

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA GERAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**As bases genéticas da dificuldade de
aprendizagem da Matemática**

ORIENTADA: Marlene de Miranda

ORIENTADORA: Profa. Dr^a Maria Raquel Santos Carvalho

BELO HORIZONTE

Dezembro de 2011

MARLENE DE MIRANDA

As bases genéticas da dificuldade de aprendizagem da Matemática

Dissertação submetida ao programa de Pós-graduação em Genética do Departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética.

Área de concentração: Genética Molecular, de Microorganismos e Biotecnologia.

Orientadora: Prof^aDr^a Maria Raquel Santos Carvalho.

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas da UFMG

2011

Miranda, Marlene de

As bases genéticas da dificuldade de aprendizagem da Matemática. / [manuscrito] / Marlene de Miranda. – 2011.

123 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Maria Raquel Santos Carvalho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Biologia Geral.

1. Dificuldade de aprendizagem – Teses. 2. Matemática - Estudo e ensino (Elementar) – Belo Horizonte (MG) – Teses. 3. Cálculo lambda

–

Teses. 4. Genética – Teses. 5. Genética humana – Teses. 6. Hereditariedade

– Teses. 7. Discalculia. I. Carvalho, Maria Raquel Santos. II. Universidade

Federal de Minas Gerais. Departamento de Biologia Geral. III. Título.

CDU: 575.1

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus saudosos pais, que com carinho e amor me educaram e me prepararam para a vida. E às minhas irmãs queridas Sônia e Valéria e ao meu sobrinho Caio, por terem me apoiado e me incentivado para a busca dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, o autor da vida, pela fé e perseverança necessárias para a continuidade deste trabalho.

À Professora Dr^a Maria Raquel Santos Carvalho, pela oportunidade e por ter confiado a mim este trabalho, pela amizade e pela vontade em ver o outro crescer, pelas palavras de encorajamento nos momentos difíceis e pelas palavras de elevação nos momentos do sucesso. Enfim, reconheço em ti toda a bondade, todo empenho e renúncia, inclusive da família, para a concretização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Vitor Haase, muito obrigada pela generosidade, pela oportunidade e indispensável colaboração para realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Vasco Azevêdo, pelo incentivo e pelo reconhecimento e valorização profissional.

Aos Professores da pós-graduação pelos ensinamentos proporcionados.

Aos membros da banca Professor Dr. Álvaro Cantini Nunes e o Professor Dr. Guilherme Wood, por terem aceitado ao convite e pela contribuição para a finalização do trabalho.

À Lucimara Lopes, pela amizade e pelo apoio nos momentos decisivos;

Às diretoras e diretores que abriram as portas das escolas e acolheram bem o projeto, aos pais e às mães que abdicaram muitas das vezes do trabalho para colaborar com as nossas pesquisas e às crianças o nosso objeto central de estudos; sem as quais não seria possível a realização deste trabalho.

Ao saudosíssimo Gustavo Bastos, de grata memória.

Um agradecimento em especial aos alunos de IC que participaram junto comigo das coletas das histórias familiares, das coletas das amostras de sangue e saliva, da elaboração dos heredogramas, formulários e fichas, preenchimento de fichas e lançamento dos dados, da marcação das entrevistas e das extrações de DNA. Em especial Mariana Cowy pelo compromisso, dedicação e carinho para com as crianças e seus familiares, ao Rafael Bretas, pelas confecções dos formulários e muito obrigado

pelos passos iniciais no SPSS, ao João Locke pela paciência e pelo auxílio nas entrevistas, à Nathy pela perseverança e paciência ao ajudar-me preencher os dados, nas confecções dos inúmeros heredogramas, à Michelle Andreatta pelo carinho com as crianças e seus familiares, dedicação e pelo imenso trabalho que teve para ajudar-me na estruturação do banco de dados e inclusive sua mãe nos preenchimentos das fichas.

Em especial à Izinara acima de tudo pela amizade e pelo apoio incondicional na correção da dissertação.

Aos alunos e ex-alunos do LGHM, Gutemberg, Sávio, Lenice Junck, Rafael Steinberg, Pedro Lamounier, Laura Morais, Máira, Anna Christina, Bárbara, Pablo, Danilo, Elisângela, Gabrielle e Gabriela Shadid pelo apoio e carinho.

Agradeço de modo especial à Natália do Laboratório de Citogenética da Faculdade de Medicina pelas inúmeras vezes que se disponibilizou em armazenar e trazer o sangue para o laboratório, bem como à minha amiga Dora do HC, que providenciou as coletas do sangue e as entregou à Nathália.

Em especial Annelise Júlio pelo apoio nas análises estatísticas e nas coletas de sangue.

À Virgínia, pelos trabalhos de campos que realizamos nas casas e pelas incansáveis ajudas.

À Larissa e Letícia pelo carinho e disponibilidade em aplicar os testes e pela força. Especialmente na seleção das crianças da recorrência familiar.

Aos alunos do LND, em especial Pedro Pinheiro Chagas, Ricardo Moura, Flávia, Andressa, Tânia e todos aqueles que participaram nas etapas de triagem das crianças participantes do projeto, muito obrigada.

Andréa, acima de tudo, pela grande amizade que nasceu desde os tempos de disciplinadas isoladas, bem como, pelo incondicional apoio durante a realização do curso.

À Raquel Lara pela colaboração no manuseio do Programa SAGE e à Renata Lara pelas incansáveis ajudas no manuseio do Excel e das tabelas.

À equipe dos bibliotecários do ICB, em especial Ana Paula, pelo carinho e atenção, à

Cecília pelas orientações quanto às referências bibliográficas e à Sônia pelas orientações quanto à utilização do EndNote.

Às secretárias da pós-graduação Mary e Natália pelo carinho, presteza e eficácia.

Aos amigos Rose, Rosilene, Maria Lúcia, Núbia e Campos pelo carinho e apoio.

Aos porteiros, vigilantes e faxineiros pelo carinho e consideração.

A todos alunos da pós-graduação, alunos da graduação, funcionários e amigos que me apoiaram nessa caminhada.

Em especial à UFMG, a casa onde tive a oportunidade de estudar e trabalhar.

Aos órgãos de fomento UFMG, CAPES, PROBAL, CNPq, FAPEMIG e SUS que permitiram a realização deste trabalho.

A todos muito obrigada por tudo.

“A mente que se abre para uma nova idéia jamais voltará ao tamanho original.”

Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE TABELAS E QUADROS	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES DE MEDIDA	XV
RESUMO	17
ABSTRACT	18
1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Histórico	19
1.2 Metodologias utilizadas na avaliação de heranças complexas	20
1.2 A hereditariedade e o estudo de famílias	22
1.3 Definições	24
1.3.1 Dificuldade de aprendizagem da Matemática	24
1.3.2 Discalculia do desenvolvimento	25
1.4 Etiologia e neurobiologia da DAM e da DD	25
1.4.1 Genes candidatos	28
1.4.2 Subtipos de DAM	30
1.5 Critérios diagnósticos da DAM e da DD	31
1.6 A DD e suas comorbidades	32
1.6.1 DD e o transtorno do <i>déficit</i> de atenção e hiperatividade (TDAH)	32
1.6.2 DD e a dislexia	33
1.6.3 Transtorno não-verbal de aprendizagem (TNVA)	34
1.6.4 A aquisição das habilidades cognitivas	34
1.7 Fenótipo cognitivo de crianças com DAM e DD	35
1.8 Aspectos econômicos e psicossociais da DAM	36
1.9 Aspectos genéticos da DD	36
1.9.1 Síndromes que se associam a DD	36

1.10 Justificativa e relevância	38
1.11 Objetivos	39
1.11.1 Geral	39
1.11.2 Específicos	39
2 MATERIAIS E MÉTODOS	40
2.1 Aspectos éticos	40
2.2 Delineamento amostral	40
2.2.1 Amostra geral	41
2.2.2 Amostra DAM	41
2.2.3 Amostra DAME	42
2.2.4 Amostra controle	42
2.2.5 Sujeitos excluídos da amostra	42
2.3.1 Triagem através do TDE	44
2.3.2 Testes neuro-psicológicos	44
2.3.3 Avaliação da Cognição Matemática	45
2.4 Escolha das escolas e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido	45
2.5 Coleta da história familiar e a construção dos heredogramas	45
2.6 Triagem dos irmãos de probandos com DAM e DAME	47
2.7 Análise de genealogias	47
2.8 Análises estatísticas	47
2.8.1 Risco relativo de λ_r (lambda)	48
3 RESULTADOS	49
3.1 Análises descritivas	49
3.1.1 Caracterização geral da amostra	49
3.1.2 Comparação entre os grupos DAM e DAME	56
3.1.3 Comparação entre os grupos de probandos DAM e Controle	59
3.1.4 Comparação entre os grupos de probandos DAME e controle	61
3.1.5 Caracterização da amostra dos parentes dos probandos DAM, DAME e Controle	63
3.1.6 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAM vs. DAME	69
3.1.7 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAME vs. Controle	71

3.1.8 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAM vs. Controle	73
3.1.9 Frequências de afetados para os diferentes graus de parentesco	75
3.1.10 Risco relativo para familiares de DAM+DAME	75
3.2 Análise de genealogias	77
4 DISCUSSÃO	78
4.1 Perspectivas	82
5 CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS ELETRÔNICAS E BIBLIOGRÁFICAS	84
	94
APROVAÇÃO PELA COEP/UFMG	95
ANEXO 2 - TCLE	96
ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DA HISTÓRIA FAMILIAR DOS PARENTES PROBANDOS	100
ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DA HISTÓRIA FAMILIAR DO PROBANDO	101
ANEXO 5 - HEREDOGRAMAS DAS 58 FAMÍLIAS DOS PROBANDOS DAM, DAME E CONTROLE	102
ANEXO 6 - QUADROS E TABELAS	121

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma das abordagens para identificação e caracterização de determinantes genéticos de fenótipos complexos.....	21
FIGURA 2 - Modelo neurocognitivo do Código Triplo, Dehaene (1992) e Dehane e Cohen (1995).....	27
FIGURA 3 - Etapas e estratégias da coleta de dados	43
FIGURA 4.- Classificação fenotípica dos probandos em DAM, DAME e controle.	49
FIGURA 5 - <i>Boxplot</i> da renda familiar dos probandos dos grupos DAM, DAME e controle..	55
FIGURA 6 - <i>Boxplot</i> das medianas das escolaridades dos pais dos probandos.....	56
FIGURA 7 - Família 1, DAM.....	102
FIGURA 8 - Família 2, DAME.	102
FIGURA 9 - Família 3, DAME.	102
FIGURA 10 - Família 4, DAME.	103
FIGURA 11 - Família 5, DAME.....	103
FIGURA 12 - Família 6, DAME.	103
FIGURA 13 - Família 7, DAM.....	104
FIGURA 14 - Família 8, DAM.....	104
FIGURA 15 - Família 9, DAM.....	104
FIGURA 16 - Família 10, DAM.....	105
FIGURA 17 - Família 11, DAM.....	105
FIGURA 18 - Família 12, DAM.....	105
FIGURA 19 - Família 13, DAM.....	106
FIGURA 20 - Família 14, DAM.....	106
FIGURA 21 - Família 15, DAM.....	106
FIGURA 22 - Família 16, DAM.....	107
FIGURA 23 - Família 17, DAM.....	107
FIGURA 24 - Família 18, DAM.....	107
FIGURA 25 - Família 19, DAM.....	107
FIGURA 26 - Família 21, DAM.....	108
FIGURA 27 - Família 22, DAME.	108
FIGURA 28 – Família 23, DAM.	108
FIGURA 29 - Família 24, DAM.....	109
FIGURA 30 - Família 25, DAM.....	109
FIGURA 31 - Família 26, DAME.	109
FIGURA 32 - Família 27, DAME.	110

FIGURA 33 - Família 29, DAME.	110
FIGURA 34 - Família 30, DAM.	110
FIGURA 35 - Família 31, DAM.	111
FIGURA 36 - Família 32, DAME.	111
FIGURA 37 - Família 33, DAM.	111
FIGURA 38 - Família 34, DAM.	112
FIGURA 39 - Família 35, DAME.	112
FIGURA 40 - Família 36, controle.	113
FIGURA 41 - Família 37, controle.	113
FIGURA 42 - Família 38, controle.	113
FIGURA 43 - Família 39, controle.	114
FIGURA 44 - Família 40, controle.	114
FIGURA 45 - Família 41, controle.	114
FIGURA 46 - Família 42, controle.	115
FIGURA 47 - Família 43, controle.	115
FIGURA 48 - Família 44, controle.	115
FIGURA 49 - Família 45, controle.	116
FIGURA 50 - Família 46, controle.	116
FIGURA 51 - Família 47, controle.	116
FIGURA 52 - Família 48, controle.	116
FIGURA 53 - Família 49, controle.	117
FIGURA 54 - Família 50, controle.	117
FIGURA 55 - Família 51, controle.	117
FIGURA 56 - Família 52, controle.	118
FIGURA 57 - Família 53, DAME.	118
FIGURA 58 - Família 54, controle.	118
FIGURA 59 - Família 55, controle.	119
FIGURA 60 - Família 56, controle.	119
FIGURA 61 - Família 57, controle.	119
FIGURA 62 - Família 58, controle.	120
FIGURA 63 - Família 59, controle.	120
FIGURA 64 - Família 60, controle.	120

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1 - Testes de avaliações cognitivas	44
TABELA 2 - Distribuição dos probandos conforme fenótipo e gênero	50
TABELA 3 - Distribuição das idades dos probandos nos grupos DAM, DAME e controle	50
TABELA 4 - Distribuição da escolaridade dos probandos DAM, DAME e controle	51
TABELA 5 - Distribuição dos probandos por sexo, fenótipo e em casos familiares e isolados	51
TABELA 6 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos probandos DAM, DAME e controle	53
TABELA 7 - Análises descritivas da renda familiar dos probandos DAM, DAME e controle	54
TABELA 8 - Análises descritivas das escolaridades dos pais dos probandos DAM, DAME e controle	55
TABELA 9 - Distribuição dos probandos DAM e DAME conforme o gênero	56
TABELA 10 - Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar, aplicado aos probandos DAM e DAME	58
TABELA 11 - Distribuição dos probandos conforme gênero	59
TABELA 12 - Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar, aplicado aos probandos DAM e controle	60
TABELA 13 - Distribuição sexual dos probandos DAME e controle	61
TABELA 14 - Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar aplicado aos probandos DAM e controle	62
TABELA 15 - Proporção sexual entre parentes afetados e não afetados dos probandos	63
TABELA 16 - Distribuição da recorrência familiar conforme o fenótipo do probando	64
TABELA 17 - Composição da amostra conforme parentesco, se familiar de DAM, DAME ou controle e fenótipo	65
TABELA 18 - Classificação dos familiares dos probandos DAM, DAME e controle em afetados e não-afetados entre os parentes de primeiro, segundo e terceiro grau	66
TABELA 19 - Distribuição dos familiares dos probandos DAM, DAME e controle em afetados e não-afetados	67
TABELA 20 - Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar aplicado aos parentes dos probandos DAM, DAME e controle	68
TABELA 21 - Proporção sexual entre os familiares de DAM e DAME	69
TABELA 22 - Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar dos parentes dos probandos DAM vs. DAME	70
TABELA 23 - Distribuição dos parentes dos probandos DAME e controle por sexo	71

TABELA 24 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos familiares dos probandos DAME e controle	72
TABELA 25 - Distribuição dos parentes dos probandos DAM e controle de acordo com o sexo e o fenótipo	73
TABELA 26 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos familiares dos probandos DAM e controle	74
TABELA 27 – Risco relativo para familiares DAM + DAME	76
QUADRO 1 - Distribuição dos parentes dos probandos até quinto grau	121
QUADRO 2 – Classificação das famílias em casos isolados	122
QUADRO 3 – Classificação das famílias em casos familiares	123

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES DE MEDIDA

aCGH	Array-comparativegenomichybridization
ANOVA	Analysisofvariance
APA	American PsychiactricAssociation
CAM	Celladhesionmolecules
COEP	Comitê de ética em pesquisa
CID	Classificação internacional das doenças
DAM	Dificuldade de aprendizagem da matemática
DAME	Dificuldade de aprendizagem da matemática e escrita
DCDC2	<i>Double cortindomaincontaining2</i>
DD	Discalculia do desenvolvimento
DNA	Deoxyribonucleicacid
DNAH5	<i>Dyneinaxonemal heavy chain5</i>
DP	Desvio padrão
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 th
DYX1C1	Dyslexiasusceptibility1 candidate 1
FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorders
FLNA	filamin A
FMR1	FragilX Mental Retardation
GRIK1	<i>Glutamate receptor ionotropic kainate 1</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MEEM	Mini-exame do estado mental
NRCAM	<i>Neuronal celladhesionmolecule</i>
PCN	Parâmetros curriculares nacionais
QI	Quociente de inteligência
RNAi	<i>Ribonucleicacidinterference</i>
ROBO1	<i>Roundabout homolog 1</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
ST	Síndrome de Turner
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	Transtorno do <i>déficit</i> de atenção e hiperatividade
TDE	Teste de desempenho escolar
TDTQ	Teste de desequilíbrio de transmissão
TNVA	Transtorno não-verbal de aprendizagem

TOC	Transtorno obsessivo compulsivo
λ	Lambda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
vs	<i>Versus</i>
χ^2	Qui-quadrado

RESUMO

A dificuldade de aprendizagem da Matemática (DAM) é um transtorno cognitivo que afeta aproximadamente 3 a 6% da população em idade escolar. Embora fatores socioeconômicos, retardo mental e ensino inadequado contribuam para a DAM, esses não podem ser considerados como a causa primária na maioria dos casos. Etiologia genética tem sido proposta. Os impactos decorrentes do fracasso escolar na Matemática repercutem na baixa autoestima, na empregabilidade e na renda. A agregação familiar tem sido relatada para a DAM em algumas populações. Este é o primeiro estudo desenvolvido com o objetivo de investigar as bases genéticas para a DAM entre famílias brasileiras. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Este estudo foi desenvolvido como parte de um estudo populacional caso-controle, no qual foi investigada uma amostra aleatória e representativa da população escolar de Belo Horizonte, MG, Brasil. Para identificação dos indivíduos com dificuldade de aprendizado da Matemática foi adotada uma estratégia de duas etapas, uma de rastreio, coletiva, e outra de diagnóstico, individual. Os estudantes de cada classe foram submetidos a uma bateria de testes para avaliar a produção, a compreensão e a manipulação do número através do TDE (teste do desempenho escolar). Os alunos que apresentaram nota inferior ao percentil 25 na primeira etapa foram submetidos a testes de inteligência, estado mental, memória, função executiva, coordenação motora fina, linguagem verbal e função somato-sensorial. Foram excluídos sujeitos com $QI < 85$ devido a baixa habilidade mental. Foi coletada a história familiar e para a avaliação dos parentes foi desenvolvido um questionário estruturado, no qual se investigou a presença de dificuldade de aprendizado da Matemática com perguntas simples como “sabe mais?”, “sabe menos?”, “sabe vezes?”, “sabe dividir?”, “sabe dar e receber troco”, “sabe direita e esquerda”, “sabe ver horas?”, “sabe andar na rua sozinho”, “sabe ler?”, “sabe escrever?”. Além disto, coletou-se dados sobre condições gerais de saúde, consangüinidade, escolaridade, profissão e renda familiar. Foram coletados dados de 58 famílias, sendo 22 averiguadas porque o probando tinha dificuldade de aprendizado da Matemática (DAM), 12 por dificuldade de aprendizado de Matemática e escrita (DAME) e 24 famílias de controles, perfazendo um total de 1778 parentes, sendo 981 parentes biológicos. Frequência populacional da dificuldade de aprendizado da Matemática foi estimada em 7%, sem diferenças na proporção sexual entre os probandos ou entre seus familiares. Não houve diferenças significativas entre os parentes de probandos DAM e DAME para os parâmetros avaliados pelo questionário estruturado para coleta de história familiar. Além disto, houve casos de DAM entre familiares de probandos DAME e vice-versa, sugerindo tratar-se de uma entidade única. A frequência de familiares afetados foi significativamente maior entre os parentes de probandos DAM ou DAME, quando comparados aos dos controles, assim como os riscos relativos (λ) estimados (de 1,77 a 9,57), sugerem agregação familiar.

