



Revista CEFAC

ISSN: 1516-1846

revistacefac@cefac.br

Instituto Cefac

Brasil

Donadon Santoro, Stella; Pinato, Luciana  
SONO-VIGÍLIA, ASPECTOS DE MEMÓRIA E MELATONINA EM SÍNDROME DE  
WILLIAMS-BEUREN: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Revista CEFAC, vol. 16, núm. 6, novembro-diciembre, 2014, pp. 1980-1989  
Instituto Cefac  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169339740027>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# SONO-VIGÍLIA, ASPECTOS DE MEMÓRIA E MELATONINA EM SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## *Sleep-wake, aspects of memory and melatonin in Williams-Beuren Syndrome: a review of literature*

Stella Donadon Santoro<sup>(1)</sup>, Luciana Pinato<sup>(1)</sup>

### RESUMO

A Síndrome de Williams-Beuren, distúrbio genético (microdeleção na região cromossômica 7q11.23), apresenta como fenótipo aparente habilidade social que contrasta com o mau funcionamento cognitivo global e visuo-espacial, problemas na forma receptiva, estrutural e semântica da comunicação, além de déficits na atenção, hiperatividade e na memória visuoespacial. Outra característica são desordens no ciclo sono-vigília, com sono ineficaz, resistência em ir para a cama, acordares durante a noite e sonolência durante o dia. Uma possibilidade ainda não explorada nesta síndrome seria o padrão anormal na síntese de melatonina, hormônio capaz de modular a qualidade do sono. Considerando que a qualidade do sono é diretamente influenciada pelos níveis de melatonina e que tanto a melatonina quanto o sono são essenciais para o desenvolvimento adequado das funções cognitivas, buscou-se nesta revisão de literatura quais estudos investigaram separadamente e ou correlacionaram estes três aspectos (melatonina, sono-vigília e memória) na síndrome de Williams-Beuren. Para busca, foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, SciELO e Lilacs, com os seguintes descritores: “*Williams Beuren syndrome*, síndrome de Williams Beuren, *memory*, memória, *sleep-wake*, sono-vigília, *melatonin* e melatonina”, por meio de cruzamento e com o conectivo AND. O levantamento bibliográfico mostrou que não existem na literatura trabalhos que correlacionaram estas três variáveis entre si nem tampouco trabalhos que investigaram a melatonina na síndrome de Williams-Beuren. As investigações sobre sono assim como as investigações sobre memória são criticamente discutidas neste trabalho que ressalta a necessidade de estudos que correlacionem estes parâmetros, bem como outros fatores comportamentais, cognitivos e bioquímicos a eles relacionados.

**DESCRITORES:** Sono; Vigília; Memória; Melatonina; Síndrome de Williams; Deficiências do Desenvolvimento

### ■ INTRODUÇÃO

A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio genético cuja causa é a microdeleção na região cromossômica 7q11.23 que contém genes responsáveis principalmente pela produção da elastina <sup>1</sup>. Com incidência de 1:7500 casos de nascidos vivos, apresenta igual proporcionalidade entre homens e mulheres <sup>2</sup>.

O fenótipo da SWB inclui características faciais típicas com terço médio da face achatado, micrognatia, orelhas salientes, proeminência e inchaço periorbitário, narinas antevertidas, filtro nasal longo e lábios volumosos. Além das características faciais dismórficas, esses indivíduos também apresentam baixa estatura, anormalidades cardiovasculares e do tecido conjuntivo <sup>3</sup>.

O fenótipo comportamental apresenta perfil cognitivo e personalidade ímpar, além de deficiência intelectual em diferentes graus. Uma característica marcante nesta síndrome é o perfil de preservação ou excelência de funcionamento social e de linguagem que recebe o nome de *Cocktail Party*

<sup>(1)</sup> Universidade Estadual Paulista-Unesp, Marília, São Paulo, Brasil.

Fonte de auxílio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Conflito de interesses: inexistente

*Speech* (CPS), por sua sociabilidade, intenção de interagir, relato de experiências pessoais a estranhos, fala fluente e inteligível, frases estereotipadas e clichês. Esta aparente habilidade social e comunicativa contrasta com o mau funcionamento cognitivo global e visuo-espacial destes indivíduos. Além disso, estudos mais detalhados mostram problemas na forma receptiva, estrutural e semântica da comunicação que variam de acordo com o nível da deficiência intelectual<sup>4,5</sup>.

A atenção em indivíduos com SWB, normalmente é reduzida e vem associada à hiperatividade, que combinada à deficiência intelectual aumenta a possibilidade de problemas de aprendizagem<sup>6</sup>. Os níveis de atenção da população com SWB são comprovadamente motivo de maior queixa dos pais, liderando a lista de problemas de comportamento nestes indivíduos. Apesar disto, faltam estudos que avaliem os níveis de atenção desta população, fator que pode estar diretamente associado ao insucesso na área acadêmica, visto que trata-se de um pré-requisito básico para funções como a memória e aprendizagem.

