativo excitatório/inibitório dos neurónios, devido à expressão diminuída no recetor GABAA no hipocampo e nas correntes pós-sinápticas da amígdala e, conseqüentemente, a hiperexcitabilidade nos interneurónios que carecem da proteína FMRP (Bagni & Zukin, 2019; Huddleston, Visootsak & Sherman, 2014).

A flexibilidade cognitiva, ou também descrita como alternância, é documentada igualmente como uma fraqueza nesta síndrome e está intimamente relacionada com os domínios da memória de trabalho e do controlo inibitório. Desta forma, verificam-se défices associados à incapacidade de discriminar os estímulos; dificuldades face ao foco atencional num determinado estímulo e conseqüente manutenção da informação (memória de trabalho); e dificuldades de inibição da resposta e comportamentos perseverantes (controlo inibitório) (Van der Molen et al., 2012). Estas dificuldades estão associadas a evidências eletrocorticais e neuroanatómicas, que indicam uma reação exagerada face à perceção dos estímulos sensoriais, assim como uma disfunção nas redes neurais do circuito cerebral frontoestriatal, que por sua vez, é responsável pela discriminação de estímulos e alternância do foco atencional (Van der Molen et al., 2012).

Ao nível do perfil executivo Wilding e colaboradores (2002) designaram um dos primeiros padrões de défices executivos na Síndrome X-Frágil e a sua importância na discriminação das outras síndromes genéticas. Com isto, destacaram défices específicos na atenção, no controlo inibitório e na flexibilidade cognitiva como componentes chave para a explicação dos erros de perseveração e da inibição comportamental no desempenho. Contudo, o domínio do controlo inibitório é apresentado como o mais comprometido, sendo esta síndrome designada pelos autores como “síndrome da inibição” (Wilding, Cornish & Munir, 2002). Segundo Munir e Cornish (in Wilding, Cornish & Munir, 2002), o comprometimento neste domínio resulta de maiores dificuldades no planeamento e organização da procura da informação, na capacidade de alternar o foco atencional de um conceito para outro e no atraso na inibição das respostas irrelevantes (Wilding, Cornish & Munir, 2002).

Mais tarde, *Hooper* e colaboradores (2008), através de medidas de avaliação diretas, divulgaram informações relevantes acerca do perfil executivo em sujeitos do sexo masculino com Síndrome X-Frágil, do ponto de vista longitudinal, com base na análise dos domínios do controlo inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, planeamento e velocidade de processamento, comparativamente com sujeito com um neurodesenvolvimento típico. Assim, os autores indicaram que os domínios do controlo inibitório, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planeamento podem representar défices significativos ao longo do tempo face à capacidade de resolução de problemas, implementação de estratégias e em situações sociais e de aprendizagem. A velocidade de processamento foi o domínio executivo que não representou alterações significativas comparativamente a sujeitos do grupo típico.

Os estudos acerca do perfil executivo na Síndrome X-Frágil são recentes, o que demonstra um interesse crescente ao nível da procura de respostas mais concretas acerca deste construto e da sua funcionalidade. *Hooper* e colaboradores (2018), realizaram um estudo longitudinal com base no seu estudo anterior, do perfil executivo em sujeitos do sexo masculino com Síndrome X-Frágil comparativamente a sujeitos com um neurodesenvolvimento típico, considerando a presença do subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo. Deste modo, a Síndrome X-Frágil apresentou maiores défices executivos nos domínios do controlo inibitório, atenção, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, planeamento e regulação comportamental comparativamente com a idade mental do grupo com um neurodesenvolvimento típico. Comparativamente com o subfenótipo de Perturbação do Espectro do Autismo, a Síndrome X-Frágil obteve ganhos mais rápidos e significativos nos domínios da memória de trabalho auditiva, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento. Um outro estudo de revisão sistemática realizado por *Schmitt* e colaboradores (2019) revelou ser de extrema importância para a condução do presente estudo, através da contribuição de informações consideráveis e abrangentes na literatura ao longo do tempo acerca das funções executivas na Síndrome X-Frágil. Na sua revisão, os autores demonstraram que as funções executivas surgem como deficitárias na Síndrome X-Frágil devido à interrupção do circuito frontal-estriado-parietal-cerebelo causada pelo défice na proteína FMRP. Esta circunstância leva a que o perfil executivo seja marcado por limitações evidentes nos domínios da memória de trabalho, controlo inibitório, flexibilidade cognitiva, atenção, planeamento e velocidade de processamento. A memória de trabalho encontra-se prejudicada tanto na componente verbal como não verbal e o seu desempenho demonstrou ser dependente da carga cognitiva exigida, ou seja, à medida que a quantidade de informação aumenta maiores as

dificuldades demonstradas neste domínio. Os défices no domínio do controlo inibitório foram destacados ao nível das repostas comportamentais prepotentes e do controlo de interferência do distrator comparativamente com grupos normativos de idade mental e idade cronológica desde a idade pré-escolar até à idade adulta. A flexibilidade cognitiva encontra-se comprometida ao longo do desenvolvimento infantil, embora se observe uma redução nas taxas de erro com o aumento da idade mental. Neste domínio executivo as respostas preservativas são mais acentuadas quando as demandas cognitivas são mais baixas, enquanto os erros de distração e de perseveração são mais acentuados quando as demandas cognitivas são mais altas. No domínio da atenção são evidenciadas dificuldades nas vertentes da atenção sustentada e seletiva, nas suas componentes auditivas e visuais, face à manutenção da atenção por períodos longos de tempos para a aquisição de um objetivo comportamental e ao desvio do comportamento e da atenção na ausência de reforço. O planeamento encontra-se prejudicado em termos das dificuldades de implementação de estratégias de planeamento e de resolução de problemas complexos. Por fim, a velocidade de processamento, considerada nesta revisão como um domínio executivo, encontra-se igualmente prejudicado ao nível dos tempos de reação mais longos comparativamente com o grupo normativo da mesma idade cronológica, mas não da mesma idade mental. Apesar das notáveis informações recolhidas nesta revisão acerca dos défices executivos na Síndrome X-Frágil, os autores consideraram que seria importante esclarecer de forma mais consistente os pontos fortes e os pontos fracos do desempenho entre os domínios do funcionamento executivo, possibilitando assim, o desenvolvimento de novas abordagens nesta área.

Os estudos neuropsicológicos no âmbito da avaliação do funcionamento executivo na Síndrome X-Frágil utilizam frequentemente medidas de avaliação direta que permitem compreender a natureza dos défices executivos em todos os domínios associados ao impacto da deficiência intelectual (Lee, Martin, Berry-Kravis & Losh, 2016; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019). No entanto, apresentam desvantagens no processo de execução, uma vez que se verificam dificuldades significativas no término das tarefas propostas (Hooper et al., 2018). Por esse motivo, o presente estudo utiliza uma metodologia de avaliação indireta de avaliação das funções executivas em crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil. As medidas de avaliação indireta têm como finalidade prever o comportamento relacionado com o funcionamento executivo e a sua aplicabilidade na tomada de decisões integradas e multidimensionais exigidas em contextos da vida real e, por esse motivo, a sua utilização pode ser mais vantajosa para a obtenção de respostas (Gioia, Isquith & Roth, 2013). Além desta

questão, destacam de forma mais objetiva o desempenho e os défices executivos mais específicos da própria Síndrome X-Frágil e os que provêm das comorbilidades associadas (Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019).

### 3. Problema de Estudo

Conforme é observado através da pesquisa de literatura, existe pouca informação acerca do funcionamento executivo em crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil com a utilização de medidas de avaliação indireta, que nos permite compreender com maior eficiência a relação entre o funcionamento executivo e os comportamentos em contextos de vida real deste grupo clínico. Desta forma, o presente estudo provém da necessidade de identificar e de estabelecer um perfil executivo em crianças e adolescentes do sexo masculino com Síndrome X-Frágil, através da aplicação do Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas (ICAFE-P) aos pais/cuidadores (Rodrigues, Pereira, Teixeira e Aires, 2015). Com isto, pretende-se contribuir com novas informações acrescidas nos estudos internacionais realizados até ao momento sobre as funções executivas na Síndrome X-Frágil, mas principalmente contribuir com informações pioneiras na população portuguesa com base nas informações parentais e não do diagnóstico médico.

A amostra Síndrome X-Frágil foca particularmente crianças e adolescentes do sexo masculino, de forma a homogeneizar a amostra e pelo facto de carecerem de mais estudos a respeito do funcionamento executivo, devido aos desafios inerentes ao seu funcionamento e à aplicação de medidas de avaliação direta (Rosot, Franco & Riechi, 2017; Hooper et al., 2018). As dificuldades na aplicação de instrumentos padronizados de avaliação do desempenho são referidas como pouco adequadas, uma vez que se verificam dificuldades por parte dos participantes no término das tarefas (Hooper et al., 2018). Neste sentido, a utilização de medidas de avaliação indireta pode ser mais vantajosa para a obtenção de respostas face às questões de investigação propostas, assim como na especificidade dos pontos fortes e fracos das funções executivas na Síndrome X-Frágil e do impacto das suas comorbilidades associadas, que nos permite obter mais informações acerca do seu perfil executivo (Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019). No que concerne às comorbilidades, a Síndrome X-Frágil é marcada pela presença abrangente de comorbilidades fenotípicas associadas ao diagnóstico (Coleman & Riley, 2020). Entre as diversas comorbilidades fenotípicas, as destacadas neste estudo são as mais representativas do ponto de vista comportamental e cognitivo, no sentido de compreender se interferem de forma significativa nas funções executivas. A Perturbação do Desenvolvimento Intelectual envolve défices cognitivos essencialmente em termos do défice intelectual e das dificuldades de aprendizagem, com uma prevalência em cerca de 85% dos sujeitos do sexo masculino (Coleman & Riley, 2020). A Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção com uma prevalência de sintomas de desatenção e impulsividade em cerca de 84%

e de sintomas de hiperatividade em cerca de 66% de sujeitos do sexo masculino (Grefer et al., 2017). E finalmente a Perturbação do Espectro do Autismo, considerada como um subfenótipo na Síndrome X-Frágil em cerca de 40% a 60% dos sujeitos do sexo masculino (Bagni & Zukin, 2019).

Posto isto, mediante a informação retirada a partir da análise da literatura, os principais objetivos a atingir com a realização deste estudo de investigação seguem a seguinte questão orientadora e as respetivas hipóteses:

Qual o perfil executivo de crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil quando avaliados através de metodologia indireta?

**H1** – As escalas de inibição, alternância, memória de trabalho e planeamento apresentam valores percentuais mais elevados do que as restantes escalas executivas.

**H2** – A gravidade das comorbilidades associadas ao diagnóstico Síndrome X-Frágil interferem significativamente no funcionamento executivo.

**H2a** – Os sujeitos com Síndrome X-Frágil e Perturbação do Desenvolvimento Intelectual associada apresentam valores superiores no Índice de Metacognição e nas escalas representativas;

**H2b** – Os sujeitos com Síndrome X-Frágil e Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção associada apresentam valores superiores no Índice de Regulação Comportamental e nas escalas representativas;

**H2c** – Os sujeitos com Síndrome X-Frágil e Perturbação do Espectro do Autismo associada apresentam valores superiores nos comportamentos executivos globais.