Palavras chaves: dificuldade de aprendizagem da Matemática, discalculia, estudos familiares, risco relativo, λ , agregação familiar

ABSTRACT

Mathematical learning disability (MLD) is a common cognitive condition affecting approximately 3 to 6% of the school aged population. Although social and economical factors, cognitive disability and low educational Standards may contribute to MLD, those are not the primary cause in most of the cases, and a genetic etiology has been put forward several times. Impacts of MDL are low scholar achievement, low self-esteem, low employability, and low income. Familial aggregation has been reported for MLD in some populations. This is the first study aiming to ascertain the genetic basis of MLD among Brazilian families. This project was approved by the Ethics in Research Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais. This is part of a population based case-control study, in which a random, representative sample of the school aged population of Belo Horizonte city, Brazil, was collected. In order to ascertain individuals with MLD, a two steps strategy was adopted. The first one was a collective screening Math achievement test and the second an individual, diagnostic battery. Students with results below the P25 in the Math achievement test were further evaluated with a battery of tests covering intelligence, mental state, memory, working memory, fine motor coordination, language, somato-sensorial function. Students with $IQ < 85$ were excluded because of below-average mental abilities. A family history was collected with an specifically developed, structured questionnaire composed by simple questions such as "can he/she add?", "can he/she subtract?", "can he/she multiply?", "can he/she divide?", "can he/she exchange money", "can he/she discriminate left and right", "can he/she tell the time on the clock?", "can he/she go around by him/herself", "can he/she write?", "can he/she read?". Besides, data were collected on health conditions, consanguinity, scholarship, profession, and familial income. Fifty-eight families were ascertained. In 22 of them the index case was affected with MLD, 12 with MSLD plus spelling, and 24 normal controls, summing up 1778 relatives, 981 biological ones. Frequency of Math learning disability (with or without spelling difficulties) was estimated in 7% for this sample. No significative differences in sexual proportion were observed among MLD or MSLD index cases or among their relatives. No significative differences in the parameters ascertained by the structured questionnaire for family history collection of there were found between MLD and MSLD. Moreover, there were MLD cases in MSLD families and viceversa, suggesting that they represent two different clinical manifestations of a single nosological condition. Frequency of MLD/MSLD affected persons was significantly higher among relatives of affected index cases than among relatives of the controls. In the same way, relative risks (λ) estimated ranged from 1.77 to 9.57. Taken together, these last two findings point to the existence of familial aggregation for MLD/MSLD in this sample.

Keywords: mathematical learning disability, dyscalculia, family studies, relative risk, λ , familial aggregation

1 Introdução

1.1 Histórico

A dificuldade de aprendizagem da matemática (DAM) é um transtorno cognitivo, que afeta especificamente as habilidades Matemáticas na população infanto-juvenil em idade escolar. Os sintomas manifestados não podem ser justificados pela falta de recursos econômicos, retardo mental, sistema de ensino inadequado ou *déficit* sensório-motor (KOSC, 1974; SHALEV, 2001; BUTTERWORTH, 2005).

A frequência populacional da DAM encontrada nos estudos epidemiológicos varia entre 3,5 a 6,5% nas crianças do ensino básico (BADIAN, 1983; LEWIS; HITCH; WALKER, 1994; von ASTER, 1994; GROSS-TSUR; MANOR; SHALEV, 1996; BUTTERWORTH, 2005). Por outro lado, de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* (DSM-IV, APA; 1994), a prevalência da discalculia do desenvolvimento (DD) é da ordem de 1%. Essas diferenças refletem em parte os diferentes critérios usados na classificação dos transtornos de aprendizagem da Matemática.

A natureza multifatorial e a heterogeneidade etiológica da dificuldade de aprendizagem da Matemática pressupõem a existência de substratos neurais distintos para os diversos aspectos do processamento numérico, sugerindo que alterações em uma ou mais redes neurais possam contribuir para a formação dos diferentes fenótipos de *déficits* cognitivos (RUBINSTEN; HENIK, 2009).

Os *déficits* cognitivos manifestados pelos indivíduos com a DAM são múltiplos e vários autores a classificam como um transtorno de aprendizagem heterogêneo (KOSC, 1974; GEARY, 1993; MAZZOCO; MYERS, 2003; DEHAENE, 2006; RUBINSTEN; HENIK, 2008;).

Recentemente, foi proposta a hipótese de “genes generalistas” pressupondo que a maioria dos genes são expressos por toda a extensão cerebral e não apenas em uma região específica, podendo seu efeito ser modulado por mecanismos como apleiotropia. Além disso, características complexas pressupõem modelo poligênico, onde vários genes afetam um domínio cognitivo específico (KOVAS; PLOMIM, 2006).

1.2 Metodologias utilizadas na avaliação de heranças complexas

Os estudos de famílias são uma das principais abordagens a serem analisadas quando se desconhece a etiologia da doença. A agregação familiar tem demonstrado que entre os familiares dos probandos correlacionados geneticamente há uma maior susceptibilidade à doença quando comparados aos indivíduos não-aparentados (WILLCUTT *et al.*, 2010).

Um parâmetro importante é a estimativa do risco relativo, lambda (λ), que contrapõe a frequência de afetados nas famílias para um parentesco ou grau de parentesco, quando comparado a frequência do fenótipo na população em geral. Quanto maiores forem os valores de λ , maior é a agregação familiar, sugerindo um componente genético (BURTON; TOBIN; HOPPER, 2005).

Os estudos com pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos permitem a separar fatores genéticos e ambientais causadores de doenças em humanos. Os estudos de gêmeos monozigóticos permitem estudar indivíduos que possuem genótipos virtualmente idênticos que tenham sido criados em um mesmo ambiente ou em ambiente diferente. Por outro lado, o estudo de gêmeos dizigóticos permite medir a concordância da doença entre indivíduos que compartilham 50% dos alelos e que cresceram em um mesmo ambiente (WILLCUTT *et al.*, 2010).

A análise de segregação complexa é um método fundamental para o estudo de dados genéticos familiares de doenças complexas. O objetivo principal é determinar o modelo de herança mais provável para um fenótipo que está segregando em um painel de famílias (HOPPER; BISHOP; EASTON, 2005; FEITOSA; KRIEGER, 2003).

Modelos matemáticos baseados em hipóteses são submetidos a um ajuste estatístico para estabelecer a modelagem do mecanismo de herança, utilizando fatores independentemente distribuídos nas famílias como: um gene principal, um componente de transmissão multifatorial e um ambiente aleatório (LALOEUL *et al.*, 1983).

Uma das vantagens da análise de segregação complexa é a não-obrigatoriedade de marcadores genéticos disponíveis para os participantes da pesquisa. Outro benefício é a utilização dos dados encontrados para formular hipóteses da doença que está sendo investigada e ou decidir o tipo de abordagem para a doença (TAYO *et al.*, 2009).

Outras abordagens como o estudo de ligação e estudo de associação também são ferramentas, que apresentam grande poder estatístico e molecular para auxiliar na identificação de genes causadores de doenças complexas vide **FIG. 1**.

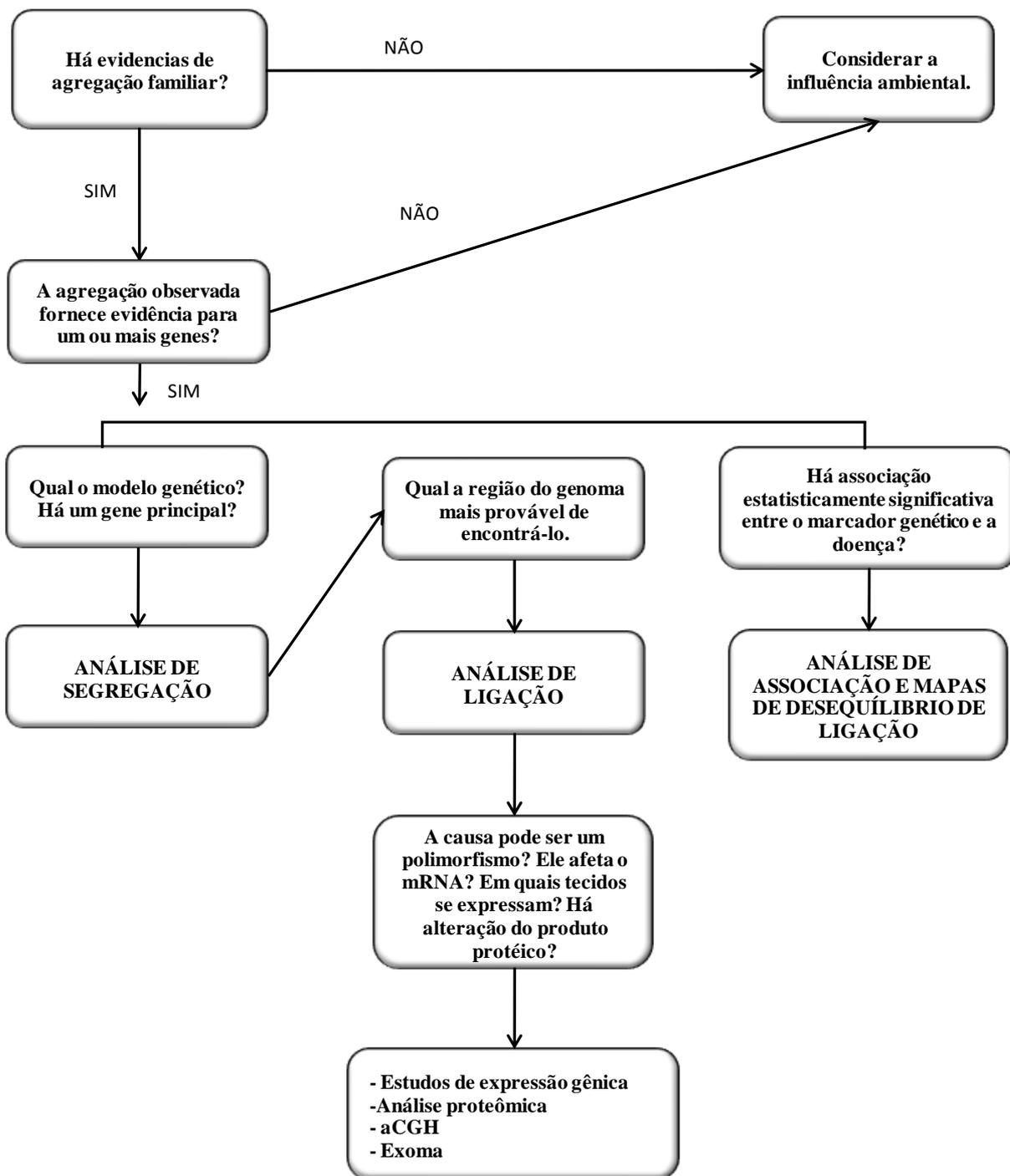


FIGURA 1 -Fluxograma das abordagens para identificação e caracterização de determinantes genéticos de fenótipos complexos.

Fonte: Adaptado de Burton *et al.*, 2005

1.2 A hereditariedade e o estudo de famílias

A agregação familiar desempenha um papel fundamental no compartilhamento de genes e de fatores ambientais, entre membros da família relacionados geneticamente (KING; ROTTER; MOTULSKY, 1992; FEITOSA E KRIEGER, 2002). Ela tem sido bem retratada na DD através de estudos de famílias e de gêmeos, nos quais foram detectados uma incidência maior entre membros da família do probando do que na população em geral, sugerindo a existência de um componente genético no transtorno de aprendizagem da Matemática.

A prevalência e as características demográficas da DD foram analisadas em uma amostra populacional de origem hebraica composta por 3.029 crianças do ensino fundamental. O estudo foi composto por 14 famílias e 140 crianças que apresentaram DD. Das 14 famílias, três (21%) foram compostas por meninas e 11 (79%) por meninos. Entre as 140 crianças selecionadas com DD, 65 (46 %) eram meninas e 75 (54%) meninos. A percentagem de outras dificuldades de aprendizagem em parentes de primeiro grau foi de 45%. A razão entre meninos e meninas afetadas foi de 11:10 e não houve diferenças significantes na frequência de afetados entre os sexos (GROSS - TSUR *et al.*, 1996).

Resultados obtidos através de um primeiro estudo com pares de gêmeos discalculicos para averiguar a etiologia da DAM encontraram uma frequência de 58% de gêmeos monozigóticos e 39% de gêmeos dizigóticos com dificuldade no aprendizado da Matemática. A taxa de concordância foi de 0,73 e 0,56 respectivamente. A herdabilidade foi de 0,38 ($p=0,02$), sugerindo evidências de uma etiologia genética para a dificuldade de aprendizagem da Matemática (ALARCÓN *et al.*, 1997).

Em um estudo com 33 famílias de crianças discalculicas com o intuito de investigar a agregação familiar para a DD, Shalev e colaboradores (2001), detectaram que 67% das mães, 41% dos pais, 53% dos irmãos e 44% dos parentes em segundo grau tinham DD. A correlação intra-classe entre pares de irmãos foi de 0,27. Entre os irmãos dos probandos portadores de DD obtiveram-se uma frequência de 40% a 64%, quando foi utilizado o intervalo de confiança (IC) de 95%. Dos resultados obtidos, foi encontrada uma frequência de afetados nas famílias dos probandos cerca de 10 vezes maior que a da população, sugerindo dessa forma um risco herdável para a DD.

Shalev e colaboradores (2005) através de um estudo prospectivo acompanharam por um período de seis anos seguidos uma amostra composta por 140 crianças com inteligência normal, diagnosticadas como portadoras de DD. O trabalho tinha como objetivo diagnosticar os fatores causadores da cronicidade da DD. Essas crianças estavam cursando o quinto ano do ensino básico e foram submetidas aos testes para avaliação das habilidades de

leitura, escrita, aritmética, testes comportamentais, avaliação do *status* socioeconômico e problemas familiares de aprendizagem. Além disto, as crianças foram reavaliadas três anos e seis anos depois, respectivamente no oitavo ano ($n=123$) e no décimo primeiro ano ($n=104$; 41 meninos e 63 meninas). Seis anos depois, ou seja, no décimo primeiro ano 99/104 (95%) das crianças mantiveram uma pontuação inferior nos testes aritméticos para a série estudada e 42/104 (40%) das crianças foram reclassificadas com DD. Fatores significativamente associados com a persistência da DD foram *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) ($p<0,001$), QI inferior ($p<0,001$) e problemas de escrita ($p<0,001$). Por outro lado, fatores não-associados com a cronicidade da DD foram história familiar de dificuldade de aprendizagem, *status* socioeconômico e o sexo.

A fim de verificar a existência de transmissão familiar independente do TDAH e da DD, Monuteaux e colaboradores (2005) realizaram uma análise de risco familiar a partir de um experimento usando casos e controles, do qual foram selecionados 140 probandos com TDAH do sexo feminino, 140 probandos com TDAH do sexo masculino, 140 controles de ambos os sexos sem TDAH, assim como os respectivos familiares de primeiro grau. Entre os 464 probandos que compuseram a amostra, a prevalência de TDAH e DD foi de 11% (52 indivíduos), significativamente maior que nos controles 6% (28 indivíduos). O *status* socioeconômico foi superior para o grupo controle quando comparado aos grupos TDAH e DD, indicando uma classe social superior para os controles em relação ao grupo TDAH e DD. Foram encontradas evidências de que TDAH e DD segregam independentemente, pois houve uma taxa maior de parentes afetados com TDAH nos grupos TDAH ($p < 0.01$) e uma taxa maior de DD no grupo da Discalculia ($p<0.01$). O exposto acima demonstra a necessidade de tratamentos diferentes para ambos os transtornos de aprendizagem.

Kovas e colaboradores (2007) estudaram uma amostra composta por 2674 pares de gêmeos na faixa etária de 10 anos de idade a fim de avaliar as origens do baixo desempenho na Matemática e as diferenças para as habilidades e dificuldades entre os gêneros. As questões analisadas envolveram a etiologia genética e ambiental para dificuldade e habilidade Matemática. Os pares de gêmeos foram avaliados para a competência numérica através de testes de desempenho escolar, que foram realizados via site da Internet e por meio de uma bateria de testes neurológicos aplicados individualmente. Os resultados sugerem que os fatores que promovem as diferenças entre um menino e outro são os mesmos que promovem as diferenças entre uma menina e outra. Por outro lado, quando há uma associação genética, esta pode contribuir tanto para as habilidades quanto para as dificuldades de aprendizagem da Matemática. Da mesma forma, que os fatores ambientais não-compartilhados também podem contribuir para as dificuldades e habilidades matemáticas.

Landerl e Moll (2010) pesquisaram fatores de proteção e de risco para transtornos de aprendizagem, utilizando uma amostra de base populacional composta por 2.586 crianças e uma amostra composta por 293 crianças com *déficit* cognitivo em algum domínio específico. Foi verificada uma frequência de dificuldade de aprendizagem na Matemática, escrita e leitura cerca de quatro a cinco vezes maior em crianças, que já possuíam algum *déficit* de aprendizagem em algum domínio acadêmico. Houve um equilíbrio na razão entre gêneros para a comorbidade de Matemática e leitura. Os *déficits* aritméticos foram mais predominantes entre as meninas enquanto *déficits* de escrita foram mais frequentes no sexo masculino. A transmissão familiar do *déficit* de aprendizagem da Matemática e da leitura corroborou que ambos os *déficits* segregam independentemente, podendo co-segregar. Os resultados encontrados são consistentes com a hipótese dos genes generalista, através da qual um gene pode modular sua expressão em diversas regiões cerebrais e, portanto em diferentes domínios das habilidades cognitivas.

1.3 Definições

1.3.1 Dificuldade de aprendizagem da Matemática

A DAM envolve diversos fatores que contribuem para o baixo desempenho na Matemática como a baixa autoestima, ansiedade elevada, ensino inadequado, falta de motivação, desinteresse em aprender a Matemática, falta excessiva às aulas, reduzida capacidade de aprendizado geral, distúrbios de linguagem severos ou distúrbios neurológicos (MUNRO, 2003).

Segundo RUBINSTEN e HENIK (2009), a DAM engloba diversos fatores cognitivos tais como, *déficit* de memória de trabalho, de atenção e processamento numérico que afetam negativamente no desempenho na Matemática.

Não há um conjunto de critérios universalmente aceitos para o diagnóstico da DAM. A terminologia DAM é empregada para crianças, que foram submetidas a uma bateria de testes específicos que permitem avaliar as habilidades cognitivas da Matemática. Os testes usados têm que ser padronizados para a população em estudo. Através dessa avaliação, é possível detectar-se se o aluno está abaixo de um ponto de corte (determinado pelos pesquisadores) em relação a seus pares.

1.3.2 Discalculia do desenvolvimento

Vários autores classificam a DD, como sendo um transtorno de aprendizagem de origem neuro-genética que afeta as habilidades numéricas básicas, responsáveis pelo bom desempenho em Matemática (KOSC, 1974; ALARCÓN, 1997; SHALEV, 2001; BUTTERWORTH, 2005; WILSON; DEHAENE, 2007).

Há um consenso, de que a DD seja um transtorno na função cerebral denominada “senso numérico”. Esse termo foi criado por Dehaene e significa a capacidade de representar e manipular mentalmente os números de forma não-verbal através de uma linha numérica internalizada (DEHAENE, 2007, VON ASTER; SHALEV, 2007).

O termo discalculia do desenvolvimento é usado quando, através de testagem neuropsicológica, detectam-se distúrbios específicos do desenvolvimento, que acometem as habilidades inatas necessárias ao aprendizado da Matemática, como estimativa de magnitude, numerosidade, orientação espacial, reconhecimento de símbolos numéricos, números escritos e aplicação correta de procedimentos aritméticos (GORDON, 1992; BUTTERWORTH, 2005). As dificuldades são na maioria das vezes crônicas e persistentes e podem permanecer no decorrer da vida (SHALEV; AUERBACH; MANOR; GROSS-TSUR, 2000).