Parâmetros de memória já foram estudados na SWB, sendo que em um primeiro momento fora descrita como uma de suas características positivas, visto o bom desempenho em sua modalidade memória auditiva verbal de curta duração, justificando a capacidade destes indivíduos em reter informações auditivas, principalmente ligadas à música<sup>7</sup>. Contudo, estudos posteriores comprovaram a grande dificuldade destes indivíduos com a memória visuoespacial. Atualmente acredita-se que indivíduos com SWB, quando comparados à controles por idade mental, apresentam prejuízos para ambas as tarefas de memória tanto auditiva, quanto visuoespacial<sup>8,9</sup>.

Outra característica descrita como comum em indivíduos com SWB, apesar de ainda pouco investigada, é a presença de distúrbios severos no ciclo sono-vigília. Segundo os pais, o sono das crianças com SWB não é eficaz, com resistência em ir para a cama, ansiedade em excesso, acordar durante a noite e sonolência durante o dia<sup>10</sup>. A investigação sobre os parâmetros do sono pode ser realizada por meio de dados subjetivos como questionários e diários de sono e/ou dados objetivos como actígrafos e polissonografia. A polissonografia quando realizada na SWB mostra alterações em todas as fases do sono<sup>11</sup> apresentando tempo reduzido e diminuição da eficiência do sono, movimentos oculares aumentados, aumento do movimento de pernas e braços, aumento da atividade de ondas lentas e diminuição das atividades alfa e sigma<sup>12,13</sup>. Esta condição pode agravar as alterações comportamentais presentes, já que em indivíduos

saudáveis o sono é o momento de restauração que assegura o bom funcionamento das funções cognitivas no dia seguinte<sup>10</sup>.

Alguns fatores associados como a hiperatividade e ansiedade foram sugeridas como possíveis causas dos distúrbios do sono nesta população<sup>11</sup>. Porém, uma possibilidade ainda não levada em consideração nesta população seria o padrão anormal na síntese de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal na fase de escuro, capaz de modular a qualidade do sono, graças a sua função como transdutora da informação fotoperiódica ambiental<sup>14</sup>. Padrões anormais na produção de melatonina têm sido detectados como causa de distúrbios do sono em transtornos do desenvolvimento<sup>14</sup>, em doenças neurodegenerativas como Alzheimer<sup>15</sup>, e síndromes como Smith Magenis<sup>16</sup>.

A via de síntese da melatonina envolve a sinalização da alternância claro-escuro ambiental para a glândula pineal. A retina, órgão sensível a luz ambiental, ao receber a informação fótica, sincroniza os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (NSQ), através do trato retinohipotalâmico. Dos NSQ esta informação é retransmitida para o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), que por sua vez se conecta com a coluna intermediolateral da medula, onde são originadas fibras pré ganglionares, que chegam ao gânglio simpático cervical superior e em seguida vão atingir a glândula pineal. Assim, na ausência da luz ocorre a acetilação da serotonina pela ação da enzima arilalquil-amina-N-acetiltransferase (AA-NAT), originando o precursor N-acetilserotonina (NAS) que é metilado em 5-metoxi-N-acetiltryptamina ou melatonina. O aumento da produção de melatonina, bem como sua liberação na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano marcam o escuro nestes dois importantes compartimentos de distribuição<sup>17</sup>.

Diversas condições como a presença de mutações nas enzimas da via de síntese e ou a presença de moléculas que sinalizam a inflamação podem estar envolvidas no decréscimo da produção pineal de melatonina<sup>18</sup>. Nestes casos, a administração exógena de melatonina tem trazido efeitos satisfatórios na melhora da qualidade do sono e consequentemente do comportamento, atenção e memória em diversas patologias<sup>19</sup>. Esta reposição hormonal deve ser considerada não somente pelos aspectos cronobióticos desta moléculas, mas por apresentar ainda efeitos neuroprotetores, antioxidantes, antioncostáticos, antiinflamatórios e antinociceptivos<sup>20</sup>. Por ser um tratamento eficiente e altamente seguro, sem efeitos colaterais, sua indicação pode representar no futuro um tratamento promissor para a melhora do quadro clínico da SWB.

Resumindo, a qualidade do sono é essencial para o desenvolvimento adequado de funções cognitivas, ambos aspectos comprovadamente alterados na SWB. Os níveis do hormônio melatonina além de influenciarem diretamente na qualidade de sono e assim indiretamente em funções cognitivas, também influenciam diretamente a memória através de sua ação neuroprotetora no hipocampo. Assim, o objetivo desta revisão foi identificar na literatura estudos que enfocassem especificamente o sono, memória e melatonina na SWB, discutindo as possíveis correlações entre os dados apresentados em diferentes estudos e considerando as metodologias utilizadas.

## ■ MÉTODOS

Neste estudo foi realizado levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados: Medline/Pubmed, SciELO e Lilacs, com os seguintes descritores: “*Williams Beuren syndrome*, síndrome de Williams Beuren, *memory*, memória, *sleep-wake*, sono-vigília, *melatonin* e melatonina”, por meio de cruzamento e com o conectivo AND.

### Critérios de seleção

Os artigos selecionados para análise deveriam compreender os seguintes requisitos: (1) ser artigo original de pesquisa, (2) ter como população indivíduos com o diagnóstico de SWB confirmado citogeneticamente, (3) abordar questões do sono,

memória ou melatonina, (4) estar publicado nos idiomas: português, inglês ou espanhol. Foram excluídos da amostra: (1) artigos duplicados, (2) revisões de literatura, (3) artigos com versão completa indisponível.