## **4. Metodologia**

### **4.1. Tipo de Estudo**

O presente estudo é transversal e prospetivo e apresenta uma abordagem quantitativa, do tipo descritiva e correlacional, entre as variáveis do grupo Síndrome X-Frágil. Deste modo, pretende-se primeiramente concretizar uma análise descritiva do perfil clínico e executivo mediante os resultados obtidos segundo as respostas parentais no questionário de avaliação e, posteriormente, proceder-se à análise dos resultados obtidos no ICAFE-P tendo em consideração a gravidade das comorbilidades associadas.

### **4.2. População/Amostra**

A amostra deste estudo é constituída por 28 crianças e adolescentes com diagnóstico de Síndrome X-Frágil, do sexo masculino e com idades compreendidas entre os 7 e os 18 anos, sendo que a média de idades é de 13.18 (13 anos e 2 meses). Em termos da escolaridade, a amostra encontra-se maioritariamente a frequentar o 3º ciclo do ensino básico.

A recolha da amostra foi feita através do preenchimento *online* do questionário ICAFE-P pelos pais/cuidadores, devido às limitações impostas pela pandemia covid-19, que participaram voluntariamente após o preenchimento do Consentimento Informado. Este procedimento foi realizado sob o conhecimento e o devido acompanhamento no processo de recolha da entidade responsável, sendo esta a Associação Portuguesa da Síndrome X-Frágil (APSXF).

O tipo de amostragem utilizada foi não-probabilística, por conveniência, uma vez que a amostra foi selecionada com a finalidade de avaliar particularmente o grupo clínico Síndrome X-Frágil e as suas condições clínicas.

Com isto, a amostra cumpriu os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

Critérios de Inclusão:

- i. Diagnóstico Síndrome X-Frágil com ou sem comorbilidades associadas;
- ii. Idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos;
- iii. Sexo masculino.

Critério de Exclusão:

- i. Comorbilidades de gravidade profunda;
- ii. Epilepsia.

#### **4.3. Instrumento de Recolha de Dados**

Previamente à elaboração do instrumento de avaliação, foi preenchido pelos pais/cuidadores um breve questionário sociodemográfico e a identificação do diagnóstico e das comorbilidades associadas e do seu nível de gravidade. As questões apresentadas foram ao encontro das informações mais relevantes a considerar para a inclusão dos sujeitos na amostra, assim como para a caracterização do perfil clínico e comparação das comorbilidades. Neste sentido, as questões faziam referência à idade, ciclo de estudos da criança/adolescente, sexo, grau de parentesco, habilitações académicas (pais/cuidadores) e a presença ou ausência de diagnóstico Síndrome X-Frágil e das comorbilidades associadas, sendo elas a Perturbação do Espectro do Autismo, Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, Perturbação da Linguagem, Perturbação da Aprendizagem e Epilepsia. O nível mais específico de gravidade do diagnóstico principal e das comorbilidades associadas foi igualmente solicitado caso fosse do conhecimento dos pais/cuidadores, no qual a classificação atribuída foi apresentada como não apresenta, ligeiro, moderado, grave e profundo.

O instrumento utilizado para a recolha de dados, com vista para a caracterização do perfil executivo da Síndrome X-Frágil, foi o Inventário Comportamental e Avaliação das Funções Executivas versão para Pais (ICAFE-P). Este surge da tradução portuguesa do instrumento original *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), desenvolvido por neuropsicólogos com o intuito de avaliar o funcionamento executivo em questões direcionadas para a expressão comportamental da vida diária em crianças e adolescentes dos 5 aos 18 anos (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000).

O seu preenchimento é elaborado pelos pais ou pelos professores, com a duração aproximada de 10 a 15 minutos, sendo que estas versões constituem expressões comportamentais distintas de acordo com o contexto avaliativo da criança e do adolescente (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Este instrumento representa um complemento importante no que concerne às avaliações do funcionamento executivo, uma vez que auxilia no diagnóstico diferencial e pode ser aplicado em crianças e adolescentes com ou sem quadros patológicos ao nível neurológico, psiquiátrico e do neurodesenvolvimento (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). O ICAFE-P surge assim da adaptação e tradução do instrumento original

*BRIEF* para a língua portuguesa, realizada por Ana Rodrigues, Luís Pereira, Inês Teixeira e Filipa Aires (2015), da Faculdade de Motricidade Humana – Universidade Técnica de Lisboa.

O ICAFE-P é constituído por 86 itens integrados em 8 escalas representativas dos domínios executivos (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000):

- i. Inibição - avalia a capacidade de controlo dos impulsos comportamentais;
- ii. Alternância - avalia a capacidade de alternar entre situações, aspetos ou problemas de acordo com as demandas ambientais;
- iii. Controlo Emocional - avalia a capacidade de modulação de respostas emocionais;
- iv. Iniciativa - avalia a capacidade de iniciar uma tarefa ou atividade e o pensamento espontâneo;
- v. Memória de Trabalho - avalia a capacidade de manter a informação na mente com o propósito de completar uma tarefa ou demanda;
- vi. Planeamento - avalia a capacidade de antecipar futuros eventos, criar/definir metas, desenvolver as etapas específicas para atingir objetivos;
- vii. Organização de Materiais - avalia a capacidade de organização através da manutenção do espaço de lazer, trabalho e dos materiais;
- viii. Monitorização - avalia a capacidade de consciencialização do desempenho para garantir o cumprimento de metas e da noção do seu comportamento nos outros.

O ICAFE-P compreende ainda itens adicionais que têm como finalidade a elaboração de uma análise mais específica e informativa das dificuldades executivas de grupos clínicos, sendo que estes não são inseridos na cotação clínica (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000).

As respostas aos itens colocados seguem o formato tipo *likert* e apresentam-se sob a forma de três categorias, sendo elas “Frequentemente”, “Por Vezes” e “Nunca” (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000; Rodrigues, Pereira, Teixeira e Aires, 2015). Os resultados obtidos permitem a determinação de duas escalas de validação, que permitem a aferição das respostas obtidas, e as escalas clínicas que concedem as respetivas pontuações acerca dos défices executivos (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000).

As escalas de validação são compostas pela Escala de Inconsistência e pela Escala de Negatividade. A Escala de Inconsistência é considerada como aceitável se num total de 10 pares pré-definidos, para os quais é calculada a diferença absoluta entre respostas, o somatório for igual ou inferior a 7. A Escala de Negatividade é considerada como aceitável se num total de 9

itens pré-definidos, 4 ou mais itens forem preenchidos com a opção “Frequentemente” (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000; Rodrigues, Pereira, Teixeira e Aires, 2015).

As escalas clínicas são representadas sob a forma de índices e são constituídas pelo Índice de Regulação Comportamental e pelo Índice de Metacognição. O Índice de Regulação Comportamental integra os domínios Inibição, Alternância e Controlo Emocional e o Índice de Metacognição integra os domínios Iniciativa, Memória de Trabalho, Organização de Materiais e Monitorização. O somatório destes dois índices clínicos origina o Composto Executivo Global, que compreende a pontuação global obtida no ICAFE-P (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). A análise da pontuação obtida em cada um dos índices está relacionada com a pontuação total (T) e que, por sua vez, são consideradas com significado clínico quando se apresentam valores iguais ou inferiores a 65 ( $T > 65$ ), indicando assim um maior grau de disfunção executiva (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). No presente estudo não foi possível realizar a cotação através da pontuação T, uma vez que o ICAFE-P ainda não se encontra validado para a população portuguesa.

#### **4.4.Procedimento de Recolha de Dados**

A amostra do presente estudo apresenta algumas particularidades que tornam a sua obtenção mais limitativa por se tratar de uma doença genética rara. Por esse motivo, procedeu-se de imediato ao contacto com a associação responsável por dar apoio a este grupo clínico, sendo esta a APSXF, que se mostrou bastante colaborativa e disponível para a participação no estudo.

Após a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde da Universidade, os pais/cuidadores das crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil foram contactados por e-mail, sob o conhecimento da Diretora da APSXF, que facultou os e-mails dos participantes que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. No corpo do e-mail seguia uma breve nota explicativa acerca do objetivo do estudo, assim como o devido questionário a ser preenchido.

O questionário ICAFE-P foi adaptado para um formulário *online* através do *Google Forms*, devido às limitações impostas pela pandemia covid-19 e à consequente dificuldade no acesso à amostra, que se encontrava dispersa pelo país, no qual se mantiveram todas as questões idênticas ao instrumento original. Numa parte inicial, o questionário apresentava uma breve nota explicativa acerca do objetivo do estudo e, seguidamente, o Consentimento Informado aos pais/cuidadores. Posteriormente à autorização da recolha de dados feita pelos pais/cuidadores, eram apresentadas informações relativas aos dados sociodemográfico e aos dados diagnósticos das crianças e adolescentes. Após o preenchimento destas informações, eram apresentadas as

questões pertencentes ao ICAFE-P, com uma nota explicativa antecedente acerca da sua forma de preenchimento. O processo de recolha de dados teve a duração aproximada de 3 meses, entre Março e Maio de 2021.

De uma lista de 36 participantes que cumpriam os requisitos solicitados para a amostra, foram adquiridos 32 consentimentos informados e consequentes respostas ao questionário, sendo que 4 foram excluídos uma vez que não cumpriam por completo os critérios de inclusão (sexo feminino e epilepsia). Assim, a amostra total foi constituída por 28 participantes.

Em termos de análise das respostas ao questionário, foi tida em conta a pontuação em determinada escala executiva, a presença das escalas de Inconsistência e de Negatividade, os valores das escalas clínicas de Índice de Regulação Comportamental e Índice de Metacognição, assim como o Composto Executivo Global e ainda os itens adicionais. A análise da cotação das respostas seguiu um dos princípios do manual original *BRIEF* (2000), sendo que quanto maior a pontuação nas escalas ou índices, maior o défice executivo.

#### **4.5.Procedimento do Tratamento de Dados**

A análise e o tratamento dos dados recolhidos foi realizada por intermédio da cotação percentual das respostas parentais ao ICAFE-P, assim como através do *software* estatístico IBM-SPSS, versão 25.0 para *Windows*.

O recurso à análise percentual das respostas parentais foi devido ao facto do ICAFE-P não se encontrar até ao momento com valores normativos para a população portuguesa, o que se torna uma limitação para a utilização dos valores de cotação das pontuações T. Além deste fator, cada uma das 8 escalas clínicas que compõem o instrumento de avaliação apresentam números de itens distintos, o que pode induzir em erro no processo de cotação e interpretação dos resultados obtidos uma vez que a escala que apresenta maior número de itens será sempre a escala com valores mais elevados. Esta situação aplica-se igualmente para os índices. Perante este contratempo, procedeu-se ao contacto com a Professora Ana Rodrigues para o esclarecimento da forma mais correta de realizar o procedimento de cotação dos resultados, sendo assim indicada a análise por percentagens. Deste modo, a análise por percentagens consistiu na elaboração de quatro passos: 1) multiplicar o número de itens pelo valor máximo da escala (atribuição a todos os itens o valor máximo de 3 pontos); 2) multiplicar o valor máximo obtido pelo número de sujeitos da amostra (28 sujeitos); 3) realizar o somatório dos valores brutos dos sujeitos obtidos em determinada escala ou índice; 4) fazer uma proporção (%) entre o valor bruto e o valor total obtido.