1.4 Etiologia e neurobiologia da DAM e da DD

Com base na observação de que tanto fatores genéticos quanto ambientais podem levar ao aparecimento de dificuldade de aprendizado da Matemática, o modelo de herança multifatorial tem sido proposto (RUBINSTEN; HENIK, 2009).

Dentre os fatores ambientais, destacam-se, a exposição alcoólica fetal durante a gravidez. Esse fenômeno pode comprometer o desenvolvimento cerebral e desencadear prejuízos nas habilidades numéricas (FRYE; DEHAENE; STREISSGUTH, 1996).

O desenvolvimento do cérebro no período pré-natal é caracterizado por eventos de proliferação e migração celular, crescimento de dendritos, formação de sinapses, crescimento da mielina e da glia (KOLB; FANTIE, 1997). No entanto, fatores biológicos podem comprometer o desenvolvimento normal do cérebro e resultar em transtornos de aprendizagem (BONNET, 1989), como aprematuridade e o baixo peso ao nascimento podem ocasionar dificuldade em Matemática (ISAACS *et al.*, 2001).

Evidências levam a crer na existência de um sistema numérico central localizado no sulco intra-parietal, considerado o substrato para o desenvolvimento de todas as habilidades matemáticas, ou seja, o conjunto de intuições necessárias para estimar quantidades através

da representação mental da magnitude (BRANNON *et al.*, 2006; DEHAENE; COHEN, 2000).

Pesquisas sugerem que animais e humanos apresentam a capacidade inata para estimar quantidades através da representação mental da magnitude (BRANNON *et al.*, 2006, CANTLON; BRANNON, 2007). Acredita-se que essas habilidades cognitivas entre humanos e não-humanos tenham uma ancestralidade comum ao longo da evolução (DEHAENE *et al.*, 2004, CANTLON; BRANNON, 2007; CRUZ, 2008).

Estudos comportamentais com bebês relatam a capacidade de identificação de pontos fixos no ambiente de até três objetos (ANTELL; KEATING, 1983). Além disso, bebês são capazes de perceber alterações físicas, quando os objetos são retirados ou introduzidos no local, sugerindo a existência de um senso numérico primitivo que permite discriminar a representação quantitativa dos objetos (ANTELL; KEATING, 1983; RUBINSTEN; HENIK, 2008). Segundo Cruz (2008), as habilidades numéricas precedem a escolarização e a linguagem.

A intuição numérica também está presente em diversas espécies de animais como, por exemplo, peixes (AGRILLO *et al.*; 2009), salamandras (ULLER *et al.*, 2003), macacos (BRANNON, 2000), leões (MCCOMB; PACKER; PUSEY, 1994). Esta capacidade permitiu o desenvolvimento de habilidades importantes para a sobrevivência das espécies, dentre as quais se destacam o instinto de ataque e defesa e a habilidade de captura da presa (ANSARI, 2008).

A proposta de modelos neuro-cognitivos, com o objetivo de explicar os mecanismos de cognição relacionados ao aprendizado da Matemática, tem sido uma ferramenta fundamental para desvendar a DAM. O Modelo do Código Triplo proposto por Dehaene (1992) e Dehaene e Cohen (1995) vide **FIG.2**, postula a existência de três sistemas interligados de representação mental numérica, cada um associado a um tipo de atividade numérica. O modelo prevê uma forma de representação analógica ou não-simbólica e duas formas de representação simbólica: a representação numérica verbal e a representação numérica visual arábica.

A representação analógica ou não-simbólica da magnitude (comparação ou estimativa de números) é independente da linguagem e é denominada de senso numérico. No entanto, a representação simbólica é dependente de linguagem e consiste em traduzir quantidade em números através da fala ou da escrita (DEHAENE, 1997).

Estudos de ressonância magnética demonstraram que o grau de integridade das microestruturas das substâncias brancas laterais situadas à esquerda do córtex parieto-temporal lateral estão associadas às diferenças individuais no desempenho da Matemática e da leitura (VAN EIMEREN *et al.*, 2008).

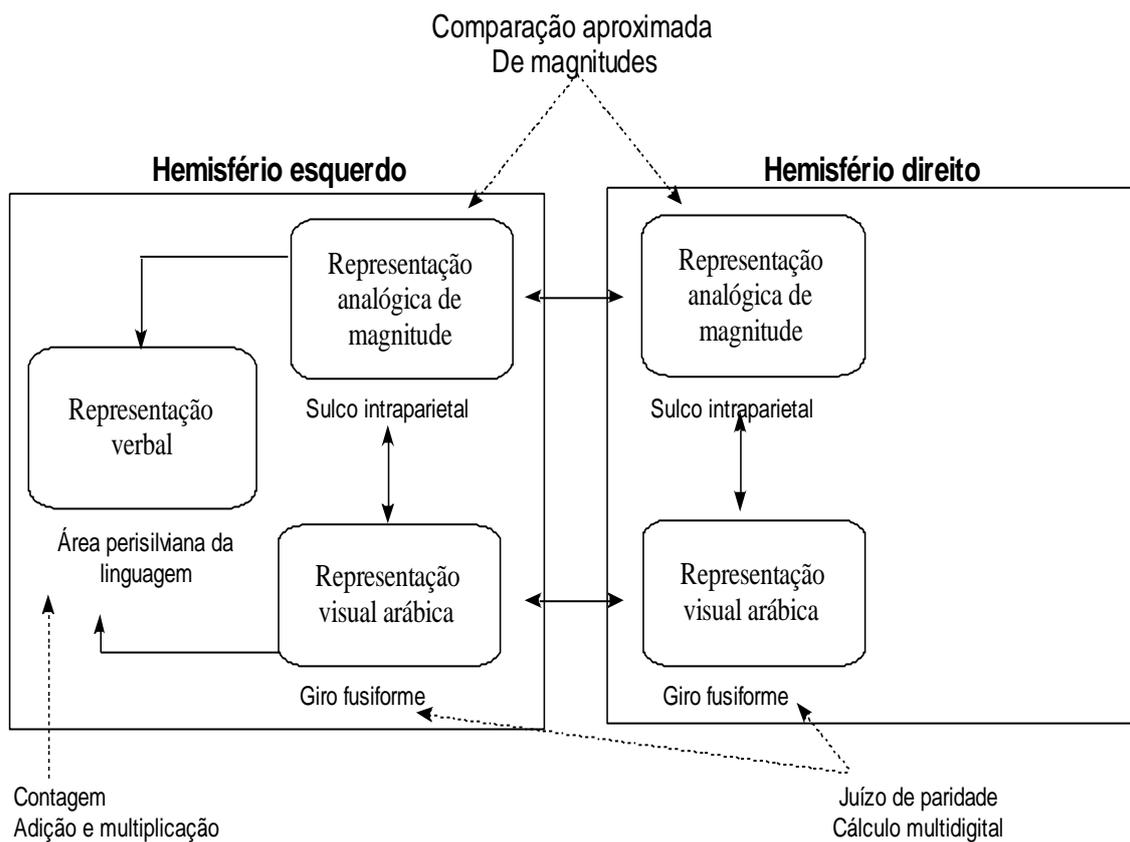


FIGURA2 - Modelo neurocognitivo do Código Triplo, Dehaene (1992) e Dehaene e Cohen (1995).

Fonte: HAASE; WOOD; WILMES, 2010.

1.4.1 Genes candidatos

Docherty e colaboradores (2009), através de um estudo de associação amplo do genoma para habilidades e dificuldades matemáticas, detectaram 10 SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) significativamente associados com o desempenho na Matemática em duas análises separadas. Os 10 SNPs quando combinados foram responsáveis por 2,9% da variância fenotípica, sugerindo que as influências genéticas para as habilidades e dificuldades Matemáticas sejam causadas por múltiplos *loci* de características quantitativas de pequenos efeitos através de um espectro de habilidades. É necessário, no entanto, um estudo genômico das regiões exônicas, intrônicas, dos sítios de *splicing* e de ligação de moléculas de interesse, para uma possível utilização desses SNPs como marcadores genéticos para a Matemática. Entre os 10 SNPs de maior significância encontrados nesse estudo, quatro foram localizados nos genes *DNAH5* (dyneinaxonemal heavy chain5), *NRCAM* (neuronal cell adhesion molecule), *MMP7* (matrix metalloproteinases) e *GRIK1* (receptor de glutamate ionotropic kainate 1). Estes genes estão presentes no período do desenvolvimento e atuam nos processos de reparo de tecidos, distribuição celular e na formação das estruturas do sistema nervoso, desse modo, podem contribuir como genes candidatos para as habilidades e dificuldades Matemáticas.

A fim de averiguar o efeito pleiotrópico dos genes *DCDC2* (double cortin domain containing 2) e *DYX1C1* (dyslexia susceptibility candidate 1) para as habilidades de linguagem e matemática, os mesmos foram avaliados em famílias nucleares através de probandos disléxicos e seus irmãos, sendo ambos submetidos à baterias de teste de avaliação de linguagem e Matemática através de teste de desequilíbrio de transmissão quantitativo (TDTQ). Resultados obtidos sugeriram associação entre o gene *DCDC2* e capacidade de aprender os fatos aritméticos ($p=0.02$) e o gene *DYX1C1* e o cálculo mental. Não houve associação estatística significativa entre os genes *DYX1C1* e *DCDC2* e as habilidades cognitivas da linguagem. Mas, no entanto, parece haver efeitos pleiotrópicos destes genes na Matemática, o que não foi encontrado para a linguagem, tornando-os possíveis genes candidatos para a Matemática (COUTO *et al.*, 2009). Seguem abaixo as funções dos genes descritos acima.

GENE NRCAM

As moléculas de adesão molecular (CAM) são proteínas de membrana que promovem a adesão celular e fazem parte da superfamília das imunoglobulinas, a qual inclui

o gene *NRCAM* (neuronal cell adhesion molecule). O gene *NRCAM* codifica moléculas de adesão celular neuronal, que promovem a sinalização direcional durante o crescimento do cone axonal. No período embrionário, durante o desenvolvimento do tubo neural e do sistema nervoso, as proteínas CAM são expressas em elevadas concentrações. Variantes alélicas estão associadas ao autismo (MARUI *et al.*, 2009) e à vulnerabilidade para abuso de substâncias químicas (ISHIGURO, 2006). Estudos utilizando animais com alelos nulos no gene *NRCAM* em ratos demonstram prejuízo na aprendizagem, sociabilidade e déficits cognitivos (MOY *et al.*, 2009). Através de um estudo de associação para averiguar as habilidades matemáticas foi encontrado uma associação entre o baixo desempenho na Matemática e o risco ao autismo (DOCHERTY, 2009).

GENE DNAH5

Localizado no cromossoma 5p15.2, o gene DNAH5 (dynein axonemal heavy chain 5), sintetiza um grupo complexo de proteínas denominado dineína. A dineína gera a força necessária para a mobilidade da cília. O movimento ciliar permite a locomoção da célula e dos fluídos ao seu redor. Mutações na via da dineína inibem o movimento ciliar gerando algumas doenças como, por exemplo, infecção do trato respiratório, posicionamento anormal dos órgãos internos e infertilidade feminina. O correto funcionamento da cília é essencial para o crescimento do embrião (HORNEF *et al.*, 2006) e o gene DNAH5 é essencial para o desenvolvimento do cérebro (IBANEZ-TALLON *et al.*, 2004).

Gene MMP7

O gene MMP7 (Matrix metalloproteinases) está localizado no cromossoma 11q21-q22 e são endopeptidases que promovem a degradação de vários tipos de matriz extracelular e também são capazes de processar moléculas bioativas. Atuam na superfície da membrana, nos processos de clivagem de receptores de superfície celular liberando ligantes apoptóticos; na ativação e inativação de citocina e quimiocina. Interferem nos processos de proliferação celular, migração celular (adesão/dispersão), angiogênese, apoptose, dentre outros. Durante o período de desenvolvimento embrionário, as proteases do gene MMP7, degradam a matriz celular para promover os processos de desenvolvimento do embrião, crescimento e reparo de tecidos (CHAKRABORTI *et al.*, 2003).

Gene GRIK1

O gene GRIK1 (glutamate receptor ionotropic kainate), situado no cromossoma 21q22.11 é um receptor de glutamato ionotrópico e age como neurotransmissor excitatório em sinapses do Sistema Nervoso Central (SNC) e desempenha um papel na plasticidade sináptica e atua na memória de curto e de longo prazo (BORTOLOTTO *et al.*, 1999).

1.4.2 Subtipos de DAM

1.4.2.1 *Déficit* no processamento numérico

Presente na Discalculia do Desenvolvimento é o *déficit* no desenvolvimento do conceito de número e na capacidade de estimá-lo (BUTTERWORTH, 2005; WILSON ; DEHAENE, 2007). As crianças que manifestam esse *déficit* apresentam dificuldade na compreensão de números, na realização de contas simples como dar e receber troco, não conseguem perceber a magnitude dos números, como por exemplo se sete é maior que cinco e seis é menor que oito. Um outro comprometimento marcante é a orientação visoespacial. Elas perdem com facilidade o caminho de casa, comprometendo dessa forma, as tarefas simples do cotidiano.

1.4.2.2 *Déficit* na memória de trabalho

Este subtipo de DAM está relacionado à memória semântica, que ocorre com os indivíduos que apresentam dificuldade de leitura (dislexia). É caracterizado pela incapacidade de resgatar os fatos aritméticos e pelo tempo de resposta variável para solucionar problemas. A existência de um componente de memória de trabalho no processamento matemático tem sido sustentada por vários estudos (BULL; SCERIF, 2001; VON ASTER, 2000).

1.4.2.3 *Déficit* de função executiva

É caracterizado pela falha na memória de trabalho e nas funções executivas, explicando a alta taxa de comorbidade entre transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) e a discalculia do desenvolvimento (GEARY, 1993).

1.4.2.4 *Déficit* viso-espacial

Este subtipo de DAM é caracterizado pela dificuldade no alinhamento de informações numéricas, confusões de sinais, omissões de números e erros de interpretação geral da informação numérica espacial (GEARY, 1993).

1.4.2.5 *Déficit* verbal

O *déficit* verbal é um subtipo de Discalculia do desenvolvimento, que ocorre em comorbidade com a dislexia do desenvolvimento. As crianças com DD apresentam dificuldade no processamento da magnitude e na representação simbólica de números e as com dislexia possuem *déficit* de transcodificação, aprendizagem e resgate dos fatos aritméticos, acarretando dificuldades para decorar e incapacidade para contar em seqüência (GEARY, 1993).

1.5 Critérios diagnósticos da DAM e da DD

Segundo a classificação do Manual de Transtornos Mentais e Diagnósticos Estatísticos DSM-IV (APA, 1994), o critério para o diagnóstico da DAM é estabelecido quando o indivíduo apresenta um desempenho abaixo do esperado para sua idade, escolaridade e inteligência nos testes padronizados de avaliação da Matemática, além de apresentar prejuízo no desempenho escolar e nas atividades do cotidiano.

Até presente momento não há marcadores biológicos ou moleculares específicos utilizados no diagnóstico da DAM e DD. Contudo, as avaliações das habilidades cognitivas para o desempenho da Matemática são realizadas através dos testes de QI e do TDE e são definidos em função de critérios comportamentais e de exclusão. Entre os critérios de exclusão utilizados destacam-se, o retardo mental, as dificuldades emocionais, os aspectos socioeconômicos e a aprendizagem inadequada (HAASE *et al.*, 2011).

A cronicidade da dificuldade de aprendizagem da Matemática é sugerida, uma vez que as alterações permanecem ao longo do processo de escolarização. Atualmente, tem sido empregado como critério comportamental, dois anos de discrepância entre o desempenho da criança e a série freqüentada ou desempenho da criança deve estar entre 2 ou 1,5 desvios abaixo da média para a série escolar.

Diferentes nomenclaturas têm sido empregadas para a abordagem da dificuldade de aprendizagem da Matemática, como por exemplo, “dificuldade de aprendizagem da matemática” (KOONTZ; BERCH, 1996), deficiência Matemática (MAZZOCCO; MYER, 2003; GEARY *et al.*, 1999; GEARY *et al.*, 2000, JORDAN *et al.*; 2003) e DD (SHALEV *et al.*, 2001).

As diferenças nas terminologias refletem em parte a complexidade do transtorno de aprendizagem da Matemática, bem como os diferentes critérios usados nos testes aritméticos. Por exemplo, Koontz e Berch (1996) utilizaram o percentil 25, Geary *et al.* (1999) o percentil 30 e o 35 (GEARY *et al.*, 2000). Além destes, o percentil 15 também já foi usado (SHALEV; GROSS-TSUR, 1993, SHALEV; GROSS-TSUR, 1997; SHALEV *et al.*, 2001,).

No entanto, critérios diagnósticos mais rígidos foram utilizados quando se referiam à DD como, por exemplo, dois desvios padrão abaixo da média esperada para a idade da criança nos testes matemáticos normatizados (SHALEV; MANOR; GROSS-TSUR, 1997). Critérios mais estritos são mais seletivos e homogêneos e tendem a selecionar especificamente crianças com o perfil mais característico de DD. Por outro lado, critérios mais frouxos tendem a selecionar as DAM ambientais e outras doenças e podem induzir a um resultado falso-negativo (LANDERL; MOLL, 2010).

1.6A DD e suas comorbidades

1.6.1 DD e o transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH)

O transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno psiquiátrico cujos principais sintomas em crianças são caracterizados pela falta de atenção, hiperatividade e impulsividade (*American Psychiatric Association, 1994*). Na idade adulta, os sintomas apresentados na infância podem desaparecer ou se manifestar de forma mais evidente nos comportamentos e atitudes pessoais.

1.6.2 DD e a dislexia

A dislexia do desenvolvimento é um transtorno cognitivo de origem neurobiológica que afeta especificamente a aquisição da leitura, em especial a decodificação e o reconhecimento de palavras que não pode ser atribuída a *déficit* de inteligência, falta de oportunidade educacional ou ensino inadequado. Embora os fatores ambientais, familiares e sócioeconômicos contribuam para a aprendizagem da leitura, estes não podem ser considerados como causa primária da dislexia (LANDERL *et al.*, 2009; MITCHELL, 2011).

As frequências da dislexia e da DD são semelhantes e ocorrem em cerca de 4 a 7% da população, podendo muitas das vezes apresentar variações dependendo do critério utilizado na seleção das amostras e dos instrumentos de avaliação (LANDERL *et al.*, 2009).

Os principais sintomas são manifestados pela reduzida capacidade de decodificação e soletração, fluência e interpretação resultantes do *déficit* do processamento fonológico. Vários pesquisadores a classificam como uma síndrome heterogênea e acreditam que há vários subtipos, que compreendem o *déficit* no reconhecimento de palavras ou *déficit* em fazer a associação fonema-letra (ALVES; MOUSINHO; CAPELLINI, 2011).

Do ponto de vista da relação entre a dislexia e a discalculia, dois modelos tem sido propostos. Uma linha de pesquisadores considera um *déficit* comum, quando a DD pode ser ocasionada por um *déficit* verbal fonológico evidenciado na dislexia básica (VELLUTINO; FLETCHER; SNOWLING; SCANLON, 2004) e a outra linha considera a existência de dois domínios cognitivos distintos para a dislexia e a DD. Neste caso, a dislexia seria caracterizada pelo *déficit* fonológico e a DD caracterizada pelo *déficit* na representação da numerosidade (BUTTERWORTH, 2005; WILSON; DEHAENE, 2007). No entanto, vale ressaltar que os processos fonológicos (como memória fonológica e consciência fonológica) contribuem significativamente para o desenvolvimento das habilidades de cálculo e resgate dos fatos numéricos (WILSON; DEHAENE, 2007).

Estudos para a investigação de regiões cromossômicas candidatas para a dificuldade de leitura têm encontrado ligação à região 6p21-p22 (GRIGORENKO; WOOD; MEYER, 2000; GRIGORENKO *et al.*, 1997). Estudos de associação de genes candidatos nessa região têm encontrado polimorfismos que são estatisticamente associados com o aumento do risco da dislexia, tendo em vista a maior incidência nos casos que nos controles (MITCHELL, 2011). A ligação do TDAH ao cromossomo 6p identificou um locus candidato à dificuldade de leitura, sugerindo a existência de efeitos pleiotrópicos dos genes nesta região.