O período estipulado para busca do tema sono-vigília foi dos últimos 20 anos, para o termo melatonina, a busca foi realizada no período dos últimos 10 anos e para o tema memória o período foi restrito aos últimos 5 anos, a diferença entre os períodos foi determinado pela demanda de artigos publicados.

### Análise dos resultados

A partir das estratégias de busca selecionadas para este estudo, não foram encontrados artigos na literatura que suprissem ao mesmo tempo os três temas selecionados para a pesquisa (sono-vigília, memória e melatonina), assim sendo os resultados foram separados em subcategorias com os temas em separado.

Para a realização da presente pesquisa foram encontrados na base de dados Pubmed, 116 artigos com os descritores: sono-vigília (*sleep-awake*) e síndrome de Williams-Beuren (*Williams-Beuren syndrome*), que corresponderam a metodologia de busca determinada, dos quais foram excluídos 106 por citarem o sono apenas como parte do fenótipo da síndrome, e um por não ser encontrado como texto completo. A busca na base de dados Scielo e Lilacs não trouxe resultados quando cruzados tais descritores (Figura 1).

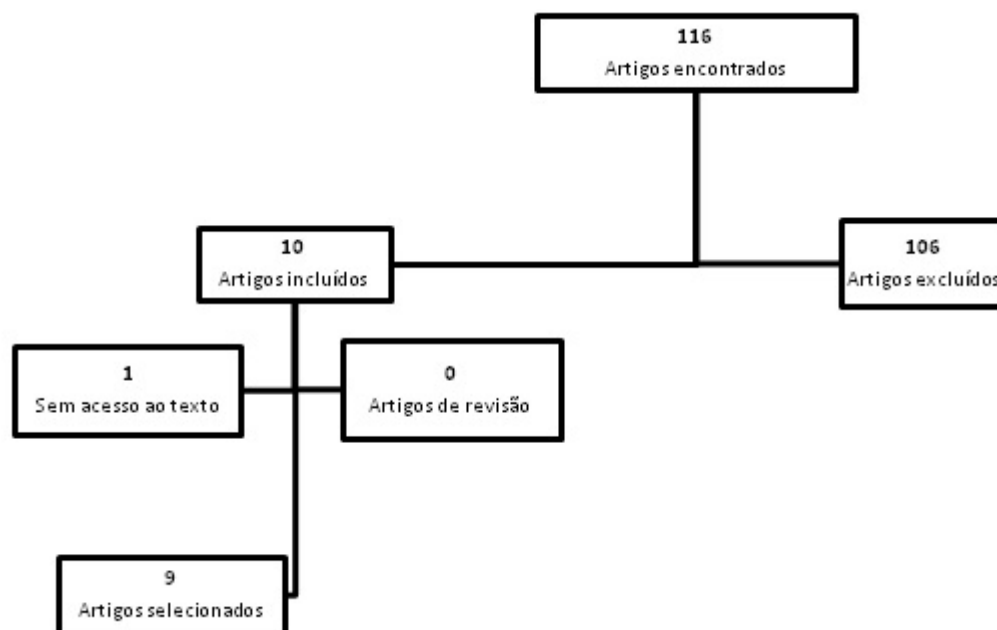
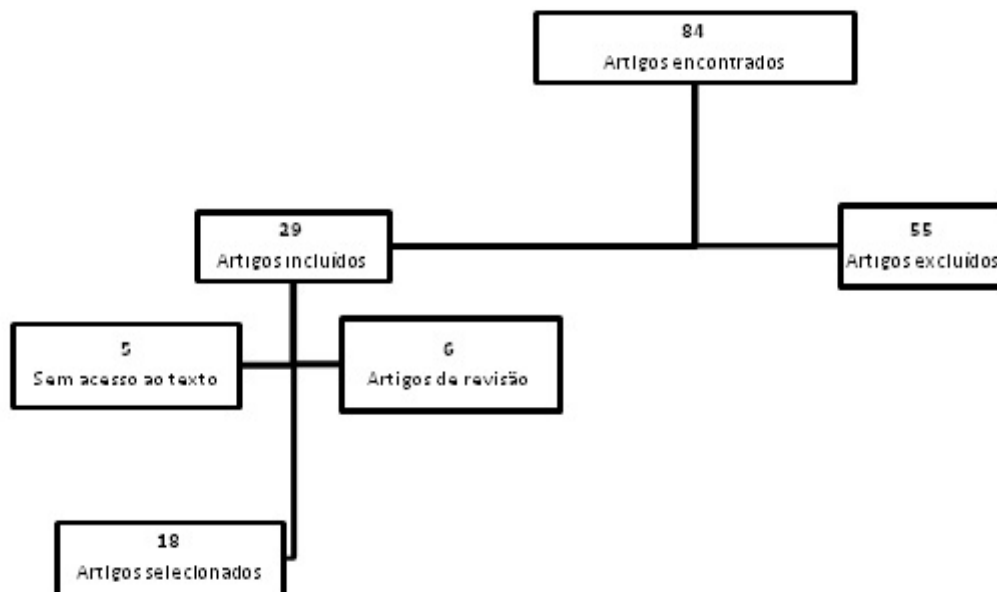


Figura 1 - Fluxograma dos artigos utilizados nesta revisão com a estratégia de busca sono-vigília (*sleep-awake*) e síndrome de Williams-Beuren (*Williams-Beuren syndrome*)

Quando cruzados os descritores memória (*memory*) e síndrome de Williams-Beuren (*Williams-Beuren syndrome*) na base de dados Pubmed, foram encontrados 84 artigos. Após a leitura dos

textos, 55 foram excluídos por não conterem análise de memória. Dos 29 artigos selecionados, 6 eram artigos de revisão e 5 não foram encontrados como texto completo (Figura 2).