Para a análise estatística do estudo foram definidas variáveis dependentes e independentes. As variáveis dependentes são constituídas pelos níveis de gravidade do diagnóstico Síndrome X-Frágil, assim como dos diagnósticos comórbidos, mas também pelas escalas que compõem o instrumento de avaliação e as respectivas escalas clínicas, sendo elas a Inibição, Alternância, Controlo Emocional, Iniciativa, Memória de Trabalho, Planeamento, Organização de Materiais, Monitorização, Índice de Regulação Comportamental, Índice de Metacognição e Composto Executivo Global. As variáveis independentes são representadas pelo diagnóstico de Síndrome X-Frágil e pela idade.

No que concerne à caracterização da amostra, assim como do seu perfil clínico e comorbilidades associadas, recorreu-se à análise descritiva das médias e do desvio padrão e à análise percentual das variáveis. Para a averiguação das diferenças entre as médias de acordo com a gravidade do diagnóstico, procedeu-se ao teste estatístico *ANOVA One-Way* para as variáveis que cumpriam os pressupostos de homogeneidade e ao teste estatístico *Kruskal Wallis* como alternativa não paramétrica para as variáveis que não cumpriam os pressupostos. Na análise global do funcionamento executivo por faixas etárias, obtidas através da distribuição por percentis, realizou-se de igual forma a análise descritiva das médias e desvio padrão, assim como o teste estatístico *ANOVA One-Way* para a análise da sua significância.

De modo a responder à Hipótese 1, recorreu-se à análise percentual das respostas parentais, assim como à análise descritiva da moda dos itens mais destacados com maior ocorrência de comportamentos, com a finalidade de compreender os comportamentos mais evidenciados pelos pais/cuidadores nas escalas com valores superiores. Seguidamente, de forma a responder à Hipótese 2 foram criados subgrupos para a realização da análise comparativa entre as comorbilidades e os resultados do ICAFE-P. Os subgrupos foram assim divididos de acordo com o nível de gravidade das comorbilidades pertencentes ao diagnóstico Síndrome X-Frágil, sendo que os níveis “Não apresenta” e “Ligeiro” correspondem ao subgrupo SEM Comorbilidade e os níveis “Moderado” e “Grave” correspondem ao subgrupo COM Comorbilidade. Para a respetiva análise comparativa utilizou-se o Teste *T-Student* de amostras independentes para as variáveis que cumpriam os pressupostos, assim como o Teste de *Mann-Whitney* de amostras independentes para as que não cumpriam os pressupostos.

Em todas as análises estatísticas utilizadas neste estudo foi atribuído um nível de significância de 0.05.

#### **4.6.Considerações Éticas**

Os procedimentos éticos para o presente estudo foram tidos em consideração durante toda a sua elaboração. Para tal, procedeu-se à comunicação ativa com a APSXF de modo a comunicar o ponto de situação do estudo e das respetivas respostas parentais adquiridas, assim como de outras informações relevantes dos procedimentos do estudo.

Os pais/cuidadores que aceitaram participar no estudo através do preenchimento do ICAFE-P deram o seu consentimento informado. A garantia da confidencialidade e do anonimato das crianças e adolescentes foi assegurada através da atribuição de códigos na base de dados, cujas respostas foram guardadas num computador protegido por um código que apenas o investigador tem acesso. De forma a dar abertura aos pais/cuidadores em caso de esclarecimento de dúvidas ou até mesmo de outras informações pertencentes ao estudo de investigação, foi criado um e-mail específico para esse mesmo efeito.

Uma vez terminado o estudo de investigação, todos os dados assim como o respetivo e-mail serão garantidamente eliminados e posteriormente, a dissertação será enviada aos participantes assim como à APSXF.

## 5. Resultados

Os resultados apresentados foram decorrentes da análise qualitativa e quantitativa das respostas segundo a informação parental obtida através do ICAFE-P, com o objetivo de descrever o perfil executivo da Síndrome X-Frágil, assim como de responder às hipóteses de investigação propostas.

Neste sentido, primeiramente procedeu-se à caracterização da perceção dos pais/cuidadores relativamente ao perfil funcional global da Síndrome X-Frágil e seguidamente à análise mais específica do perfil executivo, com base no impacto das comorbilidades no comportamento. De notar que os valores mais elevados estão associados a maiores limitações executivas.

### 5.1. Análise Global do Perfil Clínico da Síndrome X-Frágil

De acordo com a informação parental obtida face ao perfil clínico, o grupo clínico Síndrome X-Frágil apresentou, na sua generalidade, um perfil clínico de gravidade moderada (Tabela 1).

**Tabela 1 - Perfil Clínico Síndrome X-Frágil (N=28)**

|                   | Ligeiro |    | Moderado |            | Grave |     | Profundo |    |
|-------------------|---------|----|----------|------------|-------|-----|----------|----|
|                   | N       | %  | N        | %          | N     | %   | N        | %  |
| Síndrome X-Frágil | 2       | 7% | 16       | <b>57%</b> | 8     | 29% | 2        | 7% |

Considerando a percepção parental face às comorbilidades do diagnóstico Síndrome X-Frágil, este foi acompanhado maioritariamente por comorbilidades associadas (89%), que incidiram consideravelmente nas dificuldades de aprendizagem e com menor frequência na Perturbação do Espectro do Autismo (Tabela 2).

**Tabela 2 - Comorbilidades Associadas ao Diagnóstico Síndrome X-Frágil (N=28)**

|   | Sem            | Com Comorbilidades |          |       |            |
|---|----------------|--------------------|----------|-------|------------|
|   | Comorbilidades | Ligeiro            | Moderado | Grave | Total      |
|   | %              | %                  | %        | %     | %          |
| Dificuldades de Aprendizagem                    | 11%            | 4%                 | 29%      | 57%   | <b>89%</b> |
| Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção | 18%            | 4%                 | 57%      | 21%   | 82%        |
| Perturbação da Linguagem                        | 18%            | 29%                | 57%      | 18%   | 82%        |
| Perturbação do Desenvolvimento Intelectual      | 21%            | 7%                 | 43%      | 29%   | 79%        |
| Perturbação do Espectro do Autismo              | 43%            | 32%                | 18%      | 7%    | <b>57%</b> |

## 5.2. Análise das Funções Executivas na Síndrome X-Frágil

Os dados obtidos na análise do perfil executivo da Síndrome X-Frágil (Tabela 3), indicaram que de modo global, o funcionamento executivo foi significativamente influenciado pela gravidade do diagnóstico clínico, medido através do Composto Executivo Global. Este impacto foi observado essencialmente nas escalas de Inibição, Alternância, Controlo Emocional e Memória de Trabalho, assim como no Índice de Regulação Comportamental.

**Tabela 3 – Perfil Executivo Síndrome X-Frágil com base na Gravidade do Diagnóstico Clínico (N=28)**

|                                    | Ligeiro | Moderado | Grave   | Profundo |             |             |
|------------------------------------|---------|----------|---------|----------|-------------|-------------|
|                                    | (N=2)   | (N=16)   | (N=8)   | (N=2)    |             |             |
|                                    | M(dp)   | M(dp)    | M(dp)   | M(dp)    | Estatística | Sig         |
| Inibição                           | 11(1)   | 18(4)    | 21(5)   | 24(4)    | 4.245*      | <b>.015</b> |
| Alternância                        | 13(0)   | 16(4)    | 19(4)   | 20(2)    | 3.089*      | <b>.046</b> |
| Controlo Emocional                 | 16(0)   | 19(3)    | 22(5)   | 26(3)    | 3.420*      | <b>.033</b> |
| Iniciativa                         | 14(4)   | 16(3)    | 17(2)   | 20(1)    | 2.017*      | .138        |
| Memória de Trabalho                | 19(1)   | 21(4)    | 24(2)   | 27(1)    | 8.303**     | <b>.040</b> |
| Planeamento                        | 24(8)   | 26(5)    | 27(5)   | 31(3)    | .857*       | .447        |
| Organização de Materiais           | 7(0)    | 10(4)    | 9(4)    | 7(1)     | .774*       | .520        |
| Monitorização                      | 16(6)   | 17(4)    | 19(4)   | 21(2)    | .824*       | .494        |
| Índice de Regulação Comportamental | 40(1)   | 53(7)    | 62(11)  | 70(10)   | 6,441*      | <b>.002</b> |
| Índice de Metacogção               | 80(19)  | 90(16)   | 95(11)  | 105(6)   | 1.337*      | .286        |
| Composto Executivo Global          | 120(21) | 143(22)  | 158(20) | 175(16)  | 3.307*      | <b>.037</b> |

\*ANOVA One-Way ; \*\*Kruskall Wallis

Em relação às diferenças do perfil executivo por faixas etárias, os sujeitos com Síndrome X-Frágil situados na faixa etária entre o 7 e os 10 anos, apresentaram valores superiores do ponto de vista executivo global. Contudo, a idade não demonstrou ser um fator significativo na incidência de défices executivos (Tabela 4).

**Tabela 4 - Valor Total do ICAFE-P por Faixas Etárias (N=28)**

|                           | Faixas Etárias |         |         | Estatística | Sig  |
|---------------------------|----------------|---------|---------|-------------|------|
|                           | 7-10           | 11-15   | 16-18   |             |      |
|                           | (N=9)          | (N=8)   | (N=11)  |             |      |
|                           | M(dp)          | M(dp)   | M(dp)   |             |      |
| Composto Executivo Global | 153(28)        | 147(16) | 143(24) | .450        | .643 |

Com base na análise percentual das respostas parentais (Tabela 5), a escala de Memória de Trabalho foi a escala executiva mais prejudicada e a escala de Organização de Materiais a escala executiva menos prejudicada. A Escala Clínica, representada através de índice, que obteve valores mais elevados foi o Índice de Metacognição. Em relação às Escalas de Validação, a Escala de Inconsistência foi confirmada, mas não a Escala de Negatividade.

**Tabela 5 - Percentagem relativa das Respostas Parentais nas Escalas e Índices do ICAFE-P (N=28)**

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>Escalas Executivas</b>          | %          |
| Memória de Trabalho                | <b>74%</b> |
| Monitorização                      | 73,8%      |
| Planeamento                        | 72,6%      |
| Alternância                        | 70,4%      |
| Iniciativa                         | 68%        |
| Controlo Emocional                 | 67,7%      |
| Inibição                           | 62,4%      |
| Organização de Materiais           | 51,2%      |
| <b>Escalas Clínicas</b>            | %          |
| Índice de Regulação Comportamental | 66%        |
| Índice de Metacognição             | <b>69%</b> |
| <b>Escalas de Validação</b>        | %          |
| Escala de Inconsistência           | 89%        |
| Escala de Negatividade             | 21%        |

Por intermédio da Tabela 5 foi igualmente possível responder à Hipótese 1, onde se verificou que as escalas executivas com valores mais elevados e consequentemente com maior comprometimento executivo na Síndrome X-Frágil, foram as escalas de Memória de Trabalho, Monitorização, Planeamento e Alternância.

Relativamente à análise dos itens adicionais, as escalas de Inibição e de Alternância obtiveram uma percentagem mais elevada, de acordo com as respostas parentais (Tabela 6).