A dislexia tem sido associada particularmente aos genes *KIAA0319*, *DYX1C1* e *DCDC2* (MITCHELL, 2011). Esses genes estão relacionados à migração celular durante o desenvolvimento. As proteínas codificadas por esses genes atuam nas vias envolvidas na

migração neuronal e de crescimento de axônio. O silenciamento de qualquer um desses genes por RNAi no desenvolvimento do córtex de ratos interrompe a migração de células e leva células ectópicas para as zonas ventricular e camada cortical 1 (GALABURDA *et al.*, 2006; GABEL *et al.*, 2010). Chang e colaboradores (2007) estudaram pacientes portadores de heterotopia nodular ventricular, um transtorno de *déficit* de leitura no qual se mantém preservada a inteligência. Esse transtorno é ocasionado pela mutação no gene *Filamin-A*. A mutação nesse gene ocasiona migração errática de células ectópicas para o interior da substância branca rompendo as conectividades corticais, acarretando desse modo, um fenótipo com déficit na fluência da leitura. O gene ROBO1 está sendo associado a migração e orientação do axônio (HANNULA *et al.*, 2005).

1.6.3 Transtorno não-verbal de aprendizagem (TNVA)

O TNVA é caracterizado pela dificuldade aritmética, alterações táteis, visoespaciais, incoordenação motora e *déficits* nos perfis de habilidades não-verbais, que podem comprometer a adaptação social. Dentre as diversas síndromes neuroevolutivas, que fazem parte desse transtorno, destacam-se: a síndrome fetal-alcoólica, hidrocefalia congênita, síndrome de Turner, Velocardio-facial, Síndrome de Gerstman, dentre outras (ROURKE, 1989).

1.6.4A aquisição das habilidades cognitivas

A aquisição das habilidades Matemáticas é baseada em quatro passos. Este modelo postula a existência de um sistema primitivo de representação da magnitude cardinal (passo 1), herdado geneticamente, e funciona como *starter kit* (BUTTERWORTH, 2005) para a compreensão dos números ditados sob a forma de palavras e dos numéricos representados sob a forma simbólica arábica.

Por outro lado, se o sistema primitivo de representação da magnitude cardinal pode apresentar vulnerabilidade genética, conseqüentemente, o sistema numérico verbal estará rompido, de modo que os nomes dos números poderão ser aprendidos fonologicamente pela via da memória, porém, a capacidade de transcodificar os números falados em palavras estará comprometida e tornará sem efeito a essência da magnitude cardinal. A integridade do sistema verbal é importante para o desenvolvimento do conceito do número em crianças pré-escolares, pois danos de linguagem específica podem comprometer a

aquisição das habilidades Matemáticas(ROUSSELLE; PALMERS; NÖEL, 2004; DONLAN, *et al.*, 2007).

O sistema numérico verbal (passo 2) e o sistema numérico arábico (passo 3) constituem as condições necessárias para o desenvolvimento da linha numérica mental (passo 4). Se o sistema primitivo for preservado e houver danos no desenvolvimento da linguagem, não ocorrerá associação entre as propriedades não-verbais(ex: três objetos) e a sua simbolização lingüística(ex: a palavra três) poderã não ser estabelecida na idade apropriada. Alterações no sistema numérico arábico podem comprometer a sintaxe de valores de lugares (unidade, dezena, centena) e as normas de transcodificação correspondentes.A linha numérica mental (passo 4) é dependente da experiência ou do contato da criança com o mundo da Matemática, que permite o desenvolvimento da neuroplasticidadee necessita do sistema numérico primitivo intacto, e isto, só é possível durante o período pré-escolar e os primeiros anos de escolarização.A linha numérica mental permite a identificação da posição do número em relação aos seus vizinhos numéricos, como por exemplo, centenas, milhares e dezenas e fornece parâmetros para a movimentação de uma casa para outra enquanto fazemos os cálculos mentais. Para construir, automatizar e ampliar uma imagem espacial (da linha numérica mental), a criança precisa interligar a compreensão da magnitude (sistema central) com símbolos e propriedades ordinais do número. Esse processo requer funções cognitivas que são desenvolvidas na pré-escola e nos primeiros anos do primário e inclui entre outros, habilidades da linguagem e da memória de trabalho (VON ASTER, 2000).

1.7 Fenótipo cognitivo de crianças com DAM e DD

As manifestações da DAM assim como as da DD variam ao longo do desenvolvimento, em função do próprio processo de maturação do indivíduo. Assim, os alunos da primeira série que apresentam esses transtornos, demonstram dificuldade em resgatar os fatos aritméticos e em executar cálculos matemáticos simples revelando, por isso, imaturidade nas habilidades de contagem (GEARY, 1994).

Na faixa etária entre nove e dez anos de idade, as manifestações são mais claras.Os alunos geralmente estão cursando entre o quarto e/ou quinto ano do ensino fundamental e já possuem habilidades de realizar as quatro operações matemáticas e conhecimento das unidades básicas de medidas. São capazes de comparar valores numéricos e anotá-los em ordem crescente e decrescente mesmo quando os números são ditados (GROSS-TSUR *etal.*, 1996).

Nesse grupo, a DD é caracterizada pelo *déficit* em resgatar as informações automaticamente da memória de longo prazo. A resolução de contas mais complexas como $15 - 7$ ou 8×7 , não está prontamente disponível. Na tentativa de desviar suas dificuldades na resolução de problemas, estes alunos fazem o uso de estratégias imaturas, como contagem utilizando os dedos. Conseqüentemente, cometem erros por não conhecerem as etapas necessárias para a resolução (GROSS-TSUR, 1996; SHALEV, 1997).

As dificuldades visoespaciais se manifestam por incapacidade para manter uma linha reta ao escrever, dificuldade na execução de algoritmos que envolvem orientação espacial, tal como, o alinhamento dos números em colunas e linhas necessários para a compreensão do sistema numérico decimal e para a realização das quatro operações aritméticas (MILLER; MERCER, 1997).

1.8 Aspectos econômicos e psicossociais da DAM

Os impactos ocasionados pela baixa fluência na Matemática podem repercutir na carreira profissional e na auto-estima (JORDAN; LEVINE, 2009). Além disso, podem conduzir a subemprego e conseqüentemente a menores salários (PARSONS; BYNNER, 1997).

A existência de um *déficit* cognitivo pode conduzir a um impacto psicossocial refletindo-se negativamente na qualidade de vida da criança e de seus pais. Muitas das crianças, que apresentam dificuldade de aprendizagem, são vítimas de uma sociedade excludente no próprio âmbito escolar e terão suas trajetórias de vida marcadas pelo fracasso escolar, pelo fato de não alcançarem seus pares (FERREIRA, 2009).

1.9 Aspectos genéticos da DD

1.9.1 Síndromes que se associam a DD

A hipótese de origem genética para a DD foi primeiramente proposta por Kosci (1974), que sugeriu alterações morfofuncionais da região cerebral responsável pelo processamento numérico e propôs a existência de componente hereditário no distúrbio.

As deleções, duplicações ou até mesmo erros de posicionamento de genes em algumas doenças do desenvolvimento como a DD, podem comprometer a maturação de estruturas cerebrais relacionadas com as habilidades cognitivas, tendo conseqüentemente como efeito, o *déficit* na representação da magnitude (ANSARI *et al.*, 2003; ANSARI;

KARMILOFF-SMITH, 2002).

A dificuldade de aprendizagem da Matemática é um sintoma que compõe o fenótipo cognitivo de diversas síndromes genéticas e do neuro-desenvolvimento como por exemplo, Síndrome de Turner, Síndrome do Velocardiofacial, Síndrome de Williams, Síndrome fetal alcoólica e Síndrome de Gerstman, dentre outras (ROURKE, 1989) .

A Síndrome de Turner (ST) é caracterizada pela perda total ou parcial de um dos cromossomas X. Uma das consequência da monossomia é o não desenvolvimento dos ovários e a falta de produção de estrógeno (MURPHY *et al.*, 2006). O estrógeno provavelmente pode influenciar no desempenho das tarefas de memória verbal e não-verbal e deve contribuir para o fenótipo cognitivo associado à ST (MURPHY *et al.*, 2006). Embora tenham inteligência normal, as pessoas portadoras de ST tendem a apresentar dificuldades Matemática, e podem apresentar *déficit* viso-espacial e de atenção, além de dificuldades para desenhar (ROVET, 1993).

A Síndrome Velocardiofacial é causada por uma microdeleção no cromossomo 22q11.2. Esta mutação ocorre como um evento *de novonam* maioria dos casos, mas é herdada em 15% dos pacientes (SWILLEN; VOGELS; DEVRIENDT; FRYNS, 2000). É caracterizada por alterações no véu palatino, anomalias cardíacas congênitas, dismorfias faciais e *déficit* de aprendizagem na Matemática. Aproximadamente, a metade dos portadores desenvolve problemas psiquiátricos, como a esquizofrenia.

A Síndrome de Williams é uma doença genética rara e tem frequência populacional de 1:20.000 nascimentos vivos. Os indivíduos afetados mantêm preservadas as habilidades de linguagem, apesar do *déficit* das habilidades cognitivas, demonstram desempenho inferior em tarefas numéricas simples tais como contagem em série e contas simples envolvendo um único dígito (PATERSON *et al.*, 1999).

A Síndrome de Gerstmann é um transtorno do neuro-desenvolvimento ou adquirido, causado pela lesão do giro angular esquerdo, apresentando como principais sintomas: desorientação direita/esquerda, agrafia, discalculia e agnosia digital (MAYER *et al.*, 1999). A localização da região cerebral causadora da Síndrome de Gerstmann fornece uma evidência adicional para a base biológica da DD, uma vez que os sintomas clínicos entre ambos transtornos são idênticos.

A síndrome fetal alcoólica e os transtornos do espectro fetal alcoólico (FASD), compõem as síndromes do desenvolvimento, resultantes do uso do álcool durante a gravidez. A exposição do feto ao álcool durante o período pré-natal está significativamente relacionado ao atraso na aprendizagem da Matemática e a problemas comportamentais (COLES; KABLE; TADDEO, 2009). O baixo desempenho nos testes de QI e o *déficit* de atenção estão associados ao uso de duas ou mais doses de álcool ao dia durante a metade da gravidez (CARMICHEAL *et al.*, 1992, STREISSGUTH *et al.*, 1994). Estudos experimentais

com ratos verificaram que horas após a ingestão do álcool, durante a sinaptogênese, ocorreu uma grande perda de neurônios da parte posterior do cérebro e, tal fato, poderia coincidir com a exposição fetal ao álcool durante o terceiro trimestre da gravidez (IKONOMIDOU *etal.*, 2000).

1.10 Justificativa e relevância

Reconhecida internacionalmente através de símbolos e sinais, a linguagem Matemática transpõe as barreiras culturais e das civilizações sendo, portanto, um instrumento fundamental para a compreensão da ciência e da tecnologia na sociedade moderna.

Ignorar os conteúdos básicos da Matemática significa estar despreparado para a cidadania, pois as atividades simples como ler uma receita de bolo, abrir uma página determinada do livro ou embarcar no ônibus certo, ficam comprometidas.

As demandas do atual mercado de trabalho requerem profissionais, que tenham conhecimentos matemáticos e embasamento para ler diagramas, manuais, interpretar gráficos, dados estatísticos e fazer previsões de dados (NEA, 2008). A ausência deste conhecimento conduz ao subemprego e conseqüentemente aos menores salários (PARSONS; BYNNER, 1997).

A DAM é classificada como uma síndrome heterogênea por vários pesquisadores (KOSC, 1974; GEARY, 1993; WILSON; DEHAENE, 2007; RUBINSTEN; HENIK, 2009) e, compreender a heterogeneidade genética é relevante para estimar fatores de risco e os perfis encontrados podem ser úteis para auxiliar equipes interdisciplinares a traçar estratégias de reabilitação de crianças com distúrbios das habilidades matemáticas.

Este estudo é parte de um projeto de pesquisa pioneiro, pois é o primeiro realizado no Brasil visando identificar as bases genéticas da dificuldade de aprendizagem da Matemática. Conhecer os mecanismos de herança e a etiologia relacionados a DAM e a DD será importante para avaliar como os genes que estão segregando na família, bem como possibilitará a avaliação do risco de recorrência familiar e populacional. Assim será de grande importância para a saúde pública a implementação de políticas de prevenção e tratamento dos distúrbios de aprendizagem da Matemática.

A originalidade do atual trabalho de pesquisa tem potencial para produzir uma publicação internacional e além de possibilitar uma futura abordagem genômica das famílias identificadas com DAM, DAME e DD.

1.11 Objetivos

1.11.1 Geral

Investigar as bases genéticas da dificuldade de aprendizagem da Matemática.

1.11.2 Específicos

1. Averiguar a frequência da dificuldade de aprendizado da Matemática, suas comorbidades e fenótipos correlatos em uma amostra de familiares de probandos com DAM, DAME e controles com dificuldade de aprendizado da Matemática e escrita e controles normais;
2. Averiguar se DAM e DAME são entidades nosológicas distintas, através da comparação da frequência da dificuldade de aprendizado da Matemática e fenótipos associados entre probandos afetados por DAM vs. DAME e entre familiares de DAM vs. familiares de DAME;
3. Estimar o risco relativo (λ) para familiares de afetados pela dificuldade de aprendizado da Matemática com ou sem dificuldade de escrita (grupo DAM + DAME), conforme parentesco e grau de parentesco.

2 Materiais e métodos

2.1 Aspectos éticos

Este trabalho é parte do projeto de pesquisa intitulado: “Discalculia do Desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genéticos moleculares” (Anexo I) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-MG) através do parecer nº ETIC 42/08, juntamente com seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II). A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo COEP-UFMG.

2.2 Delineamento amostral

Este trabalho é parte de um estudo epidemiológico, delineado de forma a gerar uma amostra aleatória e representativa da população escolar de Belo Horizonte, de 7 a 12 anos. Esta coleta de dados foi parte do trabalho de doutorado da Psicóloga Fernanda de Oliveira Ferreira, defendido junto a Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da UFMG, sob orientação do Prof. Dr. Vitor Gerald Haase, Departamento de Psicologia, UFMG (FERREIRA, 2010).

O cálculo do tamanho amostral tomou como base o número de crianças necessárias para realizar um estudo epidemiológico de identificação da frequência populacional da DD na população de Belo Horizonte, MG. A fórmula utilizada para a realização do cálculo do tamanho amostral é adequada para população considerada infinita. Esse critério é adotado, quando a população que está sendo estudada é superior a 200.000 ou a amostra é inferior a 5% da população total (TRIOLA, 1999). O cálculo foi estimado para uma população de 348.477 crianças matriculadas no ensino fundamental em Belo Horizonte no ano de 2009 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, 2009).¹

Abaixo a descrição da fórmula utilizada:

$$n = \frac{Z^2 \alpha / 2 pq}{E^2} (1)$$

¹ Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=310620>>. Acesso em 12 jun. 2009.

Onde n corresponde ao número total de indivíduos da amostra, $Z_{\alpha/2}$ é o valor crítico, que corresponde ao grau de confiança, p é a proporção populacional de indivíduos que pertencem à categoria de interesse, q é a proporção populacional de indivíduos que não pertence à categoria de interesse ($1-p$), E é o erro máximo de estimativa, que identifica a diferença máxima entre a proporção amostral e a verdadeira proporção populacional (FERREIRA, 2009).

Foi utilizado um intervalo de 95% de confiança com erro de estimativa de 2% e uma frequência estimada de discalculia do desenvolvimento de 5%, onde obteve-se um tamanho amostral de 450 indivíduos. No entanto, como um dos objetivos do trabalho foi averiguar a contribuição das síndromes de Turner e da deleção de 22q11.2, o tamanho amostral passou a 2.500 indivíduos, que corresponde a frequência mais alta estimada para as duas síndromes (FERREIRA, 2009).

2.2.1 Amostra geral

A amostra geral foi composta por estudantes oriundos de 19 escolas públicas e 4 particulares de Belo Horizonte, localizados em 11 bairros e seis regionais diferentes. A partir dessa amostra e à medida que as crianças foram avaliadas através dos testes de QI e TDE essas foram distribuídas em DAM, DAME e controle (**FIG. 3**). Os testes cognitivos e neuropsicológicos foram aplicados pela equipe interdisciplinar, composta pelos estudantes da pós-graduação e da graduação em Psicologia do Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da FAFICH- UFMG.

2.2.2 Amostra DAM

As amostras do grupo DAM foram constituídas por escolares que obtiveram um percentil de aproveitamento superior a 5 nas Matrizes Progressivas Coloridas de Raven, que avalia inteligência, e inferior ao percentil 25 no subteste de aritmética, leitura e escrita do TDE. Para cada criança do grupo DAM, foi selecionada, uma outra, com desempenho acima do percentil 25 no subteste de aritmética, leitura e escrita do TDE para compor o grupo controle. A idade e a série escolar foram pareadas entre os grupos da pesquisa.

2.2.3 Amostra DAME

As amostras do grupo DAME foram constituídas por escolares que apresentaram um percentil de aproveitamento superior a 5 nas Matrizes Progressivas Coloridas de Raven e inferior a 25 no subteste de aritmética, leitura e escrita do TDE. Para cada criança do grupo DAME, uma outra, com desempenho acima do percentil 25 no subteste de aritmética, leitura e escrita do TDE, foi convidada para compor o grupo controle. A idade e a série escolar foram pareadas entre os dois grupos da pesquisa.

2.2.4 Amostra controle

O grupo controle foi composto por crianças que apresentaram um percentil de aproveitamento superior a 5 nas Matrizes Progressivas Coloridas de Raven e superior a 25 no subteste de aritmética, leitura e escrita do TDE. Essas crianças não apresentaram dificuldade de aprendizagem e preencheram os critérios padrões para um bom desempenho escolar, de acordo com a média esperada para a série escolar e idade nos subtestes de aritmética, leitura e escrita do TDE. Para cada criança que apresentava dificuldade de aprendizagem na Matemática foi selecionado uma criança controle, da mesma série, idade e preferencialmente da mesma sala de aula, sempre que possível.

2.2.5 Sujeitos excluídos da amostra

Foram excluídas da amostra crianças diagnosticadas com distúrbios neurológicos, doenças crônicas, retardo mental, QI menor que 85 ou doenças com manifestação de sintomas clínicos semelhantes à DAM ou DD. Dentre as crianças que não puderam dar continuidade à pesquisa havia: 3 crianças com retardo mental, 3 com QI menor que 85, 1 com anemia falciforme, e 1 com discalculia por abuso de drogas durante a gravidez. Além de 5 crianças adotivas, 2 crianças que mudaram de cidade e 3 crianças cujos pais não quiseram dar informações a respeito da criança. A **FIG. 3** ilustra as etapas e a estratégia da coleta amostral.