**Figura 2 - Fluxograma dos artigos utilizados nesta revisão com a estratégia de busca memória (*memory*) e síndrome de Williams-Beuren (*Williams-Beuren syndrome*)**

Não foi encontrado nenhum artigo quer seja em revistas nacionais ou internacionais que investigasse a melatonina na população de síndrome de Williams-Beuren.

## ■ REVISÃO DE LITERATURA

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

Os primeiros estudos da SWB datam da segunda metade do século passado, contudo apenas cerca de 50 anos depois começaram as primeiras investigações sobre aspectos do sono nesta população. Os primeiros artigos discorriam sobre o comportamento dos indivíduos com SWB e frequentemente traziam queixas dos pais quanto aos hábitos do sono <sup>21</sup>. Da primeira investigação das alterações do sono participaram 28 famílias que responderam sobre os hábitos do sono de suas crianças, sendo que destas, 16 apresentavam queixa positiva com movimentos excessivos durante o período do sono, agitação exacerbada e tempo reduzido se comparados aos controles. Sendo assim o estudo concluiu que haviam alterações do sono nesta população e que isso poderia estar relacionado à grande agitação no período <sup>22</sup>.

Posteriormente, estudo de relato de caso foi publicado sobre um indivíduo de um ano e meio de idade com apnéia obstrutiva do sono (AOS) e otite média cerosa (OMC), sendo a principal queixa da família a dificuldade em adormecer comprovada pelo exame de polissonografia, com presença de alto índice de distúrbio respiratório do sono e baixa saturação de oxigênio <sup>23</sup>.

Considerando que os estudos sobre hábitos e dificuldades respiratórias mostraram que havia distúrbio do sono na população infantil de SWB, procurou-se investigar a persistência deste problema até a fase adulta e quais eram as suas características. Quando analisado o período de sono de 23 sujeitos com SWB, e média de idade de 25,5 anos, por meio de questionários do sono e actígrafo, foi constatado, assim como na população infantil, redução do tempo de sono, agitação e movimentos excessivos de pernas e braços, além de sono fragmentado e sonolência diurna excessiva. Os autores afirmaram que essas características são comuns em outras desordens do desenvolvimento, mas que não havia uma correlação que as justificassem <sup>24</sup>.

A partir de 2011 ocorreu um aumento significativo de pesquisas relacionadas ao tema na SWB mostrando que características como o descréscimo

na eficiência do sono, aumento da porcentagem do sono de ondas lentas, decréscimo do sono REM (*Rapid Eye Movement* ou “Movimento Rápido dos Olhos”), aumento de movimento de pernas e ciclos irregulares, compreendem os fatores da arquitetura alterada do sono nesta população. O registro dos espectros associado à polissonografia possibilitou analisar quais fases do sono estariam alteradas e a partir disso avaliar o impacto em outras funções, como a dificuldade de aprendizagem apresentada pela população, sugerindo futuras investigações que correlacionassem estes aspectos<sup>13</sup>.

Assim, partindo do pressuposto de que o sono na SWB era realmente alterado, estudos investigaram o impacto que isso gerava na funcionalidade dos indivíduos. Uma das hipóteses era a de que a agitação e a alteração de sono pudessem influenciar nas funções cognitivas destes indivíduos e comportamentos como a hipersociabilidade, o *cocktail party speech* (CPS), a ansiedade e a dificuldade de atenção<sup>10</sup>.

Estudo com polissonografia de 35 indivíduos com SWB apresentou resultados semelhantes a estudos anteriores, porém os despertares frequentes foram associados aos distúrbios respiratórios do sono<sup>11</sup>. Sugere-se ainda que oscilações ocorridas no tálamo seriam uma possibilidade para a alteração encontrada no padrão de sono NREM (*Non Rapid Eye Movement* ou “Movimento Não Rápido dos Olhos”) na SWB<sup>25</sup>. As alterações de comportamento dos indivíduos com SWB foram comparáveis aos de indivíduos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), contudo na comparação do sono entre estas duas populações, os indivíduos com a SWB ainda apresentavam aspectos piores. Esse fator corrobora a hipótese dos autores, de que apesar da agitação ter relação estreita com o sono, existe uma influência genética que pode alterar esses padrões<sup>11</sup>.

Os genes microdeletados na SWB são em torno de 28 e estão entre os candidatos a reguladores das mudanças de fases do sono. A investigação da genética vem crescendo em aspectos relacionados ao sono, assim em 2013 aspectos do sono na SWB foram comparados com os da Síndrome de Down, no que concerne a dificuldade de dormir<sup>26</sup>. A SWB apresentou problemas em iniciar o sono, agitação extrema e enurese noturna. Quando comparados aos controles ambas as síndromes apresentaram qualidade de sono inferior<sup>26</sup>. Segundo a opinião dos autores as alterações do sono devem ser relatadas como uma característica típica da SWB.