**Tabela 6 - Percentagem relativa das Respostas Parentais nas Escalas Adicionais**

| Escalas Adicionais       | %          |   |
|--------------------------|------------|---|
| Inibição                 | <b>36%</b> | 78. Tem de ser supervisionado/a de forma estreita.  |
| Alternância              | <b>29%</b> | 80. Tem dificuldade em passar de uma atividade para outra.<br>85. Diz as mesmas coisas múltiplas vezes. |
| Organização de Materiais | 16%        |   |
| Memória de Trabalho      | 7%         |   |
| Planeamento              | 5%         |   |

A Hipótese 2 teve como finalidade a análise do funcionamento executivo de acordo com o impacto das comorbilidades associadas, sendo elas a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, a Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e a Perturbação do Espectro do Autismo.

A presença da comorbilidade de Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (PDI) interferiu no perfil executivo da Síndrome X-Frágil ao nível da metacognição, uma vez que se verificaram diferenças estatisticamente significativas em função da mesma em todos os seus componentes executivos analisados (Tabela 7).

**Tabela 7 - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PDI (N=8) e com PDI (N=20)**

|                           | Sem PDI | Com PDI | Estatística | Sig  |
|---------------------------|---------|---------|-------------|------|
|                           | M(dp)   | M(dp)   |             |      |
| Iniciativa                | 15(3)   | 17(2)   | - 2.147*    | .041 |
| Memória de Trabalho       | 20 (4)  | 23(3)   | - 2.691*    | .012 |
| Planeamento               | 22 (4)  | 28(5)   | - 3.285*    | .003 |
| Organização de Materiais  | 7 (2)   | 10(4)   | 37.000**    | .026 |
| Monitorização             | 16 (4)  | 19(3)   | - 2.164*    | .040 |
| Índice de Metacognição    | 79(14)  | 97(11)  | - 3.494*    | .002 |
| Composto Executivo Global | 126(21) | 156(18) | - 3.764*    | .001 |

*T-Student\* ; Mann-Whitney\*\**

A presença da comorbilidade de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA) não interferiu no perfil executivo da Síndrome X-Frágil em termos da regulação comportamental, uma vez que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em função da mesma (Tabela 8).

**Tabela 8 - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PHDA (N=6) e com PHDA (N=22)**

|                                    | Sem PHDA | Com PHDA | Estatística ( <i>T-Student</i> ) | Sig  |
|------------------------------------|----------|----------|----------------------------------|------|
|                                    | M(dp)    | M(dp)    |                                  |      |
| Inibição                           | 16(5)    | 20(5)    | - 1.715                          | .098 |
| Alternância                        | 15(3)    | 18(4)    | - 1.638                          | .114 |
| Controlo Emocional                 | 18(2)    | 21(5)    | - 1.397                          | .174 |
| Índice de Regulação Comportamental | 49(8)    | 58(10)   | - 1.989                          | .057 |
| Composto Executivo Global          | 131(23)  | 152(22)  | - 2.038                          | .052 |

Por último, a presença da comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo não interferiu significativamente no perfil executivo da Síndrome X-Frágil de modo global, uma vez que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em função da mesma (Tabela 9).

**Tabela 9 - Comparação do Perfil Executivo entre sujeitos sem PEA (N=12) e com PEA (N=16)**

|                                    | Sem PEA | Com PEA | Estatística | Sig  |
|------------------------------------|---------|---------|-------------|------|
|                                    | M(dp)   | M(dp)   |             |      |
| Inibição                           | 18(4)   | 19(5)   | - .594*     | .557 |
| Alternância                        | 16(4)   | 18(4)   | - 1.163*    | .255 |
| Controlo Emocional                 | 19(4)   | 22(4)   | - 1.719*    | .097 |
| Iniciativa                         | 16(2)   | 17(3)   | - .652*     | .520 |
| Memória de Trabalho                | 21(4)   | 23(3)   | - 1.602*    | .121 |
| Planeamento                        | 24(4)   | 28(5)   | - 1.776*    | .087 |
| Organização de Materiais           | 10(3)   | 9(4)    | 84.500**    | .587 |
| Monitorização                      | 18(4)   | 18(3)   | 77.000**    | .374 |
| Índice de Regulação Comportamental | 53(10)  | 58(11)  | - 1.394*    | .175 |
| Índice de Metacognição             | 89(14)  | 94(15)  | - .954*     | .349 |
| Composto Executivo Global          | 141(23) | 152(23) | - 1.236*    | .227 |

*T-Student\* ; Mann-Whitney\*\**

## 6. Discussão

No âmbito da análise do perfil clínico da Síndrome X-Frágil, a maioria dos pais/cuidadores consideraram que o perfil funcional e prognóstico se encontrava no nível moderado, acompanhado maioritariamente pela presença de comorbilidades associadas. As comorbilidades que demonstraram níveis de gravidade mais significativas, num nível moderado a grave, foram a presença de sintomatologia associada à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção, Perturbação da Linguagem, Perturbação do Desenvolvimento Intelectual e ainda as dificuldades de aprendizagem resultantes do défice intelectual. A caracterização parental acerca do diagnóstico Síndrome X-Frágil e das comorbilidades de maior impacto no quotidiano das crianças e adolescentes, foi coincidente com as evidências encontradas na literatura, uma vez que entre as diversas manifestações fenotípicas, destacaram-se os domínios da linguagem, da cognição e do comportamento (Coleman & Riley, 2020). O domínio da linguagem apresenta-se com um dos primeiros sinais de défice antecedente ao diagnóstico, sendo que cerca de 57% dos sujeitos do sexo masculino não desenvolvem a linguagem verbal (Coleman & Riley, 2020; Finestack, Richmond & Abbeduto, 2010). Apesar do presente estudo não identificar os défices específicos da linguagem indicados pelos pais/cuidadores, os dados obtiveram uma prevalência de 82% dos sujeitos com dificuldades nesta área e que poderão estar associados a atrasos em determinados domínios cognitivos relevantes para o desenvolvimento da linguagem (Finestack, Richmond & Abbeduto, 2010). Os défices observados no domínio da cognição dizem respeito à presença de deficiência intelectual e às dificuldades de aprendizagem com uma prevalência de 85% dos sujeitos do sexo masculino (Coleman & Riley, 2020). Os dados obtidos neste estudo foram concordantes com a literatura, do qual os sujeitos apresentaram uma prevalência de 79% face à presença de deficiência intelectual, assim como uma prevalência de 89% nas dificuldades de aprendizagem. No âmbito dos défices no domínio dos comportamentos verificou-se a presença de sintomas associados à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção, assim como à Perturbação do Espectro do Autismo, numa prevalência semelhante à evidenciada na literatura. A Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção surge na Síndrome X-Frágil em cerca de 54% a 59% dos sujeitos do sexo masculino (Grefer et al., 2017), sendo que nos dados obtidos foi notória uma prevalência superior de 82%. A Perturbação do Espectro do Autismo surge frequentemente associada aos quadros clínicos do diagnóstico Síndrome X-Frágil em cerca de 40% a 60% de sujeitos do sexo masculino (Niu et al., 2017), como se verificou igualmente nos dados obtidos com uma prevalência de 57%. Apesar da forte associação existente entre a Síndrome X-Frágil e a Perturbação do Espectro do Autismo descrita

frequentemente na literatura, esta associação não foi identificada pelos pais/cuidadores, presumindo que em termos do perfil funcional é a que apresenta menos impacto comparativamente às restantes comorbilidades.

No que concerne ao perfil executivo sob influência da gravidade do diagnóstico clínico Síndrome X-Frágil, a análise dos valores das respostas parentais no ICAFE-P de modo global (Composto Executivo Global), demonstraram que quanto maior a gravidade do perfil clínico e funcional da Síndrome X-Frágil, mais acentuadas são as alterações nos comportamentos executivos. Ao analisar por escalas e índices, verificou-se que estas alterações foram mais significativas em termos comportamentais do que metacognitivos. Conforme demonstrado na literatura, a gravidade do diagnóstico Síndrome X-Frágil é indicativa do tipo de mutação e da consequente relação com a proteína FMRP, responsáveis pelo agravamento da sintomatologia clínica em termos da aquisição de competências globais (Bagni & Zukin, 2019; Hagerman et al., 2017). Desta forma, foi possível constatar que as funções executivas sujeitas não só à maturação das regiões frontais do cérebro, mas também à produção da proteína FMRP nessas mesmas regiões (Hooper et al., 2018), estão implícitas na sintomatologia clínica na Síndrome X-Frágil essencialmente em termos comportamentais.

A idade não demonstrou ser um fator que influencia o perfil executivo na sua globalidade. Embora se tenha verificado que quanto menor a faixa etária (7 aos 10 anos) maiores as alterações executivas do ponto de vista global, estas alterações não foram significativas entre as faixas etárias analisadas. Para além desta análise, verificou-se também que os valores médios foram diminuindo ao longo das faixas etárias, de onde se pode depreender que as funções executivas tendem a melhorar até ao período da adolescência, uma vez que esta etapa é marcada por um período significativo de maturação das funções executivas (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019). A informação obtida pode sugerir que as funções executivas podem ser consideradas como parte integrante do atraso do desenvolvimento global infantil evidenciado nesta síndrome, que tende igualmente a melhorar ao longo do desenvolvimento (Frolli, Piscopo & Conson, 2015; Quintin et al., 2016). Embora o grupo clínico seja constituído por sujeitos diferentes, com evoluções individuais e heterogéneas do ponto de vista do seu perfil funcional, esta informação foi importante no sentido em que permitiu obter alguma noção do crescimento lento, mas positivo, da maioria dos domínios executivos, como Hooper e colaboradores (2018) evidenciaram no seu estudo.

De modo a ser possível analisar os valores mais exatos de cada uma das escalas e índices comparativamente entre si, procedeu-se à análise das percentagens das respostas parentais, sendo que a percentagem mais elevada corresponde a um maior comprometimento executivo. Assim, foi possível notar que a escala de Memória de Trabalho foi considerada como a maior dificuldade presente no grupo clínico. Em termos dos itens destacados com maior ocorrência de comportamento nesta escala, os pais/cuidadores destacaram as dificuldades no foco atencional e na manutenção da atenção durante o período de tempo necessário para o término da tarefa. Estas dificuldades referenciadas pelos pais/cuidadores são congruentes com as evidências na literatura, que indicam que os défices na memória de trabalho são caracterizados pela lacuna crescente na capacidade de controlo atencional e consequente armazenamento da informação para gerar respostas apropriadas (Cornish, 2013). Do ponto de vista neuroanatômico funcional, os défices mais acentuados na memória de trabalho poderão dever-se ao padrão de ativação reduzido nos circuitos frontoestriatais do cérebro, fulcrais para o desenvolvimento das funções executivas, nomeadamente para a memória de trabalho, e que pode explicar o desenvolvimento estático ao longo do tempo e as maiores dificuldades nesta área (Cornish, 2013; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019). A escala com a percentagem mais baixa de respostas parentais foi destacada para a Organização de Materiais, que de acordo com a percepção parental, os sujeitos com Síndrome X-Frágil apresentaram menos comportamentos desorganizados em termos do espaço onde executam as suas atividades e dos materiais que utilizam para esse fim. Esta questão poderá estar associada à intervenção frequente e diária dos pais/cuidadores em contexto familiar, tornando a aprendizagem mais rápida, rotineira e eficiente.

Remetendo esta análise para as Escalas Clínicas, o Índice de Metacognição apresentou uma percentagem mais acentuada de acordo com a informação parental, proveniente das escalas que o compõem, provavelmente pelo facto desta síndrome se envolver significativamente com a presença de deficiência intelectual (Bagni & Zukin, 2019; Coleman & Riley, 2020). Ao nível das Escalas de Validação, a escala de Inconsistência foi confirmada, mas não a escala de Negatividade, possivelmente devido ao formato *online* e extensão do ICAFE-P apresentada aos pais/cuidadores.