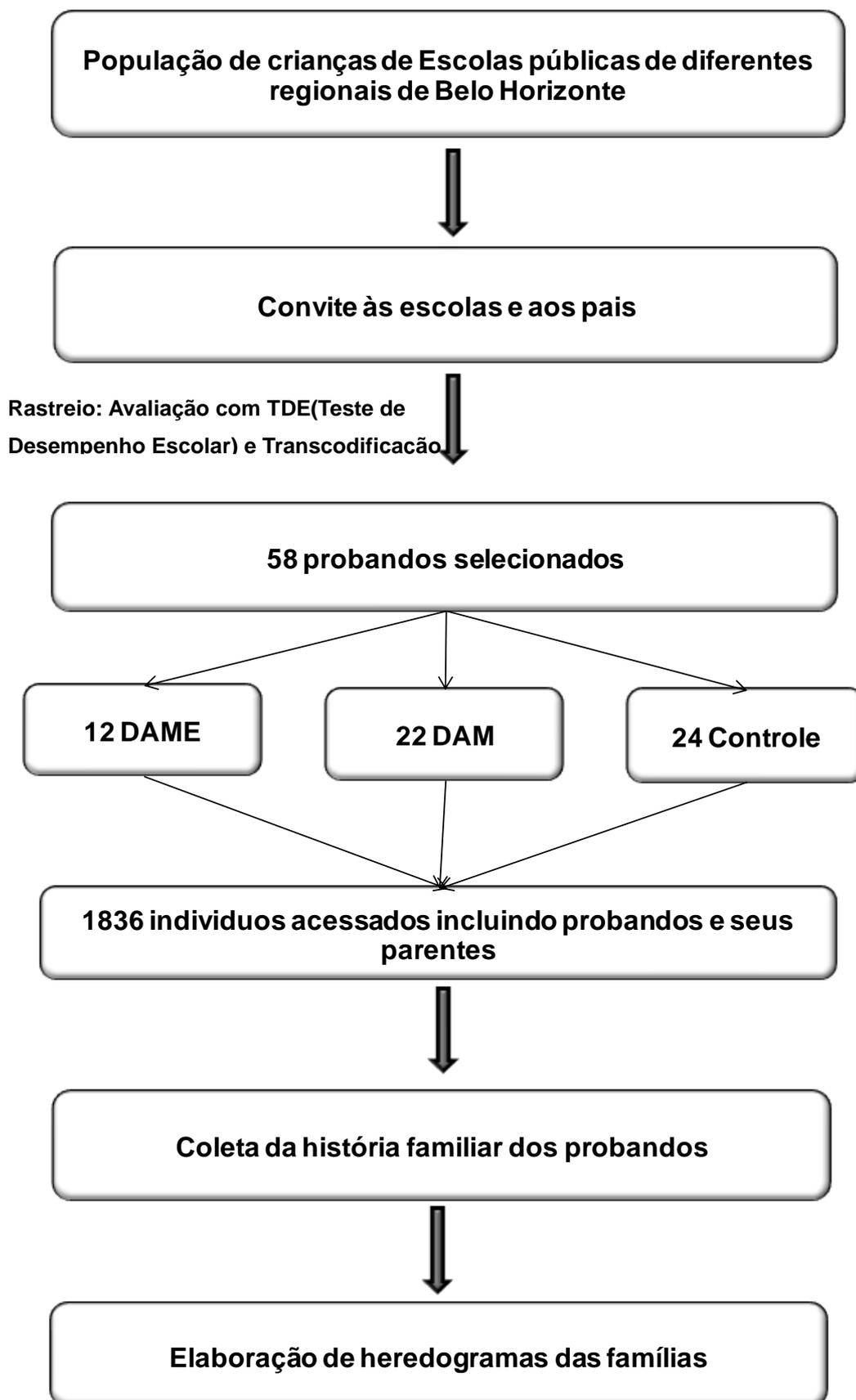


FIGURA 3 - Etapas e estratégias da coleta de dados

2.3 Triagem da população escolar

2.3.1 Triagem através do TDE

Na etapa de triagem as crianças foram avaliadas quanto ao desempenho escolar e aritmético através do teste de desempenho escolar (STEIN, 1994), que seguiu os dados de normatização do TDE de Porto Alegre. O TDE é um teste individual de aplicação coletiva e compara o desempenho médio dos estudantes por série e idade. O teste utilizado classificou as crianças em 4 categorias de acordo com o percentil de aproveitamento, que são: retardo mental (<5%), inferior (<25%), médio ($25% < x < 75%$) e superior (>75%) STEIN, 1994, p.19.

2.3.2 Testes neuro-psicológicos

As crianças que apresentaram desempenho inferior no TDE e foram classificadas como DAM ou DAME foram submetidas às testagens neuropsicológicas compostas pelos testes relacionados abaixo (Tab. 1). Estes testes visam avaliar inteligência, estado mental, memória, função executiva, memória de trabalho, orientação viso-espacial e gnosia digital. A avaliação neuropsicológica tem como objetivo identificar depressão infantil, fobias, transtornos obsessivos compulsivos (TOC), ansiedade matemática, autismo, transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH), retardo mental entre outros transtornos do desenvolvimento.

TABELA1 - Testes de avaliações cognitivas

Testes Cognitivos	Domínios Cognitivos
Matriz coloridas de Haven	Inteligência
MEEM (Mini Exame do Estado Mental)	Estado mental
Subteste do WISC-III	Memória
Teste de Trilhas	Função executiva
Figura de Rey	Orientação Viso-espacial e função executiva
Gnosia digital	Orientação e função somato-sensorial
Tarefa de fluência	Linguagem verbal
Nine-Hole-Peg-Teste	Coordenação motora fina

Fonte: HAASE *etal.*, 2008

2.3.3 Avaliação da Cognição Matemática

As habilidades aritméticas foram avaliadas por meio de tarefas computadorizadas, lápis e papel que incluem estimação de magnitudes, comparações simbólicas e não-simbólicas, leitura de números arábicos, ditado de numerais verbais, cálculos aritméticos simples (três operações) e resolução de problemas verbalmente formulados.

2.4 Escolha das escolas e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

As escolas públicas e privadas, distribuídas por seis regionais da cidade de Belo Horizonte foram contatadas e convidadas a fazerem parte do estudo. O projeto foi apresentado à direção escolar em sua íntegra, explicando a importância para a escola e a sociedade, bem como, os procedimentos metodológicos a serem empregados. Nessa mesma ocasião, também foi distribuída uma cartilha esclarecendo as principais características da discalculia do desenvolvimento. A implementação do projeto foi realizada após a aprovação da direção escolar. Os pais ou responsáveis por alunos na faixa etária entre 7 a 12 anos, que estavam cursando entre o 1º e 7º ano do ensino fundamental, foram convidados a participar do projeto através de uma carta-convite e duas vias do (TCLE) foram enviados para cada criança de uma determinada série envolvida na pesquisa. O TCLE explica todos os procedimentos que foram executados com as crianças durante a aplicação dos testes e os aspectos éticos e morais relacionados à pesquisa. Os pais que permitiram a participação de seus filhos na fase de triagem assinaram duas vias do TCLE, sendo que uma via foi devolvida aos pesquisadores e ficou arquivada na pasta de protocolo da criança e a outra via permaneceu com os pais ou responsáveis. As crianças com autorização dos pais para participar da pesquisa foram convocadas para a etapa de triagem.

2.5 Coleta da história familiar e a construção dos heredogramas

A história familiar foi coletada através de um questionário estruturado único para todos os membros da família e inclusive o probando (ANEXO III). Para cada indivíduo coletou-se a relação de parentesco com o probando, idade, sexo, estado de vida (vivo ou morto), escolaridade, condições gerais de saúde e foi perguntado na ocasião se entre os familiares havia casamentos consanguíneos.

Os heredogramas foram coletados até no mínimo três gerações e foram desenhados

utilizando-se o software HaploPainter V.1043 (THIELE; NÜRNBERG, 2005). Simbologias convencionais foram utilizadas para identificar cada indivíduo do heredograma. Quando necessário, indivíduos fictícios foram introduzidos nos heredogramas, a fim de estabelecer as relações familiares. Indivíduos cujos *status* fenotípicos eram desconhecidos e crianças menores de sete anos foram marcadas com uma interrogação. Os indivíduos de sexo desconhecido e abortos foram representados pela simbologia usual.

Para a avaliação do fenótipo dos familiares dos probandos, foi perguntado a respeito de cada indivíduo, especificamente:

- “Sabe fazer conta de mais?”
- “Sabe fazer conta de menos?”
- “Sabe fazer conta de vezes?”
- “Sabe fazer conta de dividir?”
- “Sabe receber e dar troco?”
- “Sabe ver horas?”
- “Sabe andar na rua sozinho?”
- “Sabe direita e esquerda?”
- “Sabe ler?”
- “Sabe escrever?”

Os mesmos dados foram coletados para parentes biológicos e contra-parentes. Os familiares foram classificados conforme a informação obtida em desconhecidos, afetados e não-afetados. Foram classificados como desconhecidos aqueles indivíduos sobre quem o informante respondia “não sei” às perguntas acima, aqueles com baixa escolaridade e crianças pré-escolares. Para familiares em idade escolar, adotaram-se os critérios dos Parâmetros Curriculares Nacional da Matemática (PCN)-(MEC, 1997). Esses parâmetros são referenciais elaborados pelo Governo Federal em 1997, para estruturação e reestruturação dos currículos escolares do Brasil, sendo obrigatório para rede pública e opcional para as redes privadas. Crianças no início do 4º ano já devem dominar as operações de adição e subtração. Para as operações de multiplicação e divisão espera-se competência no início do 6º ano. Assim, crianças que não sabiam adição e subtração e estavam cursando até o terceiro ano do Ensino Fundamental, e crianças que não sabiam a multiplicação e a divisão e estavam cursando até o quinto ano, foram classificadas do ponto de vista fenotípico como desconhecidas.

2.6 Triagem dos irmãos de probandos com DAM e DAME

Irmãos de probandos com DAM e DAME foram testados com uma bateria composta pelo TDE e uma bateria de testes neuropsicológicos (ver **TAB. 1**) e tiveram uma amostra de 10 ml de sangue ou 5 ml de saliva coletada. Os procedimentos foram realizados após a assinatura do TCLE de recorrência familiar (ANEXO II). As amostras de material biológico foram estocadas para estudos posteriores.

2.7 Análise de genealogias

Foram coletadas as histórias familiares dos probandos e controles. A análise de genealogias foi feita buscando-se averiguar possíveis padrões de segregação mendeliana.

2.8 Análises estatísticas

As análises foram executadas com programa estatístico SPSS versão 17 (*Statistical Package of Social Science- SPSS Inc* (BISQUERRA; SARRIERA; MARTÍNEZ, 2004).

Na comparação da distribuição de frequência de variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste do χ^2 (chi-quadrado) de Pearson (BISQUERRA; SARRIERA; MARTÍNEZ, 2004). O número de graus de liberdade (gl) foi estimado pela fórmula:

$$gl = (\text{número de linhas} - 1) \times (\text{número de colunas} - 1) \quad (2)$$

O intervalo de confiança (IC) foi de 95% e o valor de α (alfa) = 0,05. O teste exato de Fisher foi utilizado quando mais de 20% da frequência esperada para cada casela apresentou valores menores que cinco ou quando a frequência mínima esperada foi menor que um (PAGANO; GAUVEREAU, 2004).

Variáveis de distribuição contínua foram submetidas inicialmente a um teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) (BISQUERRA; SARRIERA; MARTÍNEZ, 2004). Havendo desvio da normalidade, as medianas foram comparadas pelo teste *Kruskal-Wallis* (BISQUERRA; SARRIERA; MARTÍNEZ, 2004).

2.8.1 Risco relativo de λ_r (lambda)

A agregação familiar para a DAM foi estimada através do risco relativo (λ_r) calculado pela razão entre a frequência dos parentes afetados para um determinado tipo ou grau de parentesco no grupo DAM+DAME dividida pela frequência dos parentes afetados (para o mesmo tipo ou grau de parentesco) no grupo controle. No presente estudo, o λ_r foi empregado para quantificar o grau de risco para parentes através do fornecimento da magnitude de efeito (BURTON; TOBIN; HOPPER, 2005) e foi calculado pela fórmula descrita abaixo:

$$\lambda_r = \frac{\text{frequência de afetados entre os parentes * no grupo DAM+DAME}}{\text{frequência de afetados entre os parentes * do grupo controle}} \quad (3)$$

OBS: *= para um determinado tipo ou grau de parentesco.

3 Resultados

3.1 Análises descritivas

3.1.1 Caracterização geral da amostra

Foram coletados dados de história familiar de 22 (38 %) probandos com DAM, 12 (21%) com DAME e 24 (41 %) controles, totalizando 58 famílias (ver Fig. 4).

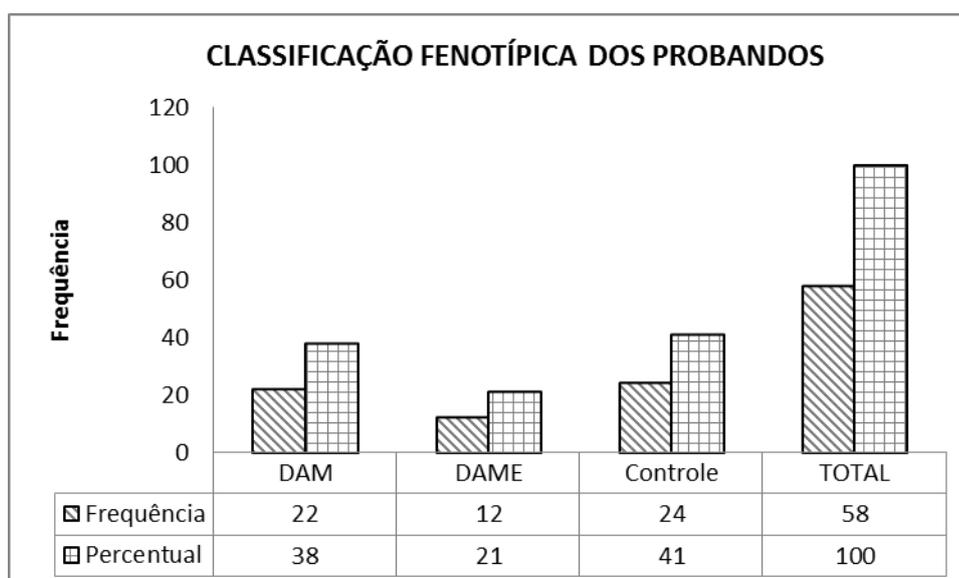


FIGURA4.- Classificação fenotípica dos probandos em DAM, DAME e controle.
Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática. DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

A seguir serão apresentados os resultados relativos às comparações entre os grupos de probandos DAM, DAME e controle. Foram excluídos dos cálculos os valores faltantes, que corresponderam às respostas “não sei”.

Inicialmente, comparou-se a classificação fenotípica (DAM, DAME e CONTROLE) obtida após a testagem neuropsicológica de acordo com o “Questionário estruturado para coleta de dados de história familiar”. Houve concordância em todos os 58 probandos testados.

A distribuição sexual entre os probandos é mostrada na **TABELA2**. Entre os 22 probandos com DAM havia 13 meninos e nove meninas, já no grupo DAME existiam

dezmeninos e duas meninas. Dez meninos e 14 meninas compuseram o grupo controle. Quando comparada à proporção sexual nos grupos DAM, DAME e controle não houve diferença significativa entre eles ($X^2=5,733$; $p=0,057$).

TABELA2 - Distribuição dos probandos conforme fenótipo e gênero

Probandos	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
DAM	13	9	22
DAME	10	2	12
Controle	10	14	24
Total	33	25	58

Nota: $X^2=5,733$; $p=0,057$. DAM:Dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME:Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **TAB. 3**, é mostrada a distribuição dos probandos conforme faixa etária. Após a rejeição da hipótese de normalidade, pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*, a comparação das medianas das idades, realizada com o teste de *Kruskal-Wallis*, não evidenciou diferenças significativas ($H= 2,635$; $p=0,268$).

TABELA3 - Distribuição das idades dos probandos nos grupos DAM, DAME e controle

Probandos	Idade (anos)								Total	Idade	
	8	9	10	11	12	13	14	15		Média	Desvio padrão
DAM (n)	0	3	3	4	7	2	0	3	22	11,64	1,81
DAME (n)	2	2	1	3	1	1	2	0	12	10,83	2,13
Controle (n)	4	6	3	1	4	3	3	0	24	10,67	2,12
Total	6	11	7	8	12	6	5	3	58	11,07	2,03

Nota: $H(2)=2,633$; $p=0,268$. DAM:Dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME:Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

A distribuição da escolaridade dos probandos DAM, DAME e controle é mostrada abaixo (**TAB. 4**). Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste *Kolmogorov-Smirnov*. Após rejeição da hipótese de normalidade, foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis* para comparar se existe diferença entre as medianas das escolaridades dos probandos. Os resultados obtidos sugerem que não houve diferenças estatísticas entre as distribuições das escolaridades entre os grupos de probandos DAM, DAME e controle

($H=2,417$; $p=0,299$).

TABELA 4 - Distribuição da escolaridade dos probandos DAM, DAME e controle

Probandos	Escolaridade (anos)								Total
	2	3	4	5	6	7	8	9	
DAM (n)	0	0	3	7	5	6	1	0	22
DAME (n)	1	1	3	3	2	2	0	0	12
Controle (n)	0	5	4	3	3	3	2	4	24
Total	1	6	10	13	10	11	3	4	58

Nota: ($H=2,417$; $p=0,299$). DAM: Dificuldade de aprendizagem da Matemática. DAME: Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

A distribuição dos probandos por sexo, fenótipo e conforme se são casos isolados ou familiares são mostrados na **TAB. 5**. Entre os casos isolados ou familiares, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos DAM, DAME e controle para os casos isolados ($F=4,708$; $p=0,065$) e familiares ($F=2,157$; $p=0,374$).

TABELA 5 - Distribuição dos probandos por sexo, fenótipo e em casos familiares e isolados

Isolado ou familiar			Classificação dos probandos			Total
			DAM	DAME	Controle	
Isolado	Sexo	Masculino	2	3	5	10
		Feminino	0	0	8	8
		Total	2	3	13	18
Familiar	Sexo	Masculino	11	7	5	23
		Feminino	9	2	6	17
		Total	20	9	11	40

Nota: F: estatística de teste exato de Fisher. Casos isolados ($F=4,708$; $p=0,065$) e casos familiares ($F=2,157$; $p=0,374$). Casos isolados (aquele em que há apenas um indivíduo afetado na família) e casos familiares (aquele em que há mais de um indivíduo afetado na família). DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática, DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Como mostrado na **TAB.6** abaixo,houve diferenças estatisticamente significantes nos diversos aspectos averiguados pelo questionário estruturado da história familiar, quando aplicado aos probandos DAM, DAME e controles.Foram encontradas diferenças significativas, na comparação pelo teste exato de Fisher,para“sabe mais”(F=26,085, $p=0,000$), “sabe menos”(F =31,272, $p=0,000$); “sabe vezes”(F=29,835, $p= 0,000$); “sabe dividir”(F=29,835; $p=0,000$);“sabe andar na rua sozinho”(F=9,019; $p= 0,003$), “sabe ler”(F=5,688; $p=0,022$),“sabe escrever”(F=5,688; $p=0,022$),“sabe dar e receber troco”(F=16,742; $p=0,000$);“sabe direita e esquerda”(F=9,019; $p=0,003$) e “sabe ver horas”(F=12,398; $p=0,000$).Entre os probandos DAM, DAME e controle, houvemaiofrequênciade indivíduos com dificuldades em fazer cálculos de adição, subtração, multiplicação e divisão no grupo DAM seguido do grupo DAME.No grupo dos controles, foi possível verificar a dificuldade de aprendizagem na multiplicação em dois indivíduos e a dificuldade em desenvolver a divisão em três indivíduos.

TABELA 6 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos probandos DAM, DAME e controle

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos			F	P
		Sim	Não	Total		
Sabe mais	DAM	7	11	18	26,085	0,000
	DAME	2	5	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	33	16	49		
Sabe menos	DAM	6	12	18	31,272	0,000
	DAME	1	6	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	31	18	49		
Sabe vezes	DAM	3	15	18	29,835	0,000
	DAME	1	6	7		
	Controle	22	2	24		
	Total	26	23	49		
Sabe dividir	DAM	3	15	18	29,895	0,000
	DAME	0	7	7		
	Controle	21	3	24		
	Total	24	25	49		
Sabe andar sozinho na rua	DAM	17	1	18	9,019	0,003
	DAME	4	3	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	45	4	49		
Sabe ler	DAM	17	1	18	5,688	0,022
	DAME	5	2	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	46	3	49		
Sabe escrever	DAM	17	1	18	5,688	0,022
	DAME	5	2	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	46	3	49		
Sabe dar e receber troco	DAM	14	4	18	16,742	0,000
	DAME	2	5	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	40	9	49		
Sabe direita e esquerda	DAM	17	1	18	9,019	0,003
	DAME	4	3	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	45	4	49		
Sabe ver horas	DAM	16	2	18	12,398	0,000
	DAME	3	4	7		
	Controle	24	0	24		
	Total	43	6	49		

Nota: F: estatística de teste exato de Fisher. DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática, DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **TAB. 7**, são apresentados os resultados relativos às análises descritivas da renda familiar dos pais dos probandos DAM, DAME e controle. Diferenças significativas na renda familiar foram detectadas com teste de *Kruskal Wallis* ($p=0,022$).