### **Memória e síndrome de Williams-Beuren (SWB)**

A memória é um assunto que tem sido levado em consideração no estudo da SWB devido ao

fenótipo da aparente facilidade em memorizar frases, palavras e músicas relatado como sendo característico desta população.

Interessante seriam as causas que levariam as crianças com SWB a reter algumas informações de forma perseverante e descartar outras, essenciais para atividades como a escrita. Assim como a hipersociabilidade trazia a idéia errônea de que esses indivíduos tinham a linguagem em sua perfeita condição para atos comunicativos, havia a dificuldade em compreender a capacidade de memória na SWB. A problemática no delineamento de memória e a hipersociabilidade desta população eram devidos em grande parte aos aspectos singulares de sua linguagem, portanto o desafio se concentrava em conseguir discernir o quanto esses fatores são consequência um do outro. Investigações das particularidades da linguagem revelavam uma aparente facilidade em reter a informação fonológica e resgatá-la imediatamente, porém com dificuldade em fornecer seu significado, utilizá-las de forma adequada e mantê-las por um longo período.

A investigação da memória na SWB traria importantes informações para o tratamento de distúrbios que influenciavam em aspectos da função executiva. Descobertas como a dissociação da memória visual e auditiva foram o impulso para que cada vez mais estudos abordassem o tema.

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

Estudo publicado em 2009 propôs a análise da memória visuoespacial em crianças com SWB, e confirmou que estes indivíduos apresentavam todas as tarefas de função visuoespacial abaixo do padrão<sup>27</sup>. Entretanto, o fator não condizente com os achados relacionam-se a capacidade superior de reconhecimento de objetos e a dificuldade de organização espacial dos mesmos. O estudo não foi capaz de responder qual seria o distúrbio neurofuncional causador da alteração de memória visuoespacial, contudo foi levantada a hipótese de decorrência de hipoplasia das áreas dorsais do córtex parietal (circuito fronto-parietal) ou possíveis alterações de estruturas subcorticais, como gânglios da base e cerebelo (deficiência processual)<sup>27</sup>. As provas de reconhecimento e localização de objetos, mostraram evidente superioridade de reconhecimento visual e dificuldade na localização de objetos no espaço. Em estudo com provas de reconhecimento de estímulos visuais nas modalidades rápida

e tardia encontrou-se que: quanto maior o tempo de espera para resgate da informação, pior o desempenho desta população<sup>28</sup>. Esta característica pode estar relacionada diretamente com os problemas referentes a memória de longo prazo.

As alterações cognitivas são extremamente importantes em se tratando de funções executivas, que dependem de pleno funcionamento intelectual. A investigação dos aspectos de memória de indivíduos com alteração intelectual, necessariamente devem ser levadas em conta. Devido a dificuldade em encontrar uma população que pudesse ser pareada cronológica e mentalmente com crianças com SWB, estudos utilizaram outras síndromes para comparação, sendo a mais frequente por apresentar características cognitivas e executivas semelhantes, a síndrome de Down. Um estudo interessante investigou a capacidade de reconhecimento de faces entre as duas populações supracitadas, além de um terceiro grupo de pesquisa composto por autistas de alto funcionamento. Os resultados indicaram que crianças com SWB eram capazes de reconhecer faces familiares, porém apresentaram uma estratégia diferenciada para realizar esta tarefa: separaram o todo em partes para compreensão<sup>10</sup>. Esta estratégia infere a dificuldade em compreender o estímulo visual global, criar conceitos e ser capaz de engramá-los. Este processo é muito semelhante ao necessário para constituição da memória de longo prazo. Outro estudo que investigou a influência do comportamento e da cognição nos aspectos de memória na população de SWB e síndrome de Down, mostrou aspectos de memória auditiva e visual alteradas em ambas as populações<sup>29</sup>. A diferença está no fato de a SWB ter apresentado correlação positiva destes aspectos com a deficiência cognitiva, e a síndrome de Down por sua vez ter apresentado uma correlação positiva entre memória visual e aspectos comportamentais.

O perfil cognitivo da SWB não pode ser considerado homogêneo devido a variação dos graus de deficiência intelectual dentro da mesma população, entretanto estudos com estes indivíduos frequentemente inferem proporcionalidade entre cognição e memória. Discordando do fato de que apenas o perfil cognitivo estaria relacionado com a capacidade mnemônica, pesquisa recente indicou que a função executiva seria o principal causador de alterações de memória, e deveria ser avaliada com a mesma atenção, principalmente se levadas em conta as discussões sobre o comportamento relacionado também a alterações no lobo frontal<sup>30</sup>. Das funções executivas a memória é o aspecto que mais acompanha os níveis de quociente intelectual, bem como as variações do QI<sup>31</sup>.