Com base no mesmo procedimento de análise percentual, procedeu-se à verificação da Hipótese 1. Esta hipótese foi formulada com base nos défices executivos na Síndrome X-Frágil mais destacados na literatura, sendo estes os domínios da inibição, alternância, memória de trabalho e planeamento, que por sua vez representam défices mais significativos ao longo do

tempo em situações sociais e de aprendizagem (Hooper et al., 2008). Esta hipótese foi confirmada através das respostas percentuais mais acentuadas indicadas pelos pais/cuidadores nas escalas de Memória de Trabalho, Planeamento e Alternância, com exceção da escala de Inibição que foi substituída pela escala de Monitorização.

A escala de Memória de Trabalho permite avaliar a capacidade de manter a informação na mente com o propósito de completar uma tarefa ou demanda, podendo ser diferenciada pelo seu conteúdo verbal e visuoespacial (Diamond, 2013; Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Do ponto de vista parental, as dificuldades neste domínio assentaram essencialmente no foco atencional em diversos contextos e tarefas. Esta informação foi coincidente com a encontrada na literatura, no qual os défices ao nível da memória de trabalho estão implícitos na dificuldade do controlo atencional num determinado estímulo, para que seja possível a manutenção da informação de forma adequada (Van der Molen et al., 2012). Por sua vez, a literatura demonstrou também que esta capacidade depende do tipo de estímulo, sendo que as dificuldades nas informações de cariz abstrato são apontadas como mais comprometidas, assim como da carga cognitiva envolvente na tarefa (Cornish, 2013; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019).

A escala de Monitorização tem como finalidade avaliar a capacidade de consciencialização do desempenho para garantir o cumprimento de metas e da noção da influência do seu comportamento nos outros (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Assim, os comportamentos apontados pelos pais/cuidadores com maior ocorrência remeteram para as dificuldades sobretudo na falta de consciencialização da influência que o comportamento dos seus filhos causa nas outras pessoas e das reações negativas provenientes do mesmo; da falta de perceção da importância das etapas necessárias para atingir metas; e da falta de noção das suas competências e das suas fragilidades.

A escala de Planeamento pretende avaliar a capacidade de antecipação, definir metas e desenvolver as etapas e as ações necessárias para atingir objetivos (Cristofori, Cohen-Zimmerman & Grafman, 2019; Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Neste sentido, a perceção parental face a este domínio remeteu para as dificuldades na organização do pensamento, do tempo e dos recursos para a execução de tarefas essenciais para a atingir objetivos. As evidências na literatura face a este domínio são mais escassas, porém a informação recolhida por intermédio de avaliações diretas, indicam que as dificuldades são notórias face às

capacidades de implementação de estratégias para a resolução de problemas (Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019).

A escala de Alternância, correspondente ao domínio da flexibilidade cognitiva, permite avaliar a capacidade de alternar entre situações, aspetos ou problemas de acordo com as demandas ambientais, sendo por isso o oposto de rigidez cognitiva (Diamond, 2013; Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Neste sentido, os itens assinalados pelos pais/cuidadores com maior frequência, fizeram referência à instabilidade perante novas situações, assim como a persistência do pensamento no mesmo assunto. As dificuldades apontadas pelos pais/cuidadores nestas áreas em específico são igualmente evidenciadas na literatura, com a utilização de instrumentos de avaliação direta, cujas alterações neste domínio resultam da incapacidade de alternar e discriminar estímulos e a existência de erros de perseveração (Van der Molen et al., 2012; Schmitt, Shaffer, Hessel & Erickson, 2019).

A escala de Inibição não demonstrou ser uma das escalas mais comprometidas na Síndrome X-Frágil como esperado inicialmente. Este resultado não foi concordante com a informação documentada na literatura, que indica que este é o domínio executivo mais prejudicado na Síndrome X-Frágil, sendo até considerada como a “síndrome da inibição” (Huddleston, Vissotsak & Sherman, 2014; Wilding, Cornish & Munir, 2002). O motivo desta situação pode ser interpretado por diversas razões. Numa primeira perspetiva, esta diferença poderá estar relacionada com os procedimentos de avaliação das funções executivas, uma vez que os défices executivos no domínio do controlo inibitório apontados na literatura foram medidos através de instrumentos de avaliação direta. Numa segunda perspetiva, esta diferença poderá dever-se ao facto da escala de Inibição do ICAFE-P avaliar mais precisamente o controlo de impulsos comportamentais e não outros domínios associados ao controlo inibitório, nomeadamente o controlo da atenção (Diamond, 2013; Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Esta última questão pode ser observada ao nível da escala de Memória de Trabalho, no qual os itens indicados com maior ocorrência pelos pais/cuidadores remeteram essencialmente para alterações do foco atencional. Com base no modelo do funcionamento executivo proposto por *Diamond* (2013), o controlo inibitório e a memória de trabalho, são domínios executivos que se encontram interligados no processo de orientação do foco atencional num estímulo relevante e conseqüente orientação do comportamento. Assim, com base nestas evidências, foi possível depreender que o controlo inibitório na Síndrome X-Frágil não está relacionado com a questão dos impulsos comportamentais medidos através do ICAFE-P, mas sim com o processo de controlo e foco atencional e, por esse motivo, a escala de Inibição não ser tão

evidenciada como expectável inicialmente. Por fim, numa terceira perspetiva segundo *Schmitt* e colaboradores (2019), as crianças mais novas tendem a ter dificuldades mais significativas no domínio do controlo inibitório, sendo que os adolescentes apresentam resultados mais inconsistentes, variando entre comprometimentos significativos e sem dificuldades aparentes neste domínio. Uma vez que a amostra do presente estudo foi constituída predominantemente por sujeitos com idades situadas na etapa da adolescência, a escala de Inibição não demonstrou estar tão prejudicada.

De acordo com os itens adicionais, que têm como objetivo analisar as particularidades das populações clínicas em termos executivos, foram destacadas pelos pais/cuidadores as escalas de Inibição e de Alternância. Assim, os itens que mais se destacaram com maior ocorrência comportamental no âmbito das escalas com percentagens mais elevadas, são referentes à necessidade constante de supervisão, dificuldade em alternar de uma atividade para outra e a preservação do discurso.

No âmbito da análise do possível impacto das comorbilidades nas funções executivas na Síndrome X-Frágil, a Hipótese 2 pretendeu averiguar esse efeito com base na presença e ausência de Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação de Hiperatividade /Défice de Atenção e Perturbação do Espectro do Autismo associadas ao diagnóstico clínico principal.

Em termos da análise realizada face ao impacto da presença da Perturbação do Desenvolvimento Intelectual no Índice de Metacognição e nas respetivas escalas, a Hipótese 2a foi confirmada. Deste modo, foi possível constatar que a presença de deficiência intelectual interferiu significativamente no perfil executivo da Síndrome X-Frágil, no âmbito da metacognição. Este impacto foi visível ao nível das escalas clínicas, nomeadamente nas escalas de Memória de Trabalho e de Planeamento, e conseqüentemente no Índice de Metacognição. Estes dados estão em concordância com o estudo de *Danielsson* e colaboradores (2012) que indicam que os défices executivos associados à presença da Perturbação do Desenvolvimento Intelectual são observáveis ao nível destes mesmos domínios executivos. Do ponto de vista global, os resultados obtidos eram expectáveis, uma vez que a deficiência intelectual está presente na maioria dos sujeitos com Síndrome X-Frágil do sexo masculino (Coleman & Riley, 2020) e, por esse motivo, seria presumível que a presença desta comorbilidade obtivesse um impacto mais significativo no perfil executivo. Os dados alcançados reforçam concomitantemente a afirmação de *Ardila* (2018), na qual a relação da deficiência intelectual

com o funcionamento executivo é considerada através componente executiva “fria”, que se relaciona com respostas comportamentais mais direcionadas para a metacognição e consequente desenvolvimento intelectual.

Em relação à análise realizada face ao impacto da sintomatologia da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção no Índice de Regulação Comportamental e nas respetivas escalas, a Hipótese 2b não foi confirmada. Estes dados foram sugestivos de que apesar da sintomatologia associada à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção, tais como a impulsividade, hiperatividade e défice de atenção (Coleman & Riley, 2020) serem manifestações fenotípicas presentes frequentemente no diagnóstico Síndrome X-Frágil, as mesmas não apresentaram um impacto significativo nos comportamentos executivos. Segundo *Cromik* e colaboradores (2015), as manifestações provenientes da sintomatologia de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção interferem significativamente no agravamento das interações interpessoais nos vários contextos sociais, independentemente da capacidade cognitiva global, podendo esta afirmação ser interpretada no mesmo sentido para o funcionamento executivo. Ao realizar uma análise posterior das escalas metacognitivas do ICAFE-P, verificou-se que esta comorbilidade interferiu significativamente nas escalas de Memória de Trabalho e de Planeamento. Perante esta circunstância, foi possível propor que a presença da comorbilidade de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção interfere a nível do controlo atencional, medido através da escala de Memória de Trabalho, que consequentemente prejudica a capacidade de planeamento para atingir objetivos, medido através da escala de Planeamento. Assim, de acordo com a classificação diagnóstica da Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção de acordo com o DSM-5, é possível depreender que a Síndrome X-Frágil com comorbilidade de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção apresenta défices executivos mais acentuados que remetem para o subtipo predominantemente desatento.

Por fim, a análise realizada face ao impacto da comorbilidade da Perturbação do Espectro do Autismo ao nível do funcionamento executivo global, que constitui a Hipótese 2c, não foi confirmada. Nas evidências descritas na literatura, a Síndrome X-Frágil com comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo associada é caracterizada por prejuízos mais graves na comunicação e interação social, comportamentos restritos e repetitivos, ansiedade, desenvolvimento da linguagem e competências cognitivas (Abbeduto, McDuffie & Thurman, 2014; Huddleston, Visootsk & Sherman, 2014). Ainda que o domínio da cognição seja destacado na literatura com alterações impactantes face à presença da comorbilidade de

Perturbação do Espectro do Autismo na Síndrome X-Frágil, os dados obtidos sugerem que esse impacto não é significativo na dimensão do funcionamento executivo. De acordo com *Hall* e colaboradores (2010), a presença e a gravidade da deficiência intelectual poderá estar implícita nas manifestações clínicas da Síndrome X-Frágil associada à Perturbação do Espectro do Autismo, uma vez que a diminuição do QI intensifica os sintomas associados aos critérios da mesma. De acordo com os dados recolhidos ao nível das comorbilidades associadas ao diagnóstico Síndrome X-Frágil, esta questão foi um pouco ambígua entre os sujeitos, o que impossibilitou determinar com certeza esta afirmação. Em termos etiológicos, os níveis da proteína FMRP, cuja sua função assenta na integridade estrutural do cérebro e plasticidade sináptica (Hagerman et al., 2017; Razak, Dominick & Erickson, 2020), não são preditivos dos comportamentos associados à Perturbação do Espectro do Autismo, apenas da gravidade do défice intelectual em termos generalizados (Haal et al., 2010). Esta questão poderá supor que a presença da comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo não deve ser assumida como uma componente garantida no diagnóstico Síndrome X-Frágil, sendo que estes comportamentos poderão estar associados ao próprio quadro clínico fenotípico da Síndrome X-Frágil e aos níveis de ansiedade associados (Boyle & Kaufmann, 2010). Com base nos dados obtidos e com as evidências da literatura, foi possível deduzir que a presença da comorbilidade de Perturbação do Espectro do Autismo é responsável pelo agravamento dos sintomas clínicos na Síndrome X-Frágil, associados aos próprios critérios de diagnóstico que o definem, como observado em termos do discurso perseverativo, evitamento do contacto visual e estereotipias motoras (Bagni & Zukin, 2019; Niu et al., 2017), mas não são justificadas por alterações das funções executivas.