TABELA 7 - Análises descritivas da renda familiar dos probandos DAM, DAME e controle

Probandos	N	Média	Desvio		Mínimo	Máximo	Percentil		
			padrão	Mediana			25	50	75
Total	22	2,86	0,941	3,00	1	4	2,00	3,00	4,00
DAM	7	2,57	0,535	3,00	2	3	2,00	3,00	3,00
DAME	6	2,33	0,816	2,50	1	3	1,75	2,50	3,00
Controle	9	3,44	1,014	4,00	1	4	3,00	4,00	4,00

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática. DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **FIG. 5**, apresentada abaixo, é mostrado o *Boxplot* das medianas das rendas dos pais dos probandos. As rendas dos pais dos probandos dos grupos DAM e DAME foram significativamente menores que as dos pais dos probandos do grupo controle. No grupo controle, verifica-se uma discrepância na renda salarial com variação entre um e quatro salários.

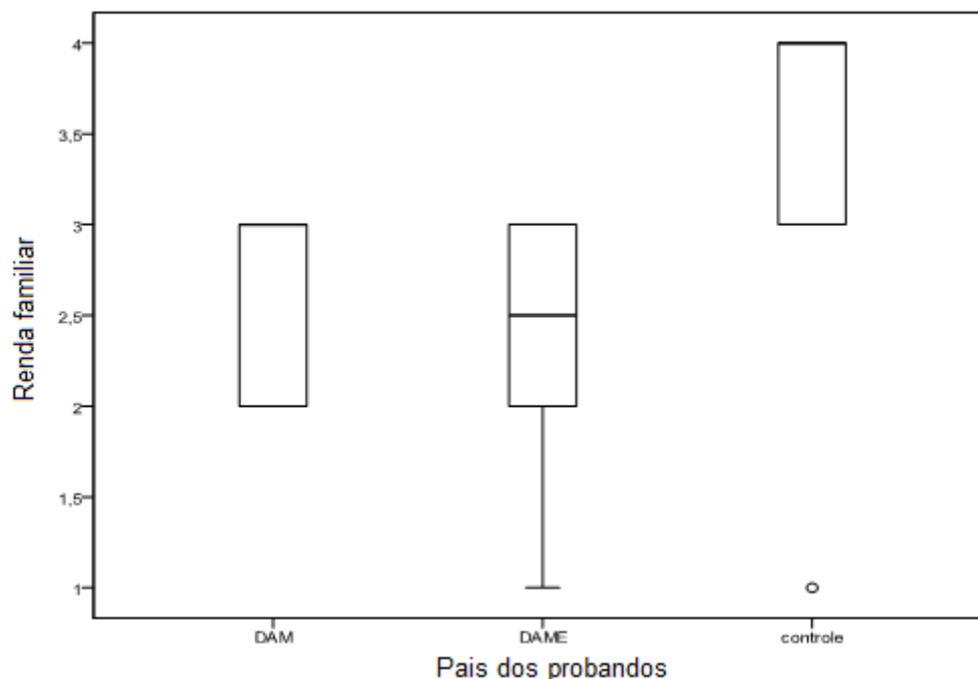


FIGURA 5 -Boxplot da renda familiar dos probandos dos grupos DAM, DAME e controle

Na **TAB.8**, são apresentadas as análises descritivas das escolaridades dos pais dos probandos, tempo mínimo de escolaridade corresponde a zero e o máximo de 20 anos.

TABELA 8 - Análises descritivas das escolaridades dos pais dos probandos DAM, DAME e controle

Probandos	N	Média	Desvio		Mínimo	Máximo	Percentil		
			padrão	Mediana			25	50	75
DAM	41	7,41	3,18	8,00	0	12	5,00	8,00	9,50
DAME	22	8,73	2,87	9,00	4	16	6,00	9,00	10,50
Controle	44	11,18	4,29	12,00	0	20	9,00	12,00	12,75

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática. DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

O grupo controle apresentou maior tempo de escolaridade, seguido do grupo DAME e DAM (**FIG. 6**).

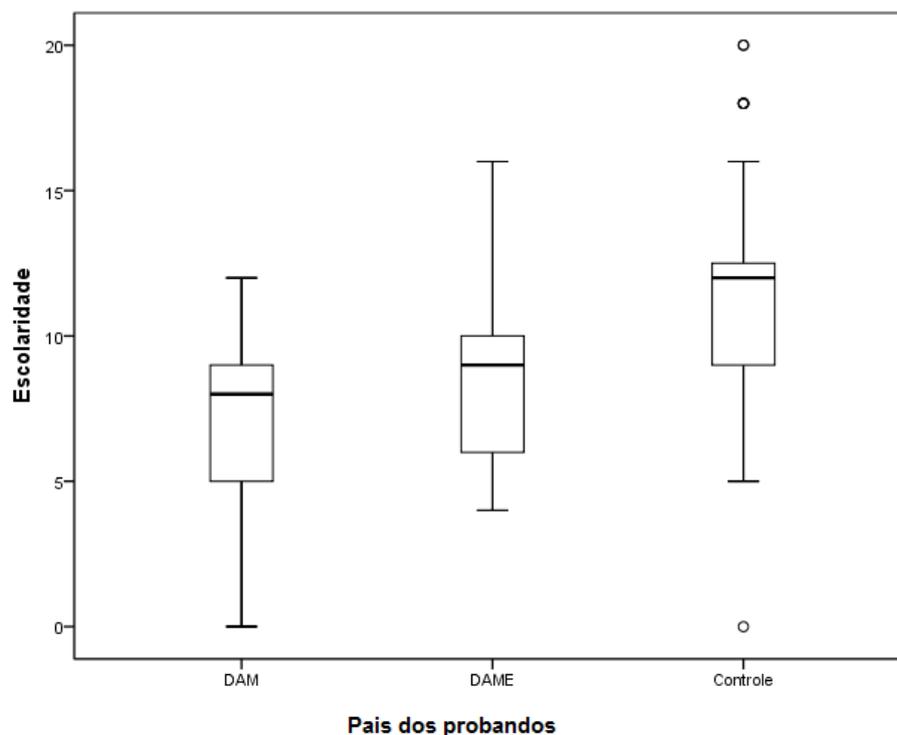


FIGURA 6 - *Boxplot* das medianas das escolaridades dos pais dos probandos

3.1.2 Comparação entre os grupos DAM e DAME

A distribuição dos probandos DAM e DAME conforme o gênero é apresentada na (TAB. 9.). Quando foi comparada a proporção sexual nos grupos DAM e DAME, não houve diferença significativa entre os grupos ($\chi^2=2,085$; $p=0,252$).

TABELA 9 - Distribuição dos probandos DAM e DAME conforme o gênero

Probandos	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
DAM	13	9	22
DAME	10	2	12
Total	23	11	34

Nota: $\chi^2=2,085$; $p=0,252$. DAM: Dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **TAB.10**, mostrada abaixo, são apresentados os resultados relativos ao desempenho dos probandos DAM e DAME, no mesmo questionário estruturado aplicado aos familiares. Quando comparados pelo teste exato de Fisher, a única diferença estatisticamente significativa foi para “saber ver as horas” ($p=0,032$).

TABELA 10 - Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar, aplicado aos probandos DAM e DAME

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos			<i>p</i>
		Sim	Não	Total	
Sabe mais	DAM	7	11	18	1
	DAME	2	5	7	
	Total	9	16	25	
Sabe menos	DAM	6	12	18	0,626
	DAME	1	6	7	
	Total	7	18	25	
Sabe vezes	DAM	3	15	18	1
	DAME	1	6	7	
	Total	4	21	25	
Sabe dividir	DAM	3	15	18	0,534
	DAME	0	7	7	
	Total	3	22	25	
Sabe andar sozinho na rua	DAM	17	1	18	0,053
	DAME	4	3	7	
	Total	21	4	25	
Sabe ler	DAM	17	1	18	0,18
	DAME	5	2	7	
	Total	22	3	25	
Sabe escrever	DAM	17	1	18	0,18
	DAME	5	2	7	
	Total	22	3	25	
Sabe dar e receber troco	DAM	14	4	18	0,054
	DAME	2	5	7	
	Total	16	9	25	
Sabe direita e esquerda	DAM	17	1	18	0,053
	DAME	4	3	7	
	Total	21	4	25	
Sabe ver horas	DAM	16	2	18	0,032
	DAME	3	4	7	
	Total	19	6	25	

Nota: *p*: valor do teste exato de Fisher. DAM: Dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

3.1.3 Comparação entre os grupos de probandos DAM e Controle

Na **TAB. 11**, mostrada abaixo, são apresentados os resultados relativos à comparação da distribuição dos probandos DAM e controle conforme o sexo. Não houve diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=3,876; p=0,065$) entre os grupos.

TABELA 11 - Distribuição dos probandos conforme gênero

Probandos	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
DAM	13	5	18
Controle	10	14	24
Total	23	19	42

Nota: $\chi^2 = 3,876; p=0,065$. DAM: Dificuldade de aprendizagem da Matemática

Na **TAB.12**, são apresentados os resultados relativos à comparação do desempenho dos probandos DAM vs. controle no questionário estruturado de coleta de dados da história familiar, aplicado aos familiares. Quando comparados pelo teste exato de Fisher, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para as variáveis “sabe mais” ($p=0,001$), “sabe menos” ($p=0,001$), “sabe vezes” ($p=0,001$), “sabe dividir” ($p=0,001$) e “sabe dar e receber troco” ($p=0,027$).

TABELA 12 -Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar, aplicado aos probandos DAM e controle

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos		Total	X ²	P
		Sim	Não			
Sabe mais	DAM	7	11	18	#	0,000
	Controle	24	0	24		
	Total	31	11	42		
Sabe menos	DAM	6	12	18	22,400	0,000
	Controle	24	0	24		
	Total	30	12	42		
Sabe vezes	DAM	3	15	18	24,014	0,000
	Controle	22	2	24		
	Total	25	17	42		
Sabe dividir	DAM	3	15	18	21,073	0,000
	Controle	21	3	24		
	Total	24	18	42		
Sabe andar sozinho na rua	DAM	17	1	18	#	0,429
	Controle	24	0	24		
	Total	41	1	42		
Sabe ler	DAM	17	1	18	#	0,429
	Controle	24	0	24		
	Total	41	1	42		
Sabe escrever	DAM	17	1	18	#	0,429
	Controle	24	0	24		
	Total	41	1	42		
Sabe troco	DAM	14	4	18	#	0,027
	Controle	24	0	24		
	Total	38	4	42		
Sabe horas	DAM	16	2	18	#	0,178
	Controle	24	0	24		
	Total	40	2	42		

Nota: F: Teste exato de Fisher. #: Corresponde à estatística de teste o programa não forneceu o valor do p . DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática, DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

3.1.4 Comparação entre os grupos de probandos DAME e controle

Como apresentado na **TAB. 13**, a distribuição sexual entre os probandos DAME e controle apresentou diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=5,625; p=0,032$).

TABELA 13 - Distribuição sexual dos probandos DAME e controle

Probandos	Sexo		Total
	DAME	Controle	
Masculino	10	10	20
Feminino	2	14	16
Total	12	24	36

Nota: $\chi^2=5,625; p=0,032$. DAME: Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **TAB.14**, são apresentados os resultados relativos à comparação do desempenho dos probandos DAME vs. controle no “Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar”, aplicado aos probandos. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos DAME e controle, para “sabe mais” ($p=0,000$), “sabe menos” ($p=0,000$), “sabe vezes” ($p=0,000$), “sabe dividir” ($p=0,000$), “sabe ler” ($p=0,045$), “sabe escrever” ($p=0,045$), “sabe ver horas” ($p=0,001$), “sabe direita e esquerda” ($p=0,008$) e “sabe andar na rua sozinho” ($p=0,008$).

TABELA 14-Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar aplicado aos probandos DAM e controle

Variável	GRUPO	Distribuição dos fenótipos		Total	P
		Sim	Não		
Sabe mais	DAME	2	5	7	0,000
	Controle	24	0	24	
	Total	26	5	31	
Sabe menos	DAME	1	6	7	0,000
	Controle	24	0	24	
	Total	25	6	31	
Sabe vezes	DAME	1	6	7	0,000
	Controle	22	2	24	
	Total	23	8	31	
Sabe dividir	DAME	0	7	7	0,000
	Controle	21	3	24	
	Total	21	10	31	
Sabe andar na rua sozinho	DAME	4	3	7	0,008
	Controle	24	0	24	
	Total	28	3	31	
Sabe ler	DAME	5	2	7	0,045
	Controle	24	0	24	
	Total	29	2	31	
Sabe escrever	DAME	5	2	7	0,045
	Controle	24	0	24	
	Total	29	2	31	
Sabe dar e receber troco	DAME	2	5	7	0,000
	Controle	24	0	24	
	Total	26	5	31	
Sabe direita e esquerda	DAME	4	3	7	0,008
	Controle	24	0	24	
	Total	28	3	31	
Sabe horas	DAME	3	4	7	0,001
	Controle	24	0	24	
	Total	27	4	31	

Nota: p: Teste exato de Fisher. DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

3.1.5 Caracterização da amostra dos parentes dos probandos DAM, DAME e Controle

Foram obtidos dados sobre 1778 familiares de probandos. Excluindo-se parentescos menores do que o de terceiro grau (primos em segundo e terceiro grau), contra-parentes (madrasta, padrasto, cunhado, marido da tia etc.), obteve-se a amostra de parentes biológicos, constituída de 984 indivíduos, conforme mostrado na **TAB. 16**. Os resultados incluindo todos os graus de parentesco averiguados são fornecidos no ANEXO 6 (Quadro 1).

Na **TAB.15** abaixo apresentada, é mostrada a distribuição dos parentes DAM, DAME e controle, afetados e não-afetados. As evidências sugerem não haver diferenças estatisticamente significantes entre os parentes afetados e não-afetados DAM ($\chi^2=1,251;p=0,279$), DAME ($\chi^2=3,561;p=0,068$) e controle ($\chi^2=1,039;p=0,395$).

TABELA 15 - Proporção sexual entre parentes afetados e não afetados dos probandos

Familiar	Fenótipo	Sexo		Total	χ^2	P
		Masculino	Feminino			
DAM	Afetado	26	23	49	1,251	0,279
	Não-afetado	119	149	268		
	Total	145	172	317		
DAME	Afetado	12	4	16	3,561	0,068
	Não-afetado	63	63	126		
	Total	75	67	142		
Controle	Afetado	9	14	23	1,039	0,395
	Não-afetado	251	251	502		
	Total	260	265	525		

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Na **TAB. 16**, são mostrados os resultados relativos à frequência de casos isolados e familiares nas famílias dos probandos DAM, DAME e controle. Entre as 22 famílias DAM, 20 eram de casos familiares e 2 de casos isolados. Entre os familiares DAME houve uma proporção menor de casos familiares, ou seja, 9 entre o total de 12 famílias. No entanto, entre os indivíduos do grupo controle foram verificados 11 casos familiares e 13 casos isolados.

TABELA 16 - Distribuição da recorrência familiar conforme o fenótipo do probando

Classificação fenotípica do probando	Caso		Total
	Isolado	Familiar	
DAM	2	20	22
DAME	3	9	12
Controle	13	11	24
Total	16	42	58

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Foram considerados casos isolados, aquelas famílias em que havia apenas o probando afetado, no caso de famílias com DAM ou DAME. No caso das famílias CONTROLE, foram incluídos na coluna "isolados" aquelas famílias nas quais não havia afetados e como familiares, aquelas em que havia afetados.

Na **TAB. 17**, são apresentados os resultados relativos à frequência de afetados entre os familiares, conforme o parentesco e o fenótipo do probando (DAM, DAME e controle). Foram estatisticamente significantes as diferenças entre a frequência de afetados e não-afetados entre os grupos DAM, DAME e controle, para os parentescos: mães ($F=7,106$; $p=0,022$), tios ($F=15,633$; $p=0,000$) e primos ($F=14,109$; $p=0,001$).

TABELA 17 - Composição da amostra conforme parentesco, se familiar de DAM, DAME ou controle e fenótipo

Parentesco	Grupo	Fenótipo		Total	F	P
		Afetado	Não-afetado			
Mãe	DAM	9	11	20	7,106	0,022
	DAME	1	10	11		
	Controle	3	21	24		
	Total	13	42	55		
Pai	DAM	3	17	20	0,872	0,671
	DAME	2	9	11		
	Controle	2	20	22		
	Total	7	46	53		
Avô	DAM		20	20	Const.	
	DAME		11	11		
	Controle		26	26		
	Total		57	57		
Tios	DAM	12	100	112	15,633	0,000
	DAME	6	43	49		
	Controle	2	162	164		
	Total	20	305	325		
Primos	DAM	18	83	101	14,109	0,001
	DAME	3	33	36		
	Controle	11	224	235		
	Total	32	340	372		
Irmãos	DAM	4	9	13	2,199	0,395
	DAME	3	3	6		
	Controle	2	10	12		
	Total	9	22	31		
Avós	DAM	1	23	24	0,569	1
	DAME	1	14	15		
	Controle	2	24	26		
	Total	4	61	65		
Meio irmãos	DAM	2	5	7	1,331	0,74
	DAME	0	3	3		
	Controle	1	8	9		
	Total	3	16	19		

Nota: p : Teste exato de Fisher. DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Const = constante e significa que não houve variação.

A classificação dos familiares dos probandos DAM, DAME e controle em afetados e não-afetados, conforme o grau de parentesco é apresentada na **TAB.18**. Houve significância estatística para as diferenças de frequência de parentes de segundo grau ($\chi^2=10,981$; $p=0,003$) e para os parentes de terceiro grau ($\chi^2=14,718$; $p=0,000$), mas não para parentes de primeiro grau ($\chi^2=5,514$; $p=0,058$), sendo necessário aumentar o número de indivíduos da amostra de parentes, uma vez, que o valor de p ficou no bordo.

TABELA 18 - Classificação dos familiares dos probandos DAM, DAME e controle em afetados e não-afetados entre os parentes de primeiro, segundo e terceiro grau

Parentesco	Grupo	Classificação do parentesco		Total	χ^2	P
		Afetado	Não-afetado			
Primeiro grau	DAM	16	37	53	5,514	0,058
	DAME	6	22	28		
	Controle	7	51	58		
	Total	29	110	139		
Segundo grau	DAM	15	148	163	10,981	0,003
	DAME	7	71	78		
	Controle	5	220	225		
	Total	27	439	466		
Terceiro grau	DAM	18	83	101	14,718	0,000
	DAME	3	33	36		
	Controle	11	231	242		
	Total	32	347	379		

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

A distribuição entre os familiares dos probandos DAM, DAME e controle, afetados e não-afetados é apresentada na **TAB.19**. As diferenças de distribuição foram estatisticamente significantes, entre os parentes afetados e não-afetados ($\chi^2=31,109$; $p=0,000$).

TABELA 19 - Distribuição dos familiares dos probandos DAM, DAME e controle em afetados e não-afetados

Familiares de:	FENÓTIPO		Total	χ^2	P
	Afetado	Não-afetado			
DAM	49	267	316	31,109	0,000
DAME	16	124	140		
CONTROLE	23	502	525		
Total	88	893	981		

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Como mostrado na **TAB.20** abaixo, houve diferenças estatisticamente significantes nos diversos aspectos analisados pelo questionário estruturado da história familiar, quando aplicado aos familiares dos probandos DAM, DAME e controles. Foram encontradas diferenças significativas, na comparação pelo teste exato de Fisher, para “sabe mais” ($F=25,753; gl=1; p=0,000$), “sabe menos” ($F=25,875, p=0,000$); “sabe vezes” ($F=30,922, p=0,000$); “sabe dividir” ($F=33,964; p=0,000$); “sabe andar na rua sozinho” ($F=6,851; p=0,015$) “sabe ler” ($F=15,445; p=0,000$), “sabe escrever” ($F=13,891; p=0,001$), “sabe dar e receber troco” ($F=13,073; p=0,001$); e “sabe ver horas” ($F=8,476; p=0,05$). No entanto, não houve variação para “sabe direita e esquerda”, todos sabiam.