Com o intuito de buscar em bases anatômicas indicadores das causas das dificuldades de memória, a partir do ano de 2010, investigações de estruturas neurais começaram a ser realizadas. Uma das primeiras averiguações desse cunho sugeriu que alterações sutis na dimensão e no funcionamento do hipocampo no hemisfério esquerdo estariam presentes em indivíduos com SWB, e teriam portanto uma correlação positiva com os distúrbios de memória<sup>32</sup>. Podemos inferir que as alterações hipocampais e no lobo parietal, presentes nessa população, quando somadas ao genótipo, fariam com que esses indivíduos apresentassem dificuldade em reorientar e resgatar informações visuais. As alterações estruturais poderiam ser generalizadas para questões como a orientação corporal, justificando aspectos motores na SWB, como a falta de coordenação a partir da memória visual<sup>33</sup>.

Baseados em dados prévios de normalidade de reconhecimento do estímulo visual e anormalidade de memória visuoespacial<sup>8</sup>, é possível inferir que questões como essas devam ser analisadas a partir de testes comportamentais e exames de neuroimagem concomitantes. Alterações no cerebelo também já foram inferidas como possíveis causas das alterações de memória na população de SWB, por ser o responsável sobre o processo de planejamento e recuperação de informações. Com auxílio de exames neuroeletrofisiológicos foi possível observar que crianças com distonia na região cerebelar apresentavam habilidade em memorizar palavras (léxico), contudo não foram capazes de resgatá-las após um período e as utilizar de forma adequada em seus discursos (sintaxe)<sup>34</sup>. Esse resultado mostrou a superioridade da memória auditiva de curto prazo quando relacionada a memória auditiva de longo prazo.

A discussão entre as causas estruturais das alterações de memória giram em torno da dificuldade em compreender se o padrão de desempenho incomum apresentado seria reflexo da imaturidade geral ou decorrente de uma anomalia estrutural proveniente do desenvolvimento cerebral atípico na SWB. Um estudo investigou a capacidade de pré-escolares com SWB em memorizar um objeto estático e também em seguir seu desenvolvimento no espaço, essa população mostrou desempenho próximo ao adequado na tarefa de memorização estática, porém apresentou dificuldade exacerbada na busca do estímulo visual em outros pontos do ambiente<sup>35</sup>. Segundo os autores, esta ocorrência poderia ser justificada por alguma alteração parietal, já que a memória estática utilizaria de outra área cortical, aparentemente em funcionamento adequado. O possível déficit de funcionamento na

artéria cerebral dorsal, encontrado nesta população, também poderia estar prejudicando as atividades de memória, principalmente as de modalidade visual, visto sua influência direta na função central <sup>36</sup>.

Análises do comportamento em estudos da SWB, mostraram que fatores como a hiperatividade, a hipersociabilidade, desvios de conduta e alterações emocionais podem estar diretamente relacionados com os níveis de atenção e consequentemente de memória <sup>5,8</sup>. Os déficits cognitivos e a hipersociabilidade poderiam ser relacionados a respostas sociais inibitórias, por sua vez estas respostas poderiam ser um fator somatório para a dificuldade de adaptação e memorização <sup>37</sup>. Questões de comportamento são constantemente relacionadas com funções executivas e consequentemente com a memória de trabalho, ambos fatores alterados na população de SWB. A manipulação da informação recebida de forma auditiva ou visual é prejudicada nesta população e quando somada as alterações de comportamento decorrentes de seu fenótipo, se torna ainda mais improvável que haja um desempenho adequado nas tarefas de recordação do estímulo oferecido <sup>38</sup>.

A capacidade em recordar melodias é uma característica marcante na SWB, sendo normalmente acompanhada pelo gosto por instrumentos musicais e facilidade na aprendizagem de seu manuseio. A partir desta informação, a memória auditiva foi testada com auxílio de estímulo verbal e estímulo verbal cantado, apresentados individualmente. Os resultados demonstraram que crianças que frequentavam aulas de música apresentavam desempenho superior na tarefa cantada, bem como memória auditiva mais próxima do adequado se comparada ao restante do grupo <sup>39</sup>. Não se sabe até que ponto a habilidade musical auxilia no desempenho da memória auditiva de indivíduos com a SWB, contudo é correto afirmar que o treinamento melódico atua de forma eficaz no desenvolvimento do processamento temporal e na neuroplasticidade. Talvez, nesta população, tal característica seja uma tentativa de compensar o mal funcionamento de alguma outra estrutura encefálica, como o exemplo o hipocampo.

Estudos recentes de neuroimagem comprovaram a existência de forte correlação entre o alargamento do *vermis* cerebelar posterior e alterações de funções executivas, principalmente da memória verbal de curto prazo <sup>36</sup>. O tipo de alteração encefálica relatada tem sido relacionado também à algumas características do fenótipo da SWB como a hipersociabilidade e labilidade emocional, importantes aspectos dos desvios do comportamento apresentado.

Há evidências de alterações na memória de longo prazo na SWB, contudo pesquisas que enfoquem este aspecto ainda são escassas. Um estudo recente propôs avaliar a capacidade de crianças com SWB em reter informações e ser capaz de resgatá-las de forma apropriada após um longo período <sup>40</sup>. Os resultados indicaram uma dissociação entre a memória de longo prazo e a familiaridade com o estímulo fornecido, reforçando a idéia de que reter a informação seria uma tarefa complicada nestes casos, contudo a dificuldade maior estaria relacionada à habilidade para manipular esta informação. A melhora do desempenho em tarefas com estímulos familiares a essas crianças traz uma importante informação, de que independente da dificuldade de memória o treinamento é capaz de aumentar a expectativa de aprendizagem.