## 7. Conclusão

O presente estudo reuniu conclusões consideráveis e pioneiras acerca das funções executivas em crianças e adolescentes com Síndrome X-Frágil, no âmbito da população portuguesa, através da análise das manifestações comportamentais no domínio executivo e no modo como as comorbilidades associadas ao diagnóstico impactam as mesmas. Esta análise foi realizada através da utilização do ICAFE-P, um instrumento de avaliação indireta, que contempla a perspetiva dos pais/cuidadores acerca do funcionamento executivo e não do ponto de vista clínico/médico.

Primeiramente, foi possível constatar a heterogeneidade do perfil executivo da Síndrome X-Frágil, uma vez que pode ser influenciado por múltiplos fatores, inclusivamente os evidenciados neste estudo, tais como a gravidade do diagnóstico clínico e as comorbilidades associadas. Esta contribuição foi importante na medida em que se depara com as possíveis trajetórias do desenvolvimento do funcionamento executivo nesta população, pouco evidenciada até ao momento em termos de instrumentos de avaliação indireta. Deste modo, os resultados conclusivos deste estudo demonstraram que o processo de desenvolvimento das funções executivas aparenta ser lento, mas gradualmente positivo ao longo das etapas do desenvolvimento infantil até ao período da adolescência.

Posteriormente, para a obtenção das informações relativas às funções executivas na Síndrome X-Frágil, os dados foram reunidos segundo a informação parental, realizada a partir do preenchimento do instrumento de avaliação ICAFE-P, permitindo assim o delineamento dos pontos fortes e dos pontos fracos das funções executivas integradas no quotidiano do grupo clínico. Assim, o perfil executivo foi percecionado pelos pais/cuidadores com fraquezas mais acentuadas na escala de Memória de Trabalho, destacando sobretudo as dificuldades no foco atencional e na manutenção da atenção durante o período de tempo necessário para o término da tarefa. Para além da escala de Memória de Trabalho, destacaram de igual forma, fraquezas nas escalas de Monitorização, Planeamento e Alternância. Com potencialidades executivas, os pais/cuidadores identificaram a escala de Organização de Materiais, possivelmente devido à intervenção parental direta nesta área em contexto familiar. Em termos dos índices clínicos, o Índice de Metacognição demonstrou ser o mais prejudicado, eventualmente por se relacionar diretamente com o défice intelectual, que nesta síndrome se encontra maioritariamente acentuado. Contudo, o Índice de Regulação Comportamental demonstrou ser o mais influenciado pela gravidade do diagnóstico clínico.

De acordo com o impacto das comorbilidades comumente observadas na Síndrome X-Frágil, sendo elas a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e Perturbação do Espectro do Autismo, as conclusões retiradas possibilitaram demonstrar que a presença de deficiência intelectual, num grau moderado a grave, influenciou significativamente o funcionamento executivo. No que concerne à presença de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção e à Perturbação do Espectro do Autismo, pode presumir-se que o impacto destas comorbilidades seja em dimensões sociais e noutros domínios cognitivos, que não envolvem necessariamente as funções executivas. Assim, os resultados demonstraram que as alterações no funcionamento executivo na amostra Síndrome X-Frágil são provenientes da gravidade da própria patologia e do défice intelectual associado e não das restantes comorbilidades que acompanham o diagnóstico.

Por fim, a concretização deste estudo permitiu destacar a importância da atuação da Neuropsicologia no neurodesenvolvimento infantil, que se encontra atualmente em ascensão, nomeadamente em termos do conhecimento do perfil neuropsicológico dos grupos clínicos e da contribuição face à prevenção e otimização dos défices executivos que causam disfuncionalidade, integrando assim novas respostas em termos da estimulação precoce nos domínios executivos mais afetados no âmbito das intervenções clínicas, socioeducativas, terapêuticas, adaptativas e funcionais das crianças e adolescentes.

### **7.1.Limitações**

As limitações encontradas ao longo da elaboração do presente estudo, verificaram-se sobretudo nos impedimentos impostos face à pandemia covid-19, uma vez que o grupo clínico se encontrava disperso a nível nacional. Estas limitações foram sentidas em termos do contacto com os participantes, assim como do preenchimento do questionário ICAFE-P, que foi forçado pelas circunstâncias a sofrer adaptações para uma versão *online* e computacional, o que poderá ter ocasionado respostas mais inconsistentes por parte dos pais/cuidadores.

Por se tratar de uma doença genética rara, a amostra conseguida foi reduzida, o que pode levar à limitação do poder estatístico e da sua significância. Contudo, ao comparar o tamanho da amostra alcançada (N=28) com outros estudos internacionais (ex. Hooper et al., 2018 – N=56), a amostra obtida foi considerável tendo em conta a população nacional.

Uma outra limitação remete para a estrutura do instrumento de avaliação utilizada, o ICAFE-P, pelo facto de até ao momento não se encontrar com valores normativos e adaptados

para a população portuguesa, o que origina consequentemente lacunas na avaliação da população clínica.

## **7.2. Estudos Futuros**

De forma a tornar os resultados do presente estudo mais pertinentes, seria interessante complementar os dados a partir de uma bateria simples de avaliação direta das funções executivas, com provas acessíveis face às dificuldades apresentadas pelo grupo clínico. Além do mais, o presente estudo deverá ser replicado após a validação do ICAFE-P para a população portuguesa.

No que concerne à recolha de informação clínica, seria importante conhecer o tipo de mutação de cada sujeito (pré-mutação e mutação completa), de modo a compreender se existe uma relação entre o défice intelectual e o tipo de mutação, assim como ao nível do funcionamento executivo.

Em termos das comorbilidades na Síndrome X-Frágil, a especificidade da Perturbação da Linguagem (verbal/não verbal) e a sua relação com o funcionamento executivo seria um complemento relevante para este estudo. Na Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção assim como na Perturbação do Espectro do Autismo, o acréscimo de informações provenientes de uma escala de socialização/comunicação e a análise com os resultados obtidos no ICAFE-P, poderiam contribuir com novos achados implícitos no funcionamento executivo. No caso do estudo incluir outros grupos clínicos com Perturbações do Neurodesenvolvimento e a sua comparação com o grupo clínico com Síndrome X-Frágil, seria igualmente interessante discriminar a amostra entre presença e ausência da Perturbação do Desenvolvimento Intelectual associada, e verificar se o peso nas funções executivas é subjugado pelo nível de deficiência intelectual (ex. Perturbação do Espectro do Autismo sem PDI; Perturbação do Espectro do Autismo com PDI; Síndrome X-Frágil).

## 8. Referências Bibliográficas

- Abbeduto, L., McDuffie, A. & Thurman, A. (2014). The Fragile X Syndrome-Autism Comorbidity: What We Really Know?. *Frontiers in Genetic*, 5(355). DOI: 10.3389/fgene.2014.00355
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: APA. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Ardila, A. (2018). Is Intelligence Equivalent to Executive Functions?. *Psycothema*, 30(2), 159-165. DOI: 10.7334/psicothema2017.329
- Akyurek, G. (2018). Executive Functions and Neurology in Children and Adolescents. In Hurry, M (Eds.), *Occupational Therapy – Therapeutic and Creative Use of Activity*. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.78312>
- Bagni, C. & Zukin, R. (2019). A Synaptic Perspective of Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorders. *Neuron*, 101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.041>
- Bandeira de Lima, C., Gouveia, R., Garcia, F., Batista, M., Levy, P., Nascimento, C., Martins, S., Sousa, A., Ximenes, M. e Afonso, C. (2015). *Perturbações do Neurodesenvolvimento: Manual de Orientações Diagnósticas e Estratégias de Intervenção*. Lidel: Lisboa.
- Blijd-Hoogewys, E., Bezemer, M. & Van Geert, P. (2014). Executive Functioning in Children With ASD: Na Analyses of the BRIEF. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(12): 3089-3100. DOI: 10.1007 / s10803-014-2176-9.
- Boyle, L. & Kaufmann, W. (2010). The Behavioral Phenotype of FMR1 Mutations. *American Journal of Medical Genetics Part C*, 154C(4), 469-476. DOI: 10.1002 / ajmg.c.30277
- Cardoso, C., Dias, N., Senger, J., Colling, A. Seabra, A. & Fonseca, R. (2016). Neuropsychological Stimulation of Executive Functions in Children with Typical Development: A Systematic Review. *Aplied Neuropsychology: Child*, 7(1), 61-81. DOI: 10.1080/21622965.2016.1241950
- Christofori, I., Cohen-Zimeran, S. & Grafman, J. (2019). Executive Functions. *Handbook of Clinical Neurology*, 163 (3): 197-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>

- Coleman, J. & Riley, K. (2020). Fragile X Syndrome. *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*, 2(1), 647-654. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21365-5>
- Cornish, K., Cole, V., Longhi, E., Karmiloff-Smith, A. & Scerif, G. (2013). Mapping developmental trajectories of attention and working memory in Fragile X Syndrome: Developmental freeze or developmental change?. *Development and Psychopathology*, 25, 365-776. DOI: 10.1017/S0954579412001113
- Chromik, L., Quintin, E.M., Lepange, J.F., Hustyi, K., Lightbody, A. & Reiss, A. (2015). The Influence of Hyperactivity, Impulsivity and Attention Problems on Social Functioning in Adolescents and Young Adults with Fragile X Syndrome. *Journal of Attention Disorders*, 2, 1-8. DOI: 10.1177/1087054715571739
- Danielsson, H., Henry, L., Messer, D. & Ronnberg, J. (2012). Strengths and Weaknesses in Executive Functioning in Children with Intellectual Disability. *Research in Developmental Disability*, 33, 600-607. DOI: 10.1016/j.ridd.2011.11.004
- Demetriou, E., DeMayo, M. & Guastella, A. (2019). Executive Function in Autism Spectrum Disorder: History, Theoretical Models, Empirical Findings and Potential as Endophenotype. *Frontiers in Psychiatry*, 10:175. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00753
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Reviews Psychology*, 64: 135-168. DOI: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Elosúa, M.R., Olmo, S. & Contreras, M. (2017). Differences in Executive Functioning in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in Psychology*, 8, 1-11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00976>
- Finestack, L., Richmond, E. & Abbeduto, L. (2009). Language Development in Individuals with Fragile X Syndrome. *Topics in Language Disorders*, 29(2), 133-148. DOI: <https://doi.org/10.1097/tld.0b013e3181a72016>
- Friedman, M. & Miyake, A. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. DOI: 10.1177/0963721411429458.