TABELA 20 - Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar aplicado aos parentes dos probandos DAM, DAME e controle

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos		Total	X ²	P
		Sim	Não			
Sabe mais	DAM	275	41	316	25,753	0,000
	DAME	506	12	140		
	Controle	128	19	525		
	Total	909	72	981		
Sabe menos	DAM	275	41	316	25,875	0,000
	DAME	127	13	140		
	Controle	506	19	525		
	Total	908	73	981		
Sabe vezes	DAM	256	51	307	30,922	0,000
	DAME	110	17	127		
	Controle	490	26	516		
	Total	856	94	950		
Sabe dividir	DAM	254	53	307	33,964	0,000
	DAME	108	18	126		
	Controle	490	26	516		
	Total	852	97	949		
Sabe andar na rua sozinho	DAM	305	3	308	6,851	0,015
	DAME	165	2	137		
	Controle	516	0	516		
	Total	956	5	961		
Sabe ler	DAM	302	13	315	15,445	0,000
	DAME	135	3	138		
	Controle	521	2	523		
	Total	958	18	976		
Sabe escrever	DAM	303	12	315	13,891	0,001
	DAME	136	3	139		
	Controle	521	2	523		
	Total	960	17	977		
Sabe dar e receber troco	DAM	306	5	311	13,073	0,001
	DAME	131	4	135		
	Controle	516	0	516		
	Total	953	9	962		
Sabe direita e esquerda	DAM	308	0	308	const	
	DAME	132	0	132		
	Controle	519	0	519		
	Total	959	0	959		
Sabe ver horas	DAM	305	2	307	8,476	0,005
	DAME	135	3	138		
	Controle	518	0	518		
	Total	358	5	963		

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Const = constante e significa que não houve variação.

3.1.6 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAM vs. DAME

Na **TAB. 21**, são apresentados os dados relativos à proporção sexual entre os familiares dos probandos DAM e DAME. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção sexual entre os familiares DAM e DAME ($X^2=2,295; p=0,079$).

TABELA 21 - Proporção sexual entre os familiares de DAM e DAME

Fenótipo	Sexo		Total	X ²	P
	Masculino	Feminino			
DAM	145	171	316	2,295	0,079
DAME	75	65	140		
Total	220	236	456		

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Os resultados referentes ao desempenho averiguado pelo “Questionário estruturado para coleta de dados da história familiar”, quando aplicado aos parentes dos probandos DAM e DAME seguem descritos na **TAB.22**. Na comparação pelo teste exato de Fisher, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos DAM e DAME em todos os aspectos avaliados para “sabe mais” ($X^2=1,831; p=0,206$), “sabe menos” ($X^2=1,265, p=0,277$); “sabe vezes” ($X^2=0,708, p=0,469$); “sabe dividir” ($X^2=0,578; p=0,479$); “sabe andar na rua sozinho” ($X^2=0,201, p=1$) “sabe ler” ($p=0,411$), “sabe escrever” ($p=0,569$), “sabe dar e receber troco” ($p=0,463$); e “sabe ver horas” ($p=0,176$). No caso, da variável “sabe direita e esquerda” não houve variação.

TABELA 22 - Desempenho averiguado pelo questionário estruturado para coleta de dados da história familiar dos parentes dos probandos DAM vs. DAME

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos		Total	X ²	P
		Sim	Não			
Sabe mais	DAM	275	41	316	1,831	0,206
	DAME	128	12	140		
	Total	403	53	456		
Sabe menos	DAM	275	41	316	1,265	0,277
	DAME	127	13	140		
	Total	402	54	456		
Sabe vezes	DAM	256	51	307	0,708	0,469
	DAME	110	17	127		
	Total	366	68	434		
Sabe dividir	DAM	254	53	307	0,578	0,479
	DAME	108	18	126		
	Total	362	71	433		
Sabe andar sozinho na rua	DAM	305	3	308	0,201	1
	DAME	135	2	137		
	Total	440	5	445		
Sabe ler	DAM	302	13	315		0,411
	DAME	135	3	139		
	Total	437	16	453		
Sabe escrever	DAM	303	12	315		0,569
	DAME	136	3	139		
	Total	439	15	454		
Sabe dar e receber troco	DAM	306	5	311		0,463
	DAME	131	4	135		
	Total	437	9	446		
Sabe direita e esquerda	DAM	308		308		const
	DAME	142		142		
	Total	440		440		
Sabe ver horas	DAM	305	2	307		0,176
	DAME	135	3	138		
	Total	440	5	445		

Nota: F: Teste exato de Fisher. DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática; DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Const = constante e significa que não houve variação.

3.1.7 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAME vs. Controle

As amostras dos parentes dos grupos DAME e controle foram constituídas por 665 indivíduos. Dos 140 familiares de probandos com DAME, 75 eram do sexo masculino e 65 do sexo feminino. Entre os 525 parentes de probandos do grupo controle, 260 eram homens e 265, mulheres. Quando foi comparada a proporção de parentes do sexo feminino e masculino entre os familiares de DAM e de controles, não houve diferença significativa ($X^2=0,724; p=0,447$).

TABELA 23 - Distribuição dos parentes dos probandos DAME e controle por sexo

Familiares do probando	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
DAME	75	65	140
Controle	260	265	525
Total	335	330	665

Nota: ($X^2=0,724; p=0,447$). DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

Os dados apresentados na **TAB.24** são referentes aos resultados da aplicação do questionário estruturado para coleta de dados da história familiar, aplicado aos parentes dos probandos DAME e controle. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para “sabe mais” ($X^2=6,099; p=0,022$), “sabe menos” ($X^2=7,748; p=0,008$) e “sabe vezes” ($X^2=11,379; p=0,002$), “sabe dividir” ($X^2=13,564; p=0,002$), sabe andar sozinho na rua” ($p=0,044$), sabe dar e receber troco” ($p=0,002$), sabe ver horas” ($p=0,009$). Diferenças significativas não foram encontradas, entre os grupos DAME e controle, para “sabe ler” e “sabe escrever”. Não houve variação para a variável “sabe direita e esquerda”.

TABELA 24 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos familiares dos probandos DAME e controle

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos		TOTAL	X ²	p
		Sim	Não			
Sabe mais	DAME	128	12	140	6,099	0,022
	Controle	506	19	525		
	TOTAL	634	31	665		
Sabe menos	DAME	127	13	140	7,748	0,008
	Controle	506	19	525		
	TOTAL	633	32	665		
Sabe vezes	DAME	110	17	127	11,379	0,002
	Controle	490	26	516		
	TOTAL	600	43	643		
Sabe dividir	DAME	108	18	126	13,564	0,002
	Controle	490	26	516		
	TOTAL	598	44	642		
Sabe andar sozinho na rua	DAME	135	2	137		0,044
	Controle	516	0	516		
	TOTAL	651	2	653		
Sabe ler	DAME	135	3	138		0,064
	Controle	521	2	523		
	TOTAL	656	5	661		
Sabe escrever	DAME	136	3	139		0,065
	Controle	521	2	523		
	TOTAL	657	5	661		
Sabe dar e receber troco	DAME	131	4	135		0,002
	Controle	516	0	516		
	TOTAL	647	4	651		
Sabe direita e esquerda	DAME	132		132		Const
	Controle	519		519		
	TOTAL	651		651		
Sabe ver horas	DAME	135	3	138		0,009
	Controle	518	0	518		
	TOTAL	653	3	656		

Nota: DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Const = constante e significa que não houve variação.

3.1.8 Distribuições de frequências entre as amostras dos parentes dos probandos DAM vs. Controle

A distribuição dos parentes dos probandos DAM e controle de acordo com o sexo e o fenótipo são apresentados na **TAB. 25**. Quando foi comparada a proporção sexual de indivíduos afetados e não-afetados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DAM e controle ($X^2=1,133$; $p=0,287$).

TABELA 25 - Distribuição dos parentes dos probandos DAM e controle de acordo com o sexo e o fenótipo

Familiares do probando	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
DAM	145	172	317
Controle	260	265	525
Total	405	437	842

Nota: ($X^2=1,133$; $p=0,287$). DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática

Na **TAB. 26**, mostrada abaixo, são apresentados os resultados relativos ao questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos parentes dos probandos DAM e controle. As diferenças não apresentaram significância estatística para “sabe andar sozinho” ($p=0,052$) e “saber ver horas” ($p=0,138$). Todas as demais diferenças são significativas em nível de $p < 0,01$.

TABELA 26 - Questionário da coleta de dados da história familiar aplicado aos familiares dos probandos DAM e controle

Variável	Grupo	Distribuição dos fenótipos		Total	P
		Sim	Não		
Sabe mais	DAM	275	41	316	0,000
	Controle	506	19	525	
	Total	781	60	841	
Sabe menos	DAM	275	41	316	0,000
	Controle	506	19	525	
	Total	781	60	841	
Sabe vezes	DAM	256	51	307	0,000
	Controle	490	26	516	
	Total	746	77	823	
Sabe dividir	DAM	254	53	307	0,000
	Controle	490	26	516	
	Total	744	79	823	
Sabe andar na rua sozinho	DAM	305	3	308	0,052
	Controle	516	0	516	
	Total	821	3	824	
Sabe ler	DAM	302	13	315	0,000
	Controle	521	2	523	
	Total	823	15	838	
Sabe escrever	DAM	303	12	315	0,000
	Controle	521	2	523	
	Total	824	14	838	
Sabe dar e receber troco	DAM	306	5	311	0,007
	Controle	516	0	516	
	Total	822	5	827	
Sabe direita e esquerda	DAM	308		308	Const
	Controle	519		519	
	Total	827		827	
Sabe ver horas	DAM	305	2	307	0,138
	Controle	518	0	518	
	Total	823	2	825	

Nota: $p^{\#}$ = valor de p do Teste exato de Fisher. Valor do F não é fornecido pelo pacote estatístico SPSS para $N < 45$. DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática. Const: não houve variação.

3.1.9 Frequências de afetados para os diferentes graus de parentesco

As frequências de afetados para os diversos graus de parentesco são mostradas na **TAB. 27**. Frequências mais baixas de afetados foram encontrados entre os avôs e as avós. Para os demais para os demais parentescos, as frequências mais altas foram observadas para os irmãos (37%) e as mais baixas entre os tios (11%). Observa-se frequências mais altas entre os irmãos (37%) quando comparados aos pais (24%) e entre os primos (15%) quando comparados aos tios (11%).

3.1.10 Risco relativo para familiares de DAM+DAME

Os dados relativos à frequência de afetados e não-afetados entre os parentes de DAM+DAME e ao risco relativo (λ) são mostrados na **TAB. 27**. As frequências de afetados entre os parentes de DAM+DAME são mais altas para os parentes de primeiro grau, mas frequências de afetados elevadas ainda são observadas para parentes de segundo e terceiro grau.

O risco relativo, λ , para os irmãos foi de 2,21 e para meio-irmãos, 1,57. Os valores de λ mais altos, entre os parentes de primeiro grau foram observados para as mães. Comparando os diferentes graus de parentesco, valores de λ mais altos foram observados para os tios e valores menores do que 1 foram encontrados entre os avós.

TABELA 27–Risco relativo para familiares DAM + DAME

Grau de parentesco	Parentesco	Condição	Familiares de DAM+ DAME	Frequência (%)	Familiares de Controles	Lambda (λ)
Primeiro grau	Irmão	Afetado	7	37	2	2,21
		Não-afetado	12		10	
		Total	19		12	
	Mãe	Afetado	10	32	3	2,58
		Não-afetado	21		21	
		Total	31		24	
	Pai	Afetado	5	16	2	1,77
		Não-afetado	26		20	
		Total	31		22	
	Todos	Afetado	22	27	7	2,25
		Não-afetado	59		51	
		Total	81		58	
Segundo grau	Meio-irmãos	Afetado	2	20	1	1,8
		Não-afetado	8		8	
		Total	10		9	
	Tios	Afetado	18	11	2	9,17
		Não-afetado	143		162	
		Total	161		164	
	Avós e avôs	Afetado	2	3	3	0,5
		Não-afetado	68		50	
		Total	70		53	
	Todos	Afetado	22	9	6	3,32
		Não-afetado	223		222	
		Total	245		228	
Terceiro grau	Primos	Afetado	21	15	11	3,27
		Não-afetado	116		224	
		Total	137		235	

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática. DAME: Dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita. Frequência se refere à frequência de afetados entre os parentes de probandos DAM+DAME.

3.2 Análise de genealogias

Foram coletadas as histórias familiares das 58 famílias dos probandos DAM, DAME e controle. Obteve-se informação de 1836 indivíduos, sendo 981 parentes biológicos.

No Quadro 2 e Quadro 3 (ANEXO 6) são apresentados os dados relativos à análise de genealogia por família e por diagnóstico do probando. Na coluna “familiar” é informado o número de indivíduos averiguado em cada família. Quanto à recorrência familiar nas genealogias dos probandos DAM ou DAME, foram considerados casos isolados aqueles em que apenas o probando era afetado. Foram considerados casos familiares aqueles em que havia outro(s) afetado(s) além do probando. No caso das famílias dos controles, considerou-se isolados as genealogias onde não havia casos e familiares aquelas em que havia afetados, outros que não o probando, já que este por definição seria normal.

Entre os casos averiguados por DAM+DAME, foram identificados 4/36 casos isolados. Entre os controles, 13/24 famílias foram consideradas casos isolados, o que neste contexto significa que não havia afetados nestas famílias.

4 Discussão

No atual estudo, utilizamos os probandos para chegar às famílias de modo a averiguar a agregação familiar na dificuldade de aprendizado da Matemática. Este é o primeiro estudo deste tipo desenvolvido no Brasil. Os estudos familiares descritos na literatura internacional são poucos e as amostras são tipicamente pequenas. Além disto, alguns deles são baseados em amostras de conveniência, o que também causa distorções. Em função disto, optamos por averiguar a contribuição da Genética para o fenótipo dificuldade de aprendizado da Matemática em uma amostra aleatória e representativa da população de Belo Horizonte.

Uma vez que o fenótipo dificuldade de aprendizado da Matemática é freqüente nas diversas populações estudadas, optou-se por um modelo caso-controle, de modo a chegar-se às estimativas de risco relativo para esta população. Em função das grandes disparidades observadas no ensino conforme a classe socioeconômica optou-se por definir como afetado aquele sujeito que apresentasse desempenho abaixo do ponto de corte (percentil 25), quando comparado a seus colegas de turma.

A primeira pergunta que buscamos responder foi se DAM e DAME são entidades distintas. Na primeira etapa deste estudo, buscou-se caracterizar as amostras de probandos e seus familiares através do “Questionário estruturado da coleta de dados da história familiar”. Houve concordância absoluta entre a classificação dos probandos obtida na testagem neuropsicológica e a fornecida pelo questionário, sugerindo que este seja uma ferramenta eficiente para estimar o desempenho escolar na Matemática.

A avaliação das habilidades numéricas através do “Questionário estruturado da coleta de dados da história familiar” aplicado aos probandos DAM vs. DAME, só identificou diferença significativa para “saber ver horas”. Quando aplicado aos parentes dos probandos, não apontou diferenças significativas entre os grupos DAM vs. DAME, sugerindo não se tratarem de entidades distintas. Além disto, há familiares afetados por DAME em famílias averiguadas porque o probando tem DAM e vice-versa. Entretanto, também há famílias com afetados apenas por DAM.

Quanto à frequência de familiares afetados, observou-se diferença significativa entre a frequência de dificuldade de aprendizado da Matemática apenas entre as mães de DAM (45%) quando comparadas às mães de DAME (9%), $p=0,0458$ por teste exato de Fisher. Não houve diferenças significativas na frequência de familiares afetados para todos os

demais parentescos. Também não houve diferença na proporção sexual dos parentes em primeiro grau afetados quando comparados DAME vs. controles.

Em função disto, os dois grupos foram reunidos em um só (DAM+DAME).

Em nosso estudo, entre os probandos DAM+DAME, a diferença na distribuição da dificuldade de aprendizado da Matemática conforme o gênero foi não-significativa. Resultados semelhantes foram obtidos por Gross-Tsure colaboradores (1996), ao estudarem uma amostra de base populacional composta por 3029 estudantes do ensino fundamental. No entanto, um resultado discordante foi descrito (LANDERL e MOLL, 2010). Nesse estudo, os pesquisadores analisaram uma amostra representativa da população composta por 2.586 escolares, sendo 2.293 estudantes normais e 293 crianças que apresentavam dificuldade de aprendizagem na escrita, leitura ou Matemática. Um critério de -1 e $-1,5$ dp abaixo da média para a idade, foi aplicado nos dois grupos. Entre as crianças afetadas, houve um número maior de meninas com déficits aritméticos e um número maior de meninos com déficit de escrita. A alteração da proporção sexual aparece nos casos isolados, mas não nos com comorbidade. Possivelmente, diferentes metodologias aplicadas nos estudos podem ter contribuído para resultados distintos. Entretanto, não se pode descartar que haja diferenças etiológicas entre as populações.

Entre os pais do grupo controle da presente amostra foi encontrada uma renda familiar superior à dos pais dos grupos DAM e DAME. Num estudo semelhante, Varda e colaboradores (1996), compararam o *status* sócio-econômico das crianças com DD com as demais crianças envolvidas na pesquisa e encontraram um predomínio da DD entre as crianças de baixa renda familiar. Estes resultados podem sugerir que a renda familiar mais baixa contribua para a dificuldade de aprendizagem da Matemática. Entretanto, é preciso considerar-se que se a dificuldade de aprendizado tem um componente genético e se ela se associa a baixo rendimento escolar, a diferenciação socioeconômica observada pode representar uma consequência da própria discalculia. Uma terceira possibilidade seria que indivíduos com maior rendimento (e consequentemente maior estudo) aceitem mais facilmente participar do grupo controle de uma pesquisa.

Em 11 das 24 famílias averiguadas como controles, houve relatos de indivíduos com dificuldade de aprendizado de Matemática ou Matemática e escrita. A frequência de afetados entre os familiares de controles (24/521, 5%) é muito semelhante à frequência de DAM+DAME averiguada na amostra de escolares de Belo Horizonte-MG (7%) e se encontra dentro da faixa descrita na literatura 3 a 6% (BADIAN, 1983; LEWIS; HITCH; WALKER, 1994; VON ASTER, 1994; GROSS-TSUR; MANOR; SHALEV, 1996; BUTTERWORTH,

2005). Isto sugere que o “Questionário estruturado da coleta de dados da história familiar” averiguou apropriadamente o fenótipo dificuldade de aprendizagem da Matemática.

Em nossos estudos, também foi verificado aumento da frequência de dificuldade de aprendizado da Matemática entre os parentes de primeiro grau de probando com DAM+DAME (27% das mães, 16% dos pais, 40% dos irmãos), parentes de segundo grau (14% dos meio-irmãos, 11% dos tios, 5% dos avós) e entre os parentes de terceiro grau (13% dos primos). Agregação familiar ainda mais alta foi descrita por Shalev e colaboradores (2001), em um estudo com 33 famílias de crianças discalculicas, com a finalidade de investigar a agregação familiar para a DD, detectaram que entre os parentes de primeiro grau (67% das mães, 41% dos pais, 53% dos irmãos) e 44% dos parentes em segundo grau tinham DD. Landerl e Moll (2010) encontraram frequência de 29% de dificuldade de aprendizagem de Matemática entre os parentes de primeiro grau de probandos com dificuldade de aritmética, leitura e escrita, e de 22% entre parentes de probandos com dificuldade de aritmética. Estes valores diferiram dos observados nas famílias dos controles (11%), com $p=0,01$ para probandos com dificuldade de aritmética leitura e escrita e $p=0,07$ para familiares de probandos com dificuldade de aprendizados de aritmética, apenas. A comparação dos resultados fica um pouco prejudicada pelo fato de que há diferenças importantes no desenho experimental entre os três estudos.