Estudo recente relatou a dificuldade em delinear o desenvolvimento de memória na população de SWB <sup>29</sup>. Os resultados apresentados indicaram alterações de memória tanto visual quanto espacial, em diferentes graus, contemplando todas as faixas etárias. Deve ser levado em conta que apesar do desempenho inferior ao adequado para a idade, há uma evolução no processo de capacidade mnemônica de acordo com o avanço da faixa etária, isso levanta a hipótese de que aspectos de memória desta população têm capacidade de evoluir, mesmo que de forma mais lenta. Essa afirmação traz a luz, a necessidade em diferenciar entre o que de fato é alteração e o que seria atraso no desenvolvimento da memória.

## ■ CONCLUSÃO

Problemas de memória visual e auditiva, de longo e curto prazo, além de alterações do sono fazem parte do fenótipo de indivíduos com síndrome de Williams-Beuren. Apesar do comprometimento cognitivo e comportamental estar diretamente relacionado a estes fatores, ainda são escassos estudos de correlação entre estas desordens. Além disso, estudos bioquímicos sobre as causas dos distúrbios de sono, como a dosagem do hormônio melatonina são inexistentes na literatura. Baseados no fato que aspectos do sono vem sendo considerados no desempenho dos níveis de atenção e de memória na população de forma geral, é possível afirmar que se fazem necessários estudos que investiguem e correlacionem o sono e a memória, bem como os fatores comportamentais, cognitivos e bioquímicos a eles relacionados na SWB o que poderia contribuir no direcionamento terapêutico e clínico para melhora no desempenho das funções executivas desta população.



**ABSTRACT**

The Williams-Beuren syndrome, a genetic disorder (microdeletion in chromosome region 7q11.23) presents an apparent social skills with contrasts with the low global cognitive performance and visuo-spatial problems as receptive, structural and semantic form of communication, besides deficits in attention, hyperactivity and memory impairments in visuospatial. Another feature are disorders of the sleep-wake cycle with sleep ineffective resistance to going to bed, wake up at night and drowsiness during the day. A possibility not yet explored would be the abnormal pattern in the synthesis of melatonin, a hormone that can modulate the quality of sleep. Considering the assumption that the quality of sleep is directly influenced by the levels of melatonin and essential for the proper development of cognitive functions, sought to in this literature review which studies that investigated separately and correlated these three aspects or in Williams-Beuren syndrome: sleep-wake, memory and melatonin. To search, was used Medline/Pubmed, SciELO and Lilacs databases, with the keywords: “*Williams Beuren syndrome, síndrome de Williams Beuren, memory, memória, sleep-wake, sono-vigília, melatonin e melatonina*” for means of crossing and the AND connective. The literature review showed that there are no jobs that these three variables correlate with each other nor work to investigate melatonin in Williams-Beuren syndrome. The individual investigations on sleep and memory are critically discussed in this work that emphasizes the need for studies to correlate these parameters, as well as behavioral, cognitive and biochemical related to them.

**KEYWORDS:** Sleep; Wakefulness; Memory; Melatonin; Williams Syndrome; Developmental Disabilities

**■ REFERÊNCIAS**

1. Elçioglu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M, Berry AC. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Act Ped.* 1998;87(1):48-53.
2. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams Syndrome. *Jour Child Neur.* 2002;17:269-71.
3. Sugayama SMM. Estudo genético-clínico e citogenética molecular pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) em pacientes com Síndrome de Williams-Beuren [tese ]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria; 2001.
4. Jarvinem-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL, et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: A model for linking gene, the brain, and behavior. *Rev Psych.* 2008;20(1):1-35.
5. Rossi NF, Souza DH, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Perfil da fluência de fala na síndrome de Williams-Beuren: estudo preliminar. *Pró-Fono R Atual Cient.* 2009;21(2):107-11.
6. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong, SC. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cognit.* 2000;44(3):604-28.
7. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai ZST, George MI. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *Jour of Cogn Neuros.* 2000;12(1):7-29.
8. Sampaio A, Sousa N, Fernandez M, Henriques M, Gonçalves OF. Memory abilities in Williams syndrome: dissociation or developmental delay hypothesis? *Brain and Cogn.* 2008;66:290-7.
9. Vicari S, Carlesimo G, Brizzollara D, Pezzini G. Short-term memory in children with Williams syndrome: A reduced contribution of lexically semantic knowledge to word span. *Neuropsych.* 1996;34(9):919-25.
10. Annaz D, Hill CM, Ashworth A, Holley S, Karmiloff-Smith A. Characterisation of sleep problems in children with Williams syndrome. *Develop Disab.* 2011;32:164-9.
11. Mason TBA, Arens R, Sharman J, Bintliff-Janisak B, Schultz B, Walters AS, et al. Sleep in children with Williams syndrome. *Sleep Med.* 2011;14:1-6.
12. Goldman SE, Malow BA, Newman KD, Roof E, Dykens EM. Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and Young adults with Williams syndrome. *Jour of Intelec Disabil Res.* 2009;53(2):182-8.