- Frolli, A., Piscopo, S. & Conson, M. (2015). Developmental changes in cognitive and behavioral functioning of adolescents with Fragile X Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(7), 613-621. DOI: 10.1111/jir.12165
- Gioia, G., Isquith, P., Guy, S. & Kenworthy, L. (2000). Test Review Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 6 (3): 235-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152>
- Grefer, M., Flory, K., Cornish, Kim., Hatton, D. & Roberts, J. (2016). The Emergence and Stability of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Boys with Fragile X Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(2), 167-178. DOI: <https://doi.org/10.1111/jir.12226>
- Hagerman, R., Berry-Kravis, E., Hazlett, H., Bailey Jr., D., Moine, H., Kooy, R., Tassone, F., Gantois, I., Sonenberg, N., Mandel, J. & Hagerman, P. (2017). Fragile X Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. DOI: 10.1038/nrdp.2017.65
- Hall, S., Lightbody, A., Hirt, M., Rezvani, A. & Reiss, A. (2010). Autism in Fragile X Syndrome: A Category Mistake?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 921-933. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.07.001
- Herreras, E., Ustárroz, J. & Andrés, P. (2019). Executive Function Deficit and Neurodevelopmental Disorders in Children and Adolescence. *Revista de Neurología*, 69(11), 461-469. DOI: 10.33588/rn.6911.2019133
- Hooper, S., Hatton, D., Sideris, J., Sullivan, K., Hammer, J., Schaaf, J., Mirrett, P. & Ornstein, P. (2008). Executive Functions in Young Males with Fragile X Syndrome in Comparison to Mental Age-Matched Controls: Baseline Findings From a Longitudinal Study. *Neuropsychology*, 22(1), 36-47. DOI: 10.1037/0894-4105.22.1.36
- Hooper, S., Hatton, D., Sideris, J., Sullivan, K., Ornstein, P. & Bailey Jr, D. (2018). Developmental Trajectories of Executive Functions in Young Males with Fragile X Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 81, 73-88. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.05.014
- Huddleston, L., Visootsak, J. & Sherman, S. (2014). Cognitive Aspects of Fragile X Syndrome. *WIREs Cognitive Research*, 5, 501-508. DOI: 10.1002/wcs.1296

- Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I. & Leal, J. (2014). Epidemiology of Fragile X Syndrome: A Systematic Review and Meta Analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 164(7), 1648-1658. DOI: 10.1002/ajmg.a.36511
- Isquith, P., Roth, R. & Gioia, G. (2013). Contribution of Rating Scales to the Assessment of Executive Functions. *Applied Neuropsychology: Child*, 2(2), 125-132. DOI: 10.1080/21622965.2013.748389
- Jacobsen, G., Mello, C., Kochhann, R. & Fonseca, R. (2017). Executive Functions in School-Age Children: Influence of Age, Gender, School Type and Parental Education. *Applied Cognitive Psychology*, 31:4, 404-413. DOI: <https://doi.org/10.1002/acp.3338>
- Janke, K. & Klein-Tasman, B. (2012). Executive Functions in Intellectual Disability Syndromes. In S. Hunter & E. Sparrow (Eds.), *Executive Function and Dysfunction: Identification, Assessment and Treatment* (pp. 109-122). Cambridge University Press. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00976>
- Jeste, S. (2015). Neurodevelopmental Behavioral and Cognitive Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 690-714. DOI: 10.1212/01.CON.0000466661.89908.3c.
- Kouklari, E.C., Tsermentseli, S. & Monkes, C. (2017). Hot and Cool Executive Function in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Crosssectional Developmental Trajectories. *Child Neuropsychology*, 24(8), 1088-1114. DOI: 10.1080/09297049.2017.1391190
- Lanfranchi, L., Cornoldi, C., Drigo, S. & Vianello, D. (2009). Working Memory in Individual with Fragile X Syndrome. *Child Neuropsychology*, 15(2), 105-119. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09297040802112564>
- Lee, M., Martin, G., Berry-Kravis, E. & Losh, M. (2016). A Developmental, Longitudinal Investigation of Autism Phenotypic Profiles in Fragile X Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 9(10). DOI: <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9192-y>
- Loesch, D., Huggins, R. & Hagerman, R. (2004). Phenotypic Variation and FMRP Levels in Fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 10(1), 31-41. DOI: 10.1002/mrdd.20006

- Marini, A., Piccolo, B., Taverna, L., Berginc, M. & Ozbic, M. (2020). The Complex Relation Between Executive Functions and Language in Preschoolers with Developmental Language Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5). DOI: 10.3390/ijerph17051772
- McDuffie, A., Thurman, A., Hagerman, R. & Abbeduto, L. (2015). Symptoms of Autism in Males with Fragile X Syndrome: A Comparison to Nonsyndromic Autism Spectrum Disorder using ADI-R Scores. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(7), 1925-1937. DOI: 10.1007/s10803-013-2013-6
- Niu, M., Han, Y., Dy, A., Du, J., Jin, H., Qin, J., Zhang, J., Li, Q. & Hagerman, R. (2017). Autism Symptoms in Fragile X Syndrome. *Journal of Child Neurology*: 1-7. DOI: 10.1177/0883073817712875
- Quintin, E.M., Jo, B., Hall, S., Bruno, J., Chromik, L., Raman, M., Lightbody, A., Martin, A. & Reiss, A. (2016). The Cognitive Developmental Profile Associated with Fragile X Syndrome: A Longitudinal Investigation of Cognitive Strengths and Weaknesses through Childhood and Adolescence. *Development and Psychopathology*, 28(4), 1457-1469. DOI: 10.1017/S0954579415001200
- Razak, K., Dominick, K. & Erickson, C. (2020). Developmental Studies in Fragile X Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(13). DOI: <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09310-9>
- Rosot, N., Franco, V. & Riechi, T. (2017). A Síndrome do X-Frágil e o Estabelecimento de Fenótipos Cognitivo-Comportamental: Uma Revisão Sistemática de Literatura. *Ciências & Cognição*, 22(1), 30-40.
- Rodrigues, A., Pereira, L., Teixeira, I., e Aires, F. (2015). ICAFE-P: Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas em Crianças – Versão para Pais. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade Motricidade Humana, Lisboa.
- Schmitt, L., Shaffer, R., Hessler, D. & Erickson, C. (2019). Executive Function in Fragile X Syndrome: A Systematic Review. *Brain Science*, 9(1). DOI: 10.3390/brainsci9010015
- Van der Molen, M.J.W., Van der Molen, M.J., Ridderinkhof, K.R., Hamel, B.C.J., Curfs, L.M.G. & Ramakers, G.J.A. (2012). Attentional Set-Shifting in Fragile X Syndrome. *Brain and Cognition*, 78(3), 206-217. DOI: 10.1016/j.bandc.2011.12.008

Verdejo-García, A.J. & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las Funciones Ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.

Wilding, J., Cornish, K. & Munir, F. (2002). Further Delineation of the Executive Deficit in Males with Fragile X Syndrome. *Neuropsychology*, 40(2), 1343-1349. DOI: 10.1016/s0028-3932(01)00212-3

## **ANEXOS**

## Anexo 1 – Aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica de Lisboa



**Parecer sobre o projeto nº 99**  
 Comissão de Ética para a Saúde da Universidade Católica Portuguesa  
 Mandato 2019/2023

|   |
|---|
| <p><b>Projeto de Investigação</b><br/>                 Na reunião do dia 13 de janeiro de 2021 a CES-UCP esteve reunida e apreciou do ponto de vista ético os elementos submetidos pela investigadora, em resposta a parecer prévio da CES. Sobre a apreciação redige o parecer que agora se apresenta.</p>   |
| <p><b>Título:</b> As funções executivas na Síndrome X-Frágil.<br/>                 Dissertação apresentada à UCP para obtenção do grau de Mestre em Neuropsicologia.<br/> <b>Data de início prevista:</b> 1/12/2020. <b>Data prevista da conclusão:</b> 31/3/2021</p>   |
| <p><b>Investigadora responsável:</b> Ana Catarina San Miguel Ornelas<br/> <b>Orientadoras:</b> Cláudia Bandeira de Lima; Filipa Delgado Nelva Correia Ribeiro</p>   |
| <p><b>Resumo/Elementos solicitados pelo parecer da CES-UCP:</b> Conforme informação já apreciada em parecer precedente da CES-UCP, e apenas de forma sinóptica, o objetivo do projeto consiste em elaborar um estudo comparativo dos perfis executivos obtidos entre as crianças/adolescentes com Síndrome X-Frágil e com Perturbação do Espectro do Autismo idiopático, de modo a compreender se se verifica uma coocorrência no âmbito do funcionamento executivo. Como isto, pretende-se igualmente identificar e estabelecer um perfil executivo mais preciso das crianças/adolescentes com Síndrome X-Frágil de forma individualizada, uma vez que não existem estudos que sustentem esta questão. Esta análise será feita através de um conjunto de comportamentos executivos que estão presentes diariamente na rotina das crianças/adolescentes e que se encontram descritos no Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas versão para pais/cuidados (Rodrigues, Pereira, Teixeira e Aires, 2008).<br/>                 Em 19 de novembro de 2021 a CES-UCP remeteu parecer favorável condicional e solicitou esclarecimentos adicionais.<br/> <b>Apreciação sobre os esclarecimentos submetidos pela investigadora principal:</b> Em presença dos esclarecimentos enviados pela investigadora, em 18 de dezembro de 2021, ficou claro o modo como são identificados os participantes, através de um código aleatório a que só a investigadora terá acesso; todo o trabalho será guardado num computador com código, com acesso apenas permitido à investigadora. Tudo será eliminado após conclusão da investigação. Foi enviado o Cv, que faltava, de uma das orientadoras, Filipa Neiva Ribeiro, datado e assinado.</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>Estiveram presentes na reunião nº 25 da CES-UCP</b><br/>                 Presidente: Doutora Mara de Sousa Freitas<br/>                 Vice-Presidente: Doutora Teresa Marques<br/>                 Doutor Jerónimo Santos Trigo<br/>                 Doutor Pedro Garcia Marques<br/>                 Dr. Eugénio Fonseca<br/>                 Doutora Ana Mineiro Zaky<br/>                 Doutora Marta Brites<br/>                 Mestre Ivone Gaspar</p>  |
| <p><b>Conclusão</b><br/>                 Ouvido o Relator, e o plenário da reunião do dia 13 de janeiro de 2021, realizada por videoconferência, esta CES delibera, por unanimidade, a emissão de <b>Parecer Favorável</b>.</p>   |
| <p>Esta CES solicita à Investigadora Principal que, aquando da conclusão do estudo, lhe seja enviada uma síntese dos resultados obtidos e respetivas conclusões, via eletrónica, para o correio eletrónico da CES UCP.</p> <p style="text-align: center;">A Presidente,<br/> <br/>                 _____<br/>                 Mara de Sousa Freitas<br/>                 13/01/2021</p>  |

## Anexo 2 – Autorização da APSXF para o Estudo de Investigação



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA  
**APSXF**  
DA SÍNDROME DO X-FRÁGIL

### DECLARAÇÃO

Declaro que a Associação Portuguesa da Síndrome do X Frágil aceitou colaborar com a aluna Catarina Ornelas no estudo de investigação, cujo tema foi "As Funções Executivas na Síndrome do X Frágil", no âmbito do Mestrado em Neuropsicologia da Universidade Católica de Lisboa.

Sintra, 09 de Outubro de 2020

*Henri Manuel Parreira*

**Associação Portuguesa  
da Síndrome do X Frágil**  
NIPC.: 505 140 881  
Estrada da Madre Deus, n.º 77  
2710-164 Carrascal, Sintra

Associação Portuguesa da Síndrome do X Frágil, APSXF  
Rua Álvaro dos Reis nº 10  
2710-526 São Pedro de Sintra  
[geral@apsxf.org](mailto:geral@apsxf.org)/[www.apsxf.org](http://www.apsxf.org)  
967271404/214562190

## Anexo 3 – Consentimento Informado aos Pais/Cuidadores sobre o Estudo de Investigação

### As Funções Executivas na Síndrome X-Frágil

No âmbito da Dissertação de Mestrado "As Funções Executivas na Síndrome X-Frágil" realizada no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica de Lisboa, serve este documento para solicitar a sua participação no estudo de investigação.

O presente estudo tem como objetivo a caracterização do perfil executivo de crianças/adolescentes com Síndrome X-Frágil comparativamente ao grupo de crianças/adolescentes com Perturbação do Espectro do Autismo sem alterações genéticas. Neste sentido, será feita a conceção de um quadro comparativo ao nível das Funções Executivas, através da utilização do Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas (ICAFE-P), de modo a compreender se os défices executivos predominantes ocorrem de forma semelhante em ambos os grupos, uma vez que estes podem surgir com um diagnóstico com comorbilidades associadas. As Funções Executivas, por sua vez, são um termo abrangente que envolvem a interação dos processos cognitivos responsáveis pela orientação de comportamentos que se desenvolvem de forma gradual ao longo da infância e constituem ferramentas essenciais à saúde mental, sucesso escolar e desenvolvimento cognitivo, social e psicológico.

A análise individualizada será feita através do preenchimento do Inventário Comportamental de Avaliação das Funções Executivas (ICAFE-P), com a duração prevista de preenchimento entre 10 a 15 minutos. Este instrumento consiste na interpretação da intensidade e frequência das manifestações comportamentais que abrangem o funcionamento executivo e que ocorrem diariamente nas rotinas das crianças, observáveis durante um período de seis meses.

A participação no estudo é voluntária e sem encargos financeiros, podendo recusar ou abandonar a qualquer momento o preenchimento do formulário, sem qualquer tipo de consequência. No caso de aceitar a participação no estudo, a confidencialidade e o anonimato dos dados é assegurada ao longo de todo o processo de investigação e tratamento de dados, sendo estes seguramente protegidos por um código e posteriormente eliminados. O estudo é promovido pela Universidade Católica Portuguesa de Lisboa, de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados, Regulamento UE nº2016/679, sob o conhecimento do Encarregado de Proteção de Dados, Dra. Frederica Campos de Carvalho, cujo contacto telefónico é o 217214179 e o e-mail é [compliance.rpd@ucp.pt](mailto:compliance.rpd@ucp.pt). Os resultados do estudo de investigação estarão disponíveis para serem enviados a todos os participantes.

No caso de surgir alguma questão relativa ao estudo, contacte a investigadora principal através do e-mail [catarinaomelassxf@gmail.com](mailto:catarinaomelassxf@gmail.com)

Declaração de  
Consentimento  
Informado para  
o Estudo de  
Investigação  
aos  
Pais/Cuidadores

### 2. Antes de proceder às questões do estudo: \*

Marcar apenas uma oval.

- Declaro que autorizo a recolha e tratamento de dados para o estudo
- Não autorizo a recolha e tratamento de dados para o estudo

## Anexo 4 – Questionário de Recolha de Informação Clínica

Recolha de Dados para o Estudo de Investigação

2. Qual a idade da criança/adolescente? \*

Marcar apenas uma oval por linha.

|       | 6                     | 7                     | 8                     | 9                     | 10                    | 11                    | 12                    | 13                    | 14                    |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Idade | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

3. Qual o ciclo de estudos respetivo ao ano escolar que a criança/adolescente frequenta? \*

Marque todas que se aplicam.

|                  | 1º Ciclo do Ensino Básico | 2º Ciclo do Ensino Básico | 3º Ciclo do Ensino Básico | Ensino Secundário        | Nenhum                   |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ciclo de Estudos | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. Qual o sexo da criança/adolescente? \*

Marcar apenas uma oval.

- Masculino  
 Feminino

5. Indique as características do diagnóstico da criança/adolescente: \*

Marque todas que se aplicam.

|   | Sim                      | Não                      |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Síndrome X-Frágil                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perturbação do Espectro do Autismo                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perturbação do Desenvolvimento Intelectual        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perturbação da Linguagem                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perturbação da Aprendizagem                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Epilepsia   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. Caso seja do seu conhecimento, indique o grau de severidade do diagnóstico:

Marcar apenas uma oval por linha.

|   | Não apresenta         | Ligeiro               | Moderado              | Grave                 | Profundo              |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Síndrome X-Frágil                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Perturbação do Espectro do Autismo                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Perturbação do Desenvolvimento Intelectual        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Perturbação da Linguagem                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Perturbação da Aprendizagem                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Epilepsia   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

7. Qual a sua relação de parentesco com a criança/adolescente? \*

\_\_\_\_\_

8. Quais as suas habilitações académicas? \*

Marcar apenas uma oval.

- Sem escolaridade  
 Ensino Básico  
 Ensino Secundário  
 Ensino Técnico-Profissional  
 Licenciatura ou Superior

## Anexo 5 – Análise Estatística

**Tabela 10 – Análise descritiva das variáveis idade e escolaridade na amostra Síndrome X-Frágil**

|               | Média(dp) | Máximo | Mínimo |
|---------------|-----------|--------|--------|
| Idade         | 13,18(4)  | 18     | 7      |
| Escolaridade* | 2,57(1)   | 1      | 4      |

\*1 – 1º Ciclo Ensino Básico ; 2 – 2º Ciclo Ensino Básico ; 3 – 3º Ciclo Ensino Básico ; 4 – Ensino Secundário

**Tabela 11 – Teste de Homogeneidade de Variâncias para as escalas ICAFE-P em relação à gravidade do diagnóstico Síndrome X-Frágil**

|                                    | Teste de Levene | Sig  |
|------------------------------------|-----------------|------|
| Inibição                           | .559            | .647 |
| Alternância                        | 1.522           | .234 |
| Controlo Emocional                 | 2.334           | .099 |
| Iniciativa                         | 1               | .410 |
| Memória de Trabalho                | 3.349           | .036 |
| Planeamento                        | .590            | .628 |
| Organização de Materiais           | 2.326           | 1    |
| Monitorização                      | .642            | .595 |
| Índice de Regulação Comportamental | 2.110           | .125 |
| Índice de Metacognição             | 1.092           | .372 |
| Composto Executivo Global          | .332            | .802 |

**Tabela 12 – Teste de Homogeneidade de Variâncias para a variável Composto Executivo Global em relação às Faixas Etárias**

|                           | Teste de Levene | Sig  |
|---------------------------|-----------------|------|
| Composto Executivo Global | 1.384           | .269 |

**Tabela 13 – Teste de Normalidade para as variáveis das escalas e índice metacognitivo em relação à comorbilidade Perturbação do Desenvolvimento Intelectual na Síndrome X-Frágil**

|                           |         | Shapiro Wilk |
|---------------------------|---------|--------------|
| Iniciativa                | Sem PDI | .697         |
|                           | Com PDI | .126         |
| Memória de Trabalho       | Sem PDI | .584         |
|                           | Com PDI | .560         |
| Planeamento               | Sem PDI | .419         |
|                           | Com PDI | .376         |
| Organização de Materiais  | Sem PDI | .000         |
|                           | Com PDI | .021         |
| Monitorização             | Sem PDI | .185         |
|                           | Com PDI | .054         |
| Índice de Metacognição    | Sem PDI | .598         |
|                           | Com PDI | .851         |
| Composto Executivo Global | Sem PDI | .384         |
|                           | Com PDI | .160         |

**Tabela 14 – Teste de Normalidade para as variáveis das escalas e índice comportamental em relação à comorbilidade Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção na Síndrome X-Frágil**

|                                    |          | Shapiro Wilk |
|------------------------------------|----------|--------------|
| Inibição                           | Sem PHDA | .259         |
|                                    | Com PHDA | .224         |
| Alternância                        | Sem PHDA | .001         |
|                                    | Com PHDA | .205         |
| Controlo Emocional                 | Sem PHDA | .316         |
|                                    | Com PHDA | .313         |
| Índice de Regulação Comportamental | Sem PHDA | .613         |
|                                    | Com PHDA | .885         |
| Composto Executivo Global          | Sem PHDA | .574         |
|                                    | Com PHDA | .347         |

**Tabela 15 – Teste de Normalidade para as variáveis das escalas e índice metacognitivo em relação à comorbilidade de Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção na Síndrome X-Frágil**

|                          |          | Shapiro Wilk |
|--------------------------|----------|--------------|
| Iniciativa               | Sem PHDA | .886         |
|                          | Com PHDA | .426         |
| Memória de Trabalho      | Sem PHDA | .494         |
|                          | Com PHDA | .564         |
| Planeamento              | Sem PHDA | .863         |
|                          | Com PHDA | .197         |
| Organização de Materiais | Sem PHDA | .039         |
|                          | Com PHDA | .003         |
| Monitorização            | Sem PHDA | .003         |
|                          | Com PHDA | .140         |
| Índice de Metacognição   | Sem PHDA | .668         |
|                          | Com PHDA | .771         |

**Tabela 15 – Teste Estatístico *T-Student* para amostras independentes das variáveis escalas e índice metacognitivo em relação à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção na Síndrome X-Frágil**

|                        | Estatística | Sig  |
|------------------------|-------------|------|
| Iniciativa             | -1.314      | .200 |
| Memória de Trabalho    | -2.089      | .047 |
| Planeamento            | -2.220      | .035 |
| Monitorização          | -.159       | .875 |
| Índice de Metacognição | -1.769      | .089 |

**Tabela 16 – Teste Estatístico *Mann Whitney* para amostras independentes das variáveis escalas e índice metacognitivo em relação à Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção na Síndrome X-Frágil**

|                          | Estatística | Sig  |
|--------------------------|-------------|------|
| Organização de Materiais | 57.000      | .608 |

**Tabela 17 – Teste de Normalidade das variáveis escalas e índices em relação à Perturbação do Espectro do Autismo na Síndrome X-Frágil**

|                          |         | Shapiro Wilk |
|--------------------------|---------|--------------|
| Inibição                 | Sem PEA | .668         |
|                          | Com PEA | .328         |
| Alternância              | Sem PEA | .952         |
|                          | Com PEA | .126         |
| Controlo Emocional       | Sem PEA | .511         |
|                          | Com PEA | .831         |
| Iniciativa               | Sem PEA | .973         |
|                          | Com PEA | .669         |
| Memória de Trabalho      | Sem PEA | .125         |
|                          | Com PEA | .406         |
| Planeamento              | Sem PEA | .950         |
|                          | Com PEA | .875         |
| Organização de Materiais | Sem PEA | .146         |
|                          | Com PEA | .001         |
| Monitorização            | Sem PEA | .004         |
|                          | Com PEA | .403         |

|                                       |         |      |
|---------------------------------------|---------|------|
| Índice de Regulação<br>Comportamental | Sem PEA | .958 |
|                                       | Com PEA | .846 |
| Índice de Metacognição                | Sem PEA | .811 |
|                                       | Com PEA | .982 |
| Composto Executivo Global             | Sem PEA | .362 |
|                                       | Com PEA | .601 |

---