13. Gombos F, Bódzis R, Kovács I. Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams syndrome. *Jour of Intelec Disabil Res.* 2011;55(3):255-62.
14. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Develop Med & Child Neurol.* 2011;53(9):783-92.
15. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grudman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 2003;26(7):893-901.
16. Nováková M, Nevsímalová S, Prihodová I, Sládek M, Sumová A. Alteration of the circadian clock in children with Smith-Magenis syndrome. *Jour Clin Endocrin Metab.* 2012;97(2):312-8.
17. Simmoneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by Norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmac Rev.* 2003;55(2):235-95.
18. Markus RP, Ferreira ZS, Fernandes PACM, Cecon E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmuno.* 2007;14(3/4):126-33.
19. Argyriou A, Prast H, Phillipou A. Melatonin facilitates short-term memory. *European Jour of Pharmac.* 1998;349(2):159-62.
20. Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opinion Investigate Drugs.* 2001;10:467-76.
21. Sarimski K. Specific eating and sleeping problems in Prader-Willi and Williams-Beuren syndrome. *Child: Care, Health and Develop.* 1996;22(3):143-50.
22. Arens T, Wright B, Elliot J, Zhao H, Wang PP. Periodic limb movement in sleep in children with Williams syndrome. *The jour of ped.* 1998;133:670-4.
23. Monafred A, Messner A. Death following tonsillectomy in a child with Williams syndrome. *Intern Jour of Ped Otorhinol.* 2006;70:1133-5.
24. Goldman SE, et al. Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and Young adults with Williams syndrome. *Jour of Intel Disab Res.* 2009;53(2):182-8.
25. Bódzis R, Gombos F, Kovács I. Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. *Res in Devel Disab.* 2012;33:153-64.
26. Ashworth A, Hill CM, Karmillof-Smith A, Dimitriou D. Cross syndrome comparison of sleep problems in children with Down syndrome and Williams syndrome. *Res in Devel Disab.* 2013;34:1572-80.
27. Mandolesi L, Addona F, Foti F, Manghini D, Petrosini L, Vicari S. Spatial competences in Williams syndrome: a radial arm maze study. *International Jour of Devel Neurosc.* 2009;27:205-13.
28. O'hearn K, Courtney S, Street W, Landau B. Working memory impairment in people with Williams syndrome: Effects of delay, task and stimuli. *Brain and Cogn.* 2009;69:495-503.
29. Carney DPJ, Brown JH, Henry LA. Executive function in Williams and Down syndromes. *Res in Develop Disab.* 2013;34:46-55.
30. Rhodes SM, Riby DM, Park J, Fraser E, Campbell LE. Executive neuropsychological functioning in individuals with Williams syndrome. *Neuropsych.* 2010;48:1216-26.
31. Osório A, Cruz R, Sampaio A, Garazaybal E, Martinez-Regueiro R, Gonçalves OF, et al. How executive functions are related to intelligence in Williams syndrome. *Res in Develop Disab.* 2012;33:1169-75.
32. Sampaio A, Sousa N, Fernández M, Vasconcelos C, Shenton ME, Gonçalves O. Williams Syndrome and Memory: A Neuroanatomic and Cognitive Approach. *Jour of Autism Develop Dis.* 2010;40:870-7.
33. Lakusta L, Dessalegn B, Landau B. Impaired geometric reorientation caused by genetic defect. *Psych and Cogn Sci.* 2010;107(7):2813-7.
34. Tavano AL, Gagliardi C, Martelli S, Borgatti R. Neurological soft signs feature a double dissociation within the language system in Williams syndrome. *Neuropsych.* 2010;48:3298-304.
35. O'hearn K, Hoffman JE, Landau B. Developmental profiles for multiple object tracking and spatial memory: typically developing preschoolers and people with Williams syndrome. *Develop Sci.* 2010;13(3):430-40.
36. Menghini D, Di Paola M, Murri R, Constanzo F, Caltagirone C, Vicari S, et al. Cerebellar vermis abnormalities and cognitive functions in individuals with Williams syndrome. *Res in Develop Disab.* 2013;34:2118-26.
37. Menghini D, Addona F, Constanzo F, Vicari S. Executive functions in individuals with Williams syndrome. *Jour of Intel Disab.* 2010;54(5):418-32.
38. Rhodes SM, Riby DM, Fraser E, Campbell LE. The extent of working memory deficits associated with Williams syndrome: Exploration of verbal and spatial domains and executive controlled processes. *Brain and Cogn.* 2011;77:208-14.

39. Martens MA, Jungers MK, Steele AL. Effect of musical experience on verbal memory in Williams syndrome: Evidence from a novel word learning task. *Neuropsych.* 2011;49:3093-102.

40. Constanzo F, Vicari S, Carlesimo GA. Familiarity and recollection in Williams syndrome. *Cortex.* 2013;49:232-42

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0216201417113>

Recebido em: 03/10/2013

Aceito em: 03/03/2014

Endereço para correspondência:

Stella Donadon Santoro

Avenida Hygino Muzzi Filho, 737

Marília – SP- Brasil

CEP: 17525-000

Email: [stellasantoro@marilia.unesp.br](mailto:stellasantoro@marilia.unesp.br)