As frequências mais altas observadas nos indivíduos mais jovens, como por exemplo, entre os irmãos (37%) quando comparados aos pais (24%) e entre os primos (15%) quando comparados aos tios (11%) pode sugerir maior detecção em função de maior escolarização agora, quando comparado a duas décadas ou mais. Por outro lado, têm sido descritas variações no curso clínico da dificuldade de aprendizado da Matemática e espera-se que entre os mais jovens, uma fração dos que agora tem dificuldade apresentará desenvolvimento mais próximo ao normal, em alguns anos (Shalevet *et al.*, 2005).

No caso de Shalev e colaboradores (2005), não há um grupo controle, mas os indivíduos foram testados. No caso de Landerl e Moll (2010), as análises também foram baseadas em relato dos familiares, mas as perguntas eram sobre dificuldades importantes em aritmética, leitura ou escrita. De qualquer forma, há poucos estudos familiares. Além disto, há muitas evidências de diversidade etiológica. Desta forma, é possível, que fatores ambientais e genéticos contribuam diferentemente em diferentes populações.

Este é o primeiro estudo a estimar risco relativo, λ , para parentescos de primeiro a terceiro grau e para diferentes parentescos. Embora as frequências de DAM ou DAM+DAME observadas entre os parentes de probandos afetados sejam altas, dado a

elevada frequência populacional da dificuldade de aprendizado de Matemática, os riscos relativos estimados situaram-se em uma faixa de 0,5 a 9,17. Diferentemente do esperado sob o modelo de herança multifatorial, os riscos para os parentes em segundo grau são mais altos do que os observados para os parentes de primeiro grau. Além disto, a queda observada do risco entre o segundo e o terceiro grau é menor do que o tipicamente descrito (BURTON; TOBBIN; HOPPER, 2005).

A outra questão é o melhor modelo de herança para a dificuldade de aprendizado da Matemática. Embora a característica seja referida na literatura como multifatorial, o modelo mais provável é o de heterogeneidade etiológica. As evidências favorecendo este modelo vêm da multiplicidade de fatores causais já identificados como, síndrome fetal alcoólica; diversas síndromes de microdeleções, como a da deleção de 22q11.2, Williams, Sotos, Silver-Russell; síndrome de Turner e retardo mental familiar 1 (FMR1 ou FRAXA), prematuridade entre outros.

A frequência de familiares afetados entre os parentes dos DAM+DAME, quando comparados aos controles foi sempre significativamente maior para todos os parentescos exceto para os avôs. Em função das condições socioeconômicas da população, é freqüentemente observada baixa escolaridade entre os familiares, particularmente entre os mais idosos. Assim, foi necessário estabelecer-se um ponto de corte, em termos de escolaridade, a partir do qual se aceitava que um indivíduo tivesse DAM. O ponto de corte foi escolhido com base no Critério Brasil. Desta forma, vários avôs foram classificados como fenótipo desconhecido para dificuldade de aprendizado, ainda que tenha havido o relato de dificuldade, porque sua escolaridade foi inferior a dois anos. Isto explica, provavelmente, o risco relativo muito baixo, estimado para os avôs.

A frequência da recorrência da DAM+DAME entre os irmãos foi de 40% e meio-irmãos de 14%, na presente amostra. Altos índices de recorrência entre irmãos também foi descrito por Shalev e colaboradores (2001), que encontraram uma frequência de 52% de irmãos apresentando DD. A diferença observada entre irmãos e meio-irmãos pode ser atribuída não apenas a fatores genéticos, mas também ao fato de que os meio-irmãos desta amostra são geralmente por parte de pai, e portanto há menos compartilhamento de ambiente.

4.1 Perspectivas

- Estimar herdabilidade da DAM+DAME
- Desenvolver análise de segregação complexa.
- Executar análises genético-moleculares (aCGH, exoma, estudo de ligação em famílias específicas, seqüenciamento de genes candidatos).

5 Conclusões

1. Entre os probandos e entre seus familiares, não houve diferenças significativas entre os sexos para a frequência de dificuldade de aprendizagem da Matemática.
2. A frequência de afetados entre os familiares dos controles é bastante similar a frequência de dificuldade de aprendizagem da Matemática relatada na literatura, sugerindo que o “Questionário estruturado para coleta de dados de história familiar”, desenvolvido no âmbito deste projeto, averiguou eficientemente o fenótipo;
3. A frequência de afetados entre os parentes dos probandos DAM e DAME foi significativamente maior do que a observada entre os parentes dos controles para todos os parentescos e graus de parentescos estudados, sugerindo agregação familiar;
4. Não há diferença na frequência dos parâmetros averiguados pelo “questionário estruturado para coleta de dados de história familiar” entre os familiares dos grupos DAM e DAME, exceto por “sabe ver horas”. Além disto, a frequência de familiares afetados não difere entre DAM e DAME, sugerindo tratar-se de uma mesma entidade nosológica;
5. Os riscos relativos estimados para os familiares dos probandos apresentaram valores maiores que um, exceto para avós, onde a frequência baixa do fenótipo pode ser atribuída à necessidade de se excluir da amostra vários indivíduos, em função de baixa escolaridade.
6. Os riscos relativos observados variaram entre 1,77 e 9,57. Para a maioria dos parentescos e para os graus de parentescos de primeiro a terceiro, entretanto, os riscos oscilaram na faixa de 2,5 a 3,5. São riscos muito similares aos descritos para vários distúrbios multifatoriais e indicam agregação familiar. Isto não significa, entretanto, que as causas da agregação familiar sejam genéticas. É possível haver contribuição de fatores ambientais.
7. Frequências mais altas do fenótipo foram observadas nos irmãos dos afetados, quando comparados aos pais e nos primos de primeiro grau quando comparados aos tios. Este achado pode refletir o fato que a escolarização vem aumentando nas últimas décadas no País. Também pode ser influenciado por variações normais do desenvolvimento, que fazem com que algumas crianças adquiram proficiência aritmética mais tarde do que seus pares.

REFERÊNCIAS ELETRÔNICAS E BIBLIOGRÁFICAS

AGRILLO, C.; DADDA, M.; SERENA, G.; BISAZZA, A. Use of number by fish. *PLoS One*, v. 4, n. 3, p. e4786, 2009.

ALARCÓN, M.; DEFRIES, J. C.; LIGHT, J. G.; PENNINGTON, B. F. A twin study of mathematics disability. *J Learn Disabil*, v. 30, n. 6, p. 617-23, 1997.

ALVES, L.; MOUSINHO, R.; CAPELLINI, A. Dislexia: novos temas, novas perspectivas. 1. ed. Rio de Janeiro: Wak Editora, 342 p., 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

ANDRIEU, N.; GOLDSTEIN, A. M. Epidemiologic and genetic approaches in the study of gene-environment interaction: an overview of available methods. *Epidemiol Rev*, v. 20, n. 2, p. 137-47, 1998.

ANSARI, D.; KARMILOFF-SMITH, A. Atypical trajectories of number development: a neuroconstructivist perspective. *Trends Cogn. Sci.* v. 6, p. 511–516, 2002.

ANSARI, D. et al. What makes counting count? Verbal and visuospatial contributions to typical and atypical number development. *J. Exp. Child Psychol.* V. 85, p. 50–62, 2003.

ANSARI, D. Effects of development and enculturation on number representation in the brain. *Nat Rev Neurosci*, v. 9, n. 4, p. 278-9, 2008.

ANTELL, S.; KEATING, D. Perception of numerical invariance in neonates. *Child Dev*, v. 54, n. 3, p. 695-701, 1983.

ARDILA, A.; ROSSELLI, M. Acalculia and dyscalculia. *Neuropsychol Rev*, v. 12, n. 4, p. 179-231, 2002.

ASHCRAFT, M. Cognitive arithmetic: a review of data and theory. *Cognition*, v. 44, n. 1-2, p. 75-106, 1992.

ASKENAZI, S.; HENIK, A. Attentional networks in developmental dyscalculia. *Behav Brain Funct*, v. 6, p. 2, 2010.

AUERBACH, J. G.; GROSS-TSUR, V.; MANOR, O.; SHALEV, R. S. Emotional and behavioral characteristics over a six-year period in youths with persistent and nonpersistent dyscalculia. *J Learn Disabil*, v. 41, n. 3, p. 263-73, 2008.

BADIAN, N. A.; GHUBLIKIAN, M. The Personal-Social Characteristics of Children With Poor Mathematical Computation Skills. *Journal of Learning Disabilities*, v. 16, n. 3, 1983.

BEATY, T. H. Evolving methods in genetic epidemiology. I. Analysis of genetic and environmental factors in family studies. *Epidemiol Rev*, v. 19, n. 1, p. 14-23, 1997.

BISQUERRA, R.; SARRIERA, J.; MARTÍNEZ, F. Introdução à estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. 1. ed. São Paulo: Artmed, p. 255, 2004.

- BONNET, K. A. Learning disabilities: a neurobiological perspective in humans. *Remedial and Special Education*. V.10, n.3, p. 8-19, 1989.
- BORTOLOTTI, Z. A.; CLARKE, V. R.; DELANY, C. M.; PARRY, M. C.; SMOLDERS, I.; VIGNES, M.; HO, K. H.; MIU, P.; BRINTON, B. T.; FANTASKE, R.; OGDEN A.; GATES, M.; ORNSTEIN, P. L.; LODGE, D.; BLEAKMAN, D.; COLLINGRIDGE, G. L. Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. *Nature*, v. 402, n. 6759, p. 297-301, 1999.
- BOTSTEIN, D.; RISCH, N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*, v. 33 Suppl, p. 228-37, 2003.
- BRANNON, E.; LUTZ, D.; CORDES, S. The development of area discrimination and its implications for number representation in infancy. *DevSci*, v. 9, n. 6, p. F59-64, 2006.
- BRANNON, E. M.; TERRACE, H. S. Representation of the numerosities 1-9 by rhesus macaques (*Macacamulatta*). *J ExpPsycholAnimBehav Process*, v. 26, n. 1, p. 31-49, Jan 2000.
- BRASIL. Ministério da Educação. Secretaria de Educação Fundamental. Parâmetros Curriculares Nacionais: matemática. Brasília: MEC/SEF, 1997, 142p.
- BRUANDET, M.; MOLKO, N.; COHEN, L.; DEHAENE, S. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, v. 42, n. 3, p. 288-98, 2004.
- BULL, R.; SCERIF, G. Executive functioning as a predictor of children's mathematics ability: inhibition, switching, and working memory. *DevNeuropsychol*, v. 19, n. 3, p. 273-93, 2001.
- BURTON, P. R.; TOBIN, M. D.; HOPPER, J.L. Genetic Epidemiology-Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet*, v.366, p. 941-951, 2005.
- BUTTERWORTH, B. The development of arithmetical abilities. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 46, n. 1, p. 3-18, 2005.
- CANTLON, J.; BRANNON, E. Adding up the effects of cultural experience on the brain. *Trends CognSci*, v. 11, n. 1, p. 1-4, 2007a.
- CANTLON, J.; BRANNON, E. Basic math in monkeys and college students. *PLoS Biol*, v. 5, n. 12, p. e328, 2007b.
- CANTLON, J.; BRANNON, E. How much does number matter to a monkey (*Macacamulatta*) *J ExpPsycholAnimBehav Process*, v. 33, n. 1, p. 32-41, 2007c.
- CARMICHEAL, O; SAMPSON, H; BARR, P.D; STREISSGUTH, A.P; BOOKSTEIN, F.L. Prenatal exposure to alcohol and school problems in late childhood: A longitudinal prospective study. *Development and psychopathology*, v. 4, p. 341-359, 1992.
- CHAKRABORTI, S.; MANDAL, M.; DAS, S.; MANDAL, A.; CHAKRABORTI, T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem*, v. 253, n. 1-2, p. 269-85, 2003.
- CHANG, B.; KATZIR, T.; LIU, T.; CORRIVEAU, K.; BARZILLAI, M.; APSE, K.; BODELL, A.; HACKNEY, D.; ALSOP, D.; WONG, S.; WALSH, C. A structural basis for reading fluency: white matter defects in a genetic brain malformation. *Neurology*, v. 69, n. 23, p. 2146-54, 2007.

- COHEN, L. et al. Language and calculation within the parietal lobe: a combined cognitive, anatomical and fMRI study. *Neuropsychologia*, v. 38, n. 10, p. 1426-40, 2000.
- COHEN, L.; DEHAENE, S.; CHOCHON, F.; LEHÉRICY, S.; NACCACHE, L. Language and calculation within the parietal lobe: a combined cognitive, anatomical and fMRI study. *Neuropsychologia*, v. 38, n. 10, p. 1426-40, 2000.
- COHEN, L.; JOBERT, A.; LE BIHAN, D.; DEHAENE, S. Distinct unimodal and multimodal regions for word processing in the left temporal cortex. *Neuroimage*, v. 23, n. 4, p. 1256-70, 2004.
- COHEN KADOSH, R.; COHEN KADOSH, K.; SCHUHMAN, T.; KAAS, A.; GOEBEL, R.; HENIK, A.; SACK, A. Virtual dyscalculia induced by parietal-lobe TMS impairs automatic magnitude processing. *CurrBiol*, v. 17, n. 8, p. 689-93, 2007.
- COLES, C. D.; KABLE, J. A.; TADDEO, E. Math performance and behavior problems in children affected by prenatal alcohol exposure: intervention and follow-up. *J DevBehavPediatr*, v. 30, n. 1, p. 7-15, 2009.
- COUTO, J.; GOMEZ, L.; WIGG, K.; ICKOWICZ, A.; PATHARE, T.; MALONE, M.; KENNEDY, J.; SCHACHAR, R.; BARR, C. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with a candidate region for reading disabilities on chromosome 6p. *Biol Psychiatry*, v. 66, n. 4, p. 368-75, 2009.
- CRUZ, H. An Extended Mind Perspective on Natural Number Representation. *Philosophical Psychology* Vol. 21, No. 4, 475–490, 2008.
- DE SMEDT, B.; SWILLEN, A.; DEVRIENDT, K.; FRYNS, J.; VERSCHAFFEL, L.; GHESQUIÈRE, P. Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia*, v. 45, n. 5, p. 885-95, 2007.
- DEFRIES, J. C.; FULKER, D. W.; LABUDA, M. C. Evidence for a genetic etiology in reading disability of twins. *Nature*, v. 329, n. 6139, p. 537-9, 1987.
- DEHAENE, S. Varieties of numerical abilities. *Cognition* v. 44, p. 1-42, 1992.
- DEHAENE, S., COHEN, L. Towards an anatomical and functional model of number processing. *MathCognition*; v.1, p. 83-120, 1995.
- DEHAENE, S.; TZOURIO, N.; FRAK, V.; RAYNAUD, L.; COHEN, L.; MEHLER, J.; MAZOYER, B. Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study. *Neuropsychologia*, v. 34, n. 11, p. 1097-106, 1996.
- DEHAENE, S.; COHEN, L. Cerebral pathways for calculation: double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic. *Cortex*, v. 33, n. 2, p. 219-50, 1997.
- DEHAENE, S. *The number sense*. Oxford: Oxford University Press, p.118-43; 207-30, 1997.
- DEHAENE, S.; DEHAENE-LAMBERTZ, G.; COHEN, L. Abstract representations of numbers in the animal and human brain. *Trends Neurosci*, v. 21, n. 8, p. 355-61, 1998.
- DEHAENE, S.; SPELKE, E.; PINEL, P.; STANESCU, R.; TSIVKIN, S. Sources of mathematical thinking: behavioral and brain-imaging evidence. *Science*, v. 284, n. 5416, p. 970-4, 1999.

- DEHAENE, S. Cerebral bases of number processing and calculation. In: GAZZANIGA, M.S. *The new cognitive neuroscience*. 2nd ed. MIT, 2000. p.987-998.
- DEHAENE, S.; MOLKO, N.; COHEN, L.; WILSON, A. Arithmetic and the brain. *Curr Opin Neurobiol*, v. 14, n. 2, p. 218-24, 2004.
- DEHAENE, S.; DEHAENE-LAMBERTZ, G. Cognitive neuro-imaging : phylogenesis and ontogenesis. *Bull Acad Natl Med*, v. 193, n. 4, p. 883-9, 2009.
- DELISI, L. Searching for the true genetic vulnerability for schizophrenia. *Genome Med*, v. 1, n. 1, p. 14, 2009.
- DOCHERTY, S.; DAVIS, O.; KOVAS, Y.; MEABURN, E.; DALE, P.; PETRILL, S.; SCHALKWYK, L.; PLOMIN, R. A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability. *Genes Brain Behav*, v. 9, n. 2, p. 234-47, 2010.
- DONLAN, C.; COWAN, R.; NEWTON, E. J.; LLOYD, D. The role of language in mathematical development: evidence from children with specific language impairments. *Cognition*, v. 103, p. 22-33, 2007.
- ERGÜR, A.; OCAL, G.; BERBEROGLU, M.; TEKIN, M.; KILIÇ, B.; AYCAN, Z.; KUTLU, A.; ADIYAMAN, P.; SIKLAR, Z.; AKAR, N.; SAHIN, A.; AKÇAYÖZ, D. Paternal X could relate to arithmetic function; study of cognitive function and parental origin of X chromosome in Turner syndrome. *PediatrInt*, v. 50, n. 2, p. 172-4, 2008.
- FARAONE, S. V.; DOYLE, A. E. Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*, v. 2, n. 2, p. 143-6, 2000.
- FARAONE, S. V.; DOYLE, A. E. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v. 10, n. 2, p. 299-316, viii-ix, 2001.
- FEITOSA, M. F.; KRIEGER, H. Future of genetic epidemiology in complex traits. *Ciência e Saúde Coletiva*. São Paulo - Brazil. v. 7, p. 73 – 83, 2002.
- FRYE, K. K.; DEHAENE, S.; STREISSGUTH, A. P. Impairmentsofnumberprocessinginducedbyprenatalalcohol exposure. *Neuropsychologia*, v. 34, p.1187-1196.
- GABEL, L. A.; GIBSON, C. L.; GRUEN, J. R.; LOTURCO, J. J. Progress towards a cellular neurobiology of reading disability. *Neurobiology of Disease*, v. 38, n. 2, p. 173-180, 2010.
- GALABURDA, A.; LOTURCO, J.; RAMUS, F.; FITCH, R.; ROSEN, G. From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat Neurosci*, v. 9, n. 10, p. 1213-7, 2006.
- GEARY, D. C. Mathematical disabilities: Cognitive, neuropsychological and genetic components. *Psychological Bulletin*, 114(2), 345-362, 1993.
- GEARY, D. C. Mathematical disabilities. In: Children's mathematical development. *American Psychological Association*, p. 155-187, 1994.

GEARY, D. C.; HOARD, M. K.; HAMSON, C. O. Numerical and arithmetical cognition: Pattern of functions and deficits in children at-risk for a mathematical disability. *Journal of Experimental Child Psychology*, v. 74, p. 213–239.

GEARY, D. C. From infancy to adulthood: the development of numerical abilities. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, v. 9 Suppl 2, p. II11-16, 2000.

GEARY, D. C.; HAMSON, C. O.; HOARD, M. K. Numerical and arithmetical cognition: a longitudinal study of process and concept deficits in children with learning disability. *J Exp Child Psychol*, v. 77, n. 3, p. 236-63, 2000.

GEARY, D.; HOARD, M, NUGENT, L.; BYRD-CRAVEN, J. Development of number line representations in children with mathematical learning disability. *DevNeuropsychol*, v. 33, n. 3, p. 277-99, 2008.

GOTHELF, D.; FRISCH, A.; MICHAELOVSKY, E.; WEIZMAN, A.; SHPRINTZEN, R. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil*, v. 2, n. 2, p. 149-167, 2009.

GORDON, N. Children with developmental dyscalculia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 34, n. 5, p. 459- 463, 1992.

GRIGORENKO, E.; WOOD, F.; MEYER, M.; HART, L.; SPEED, W.; SHUSTER, A.; PAULS, D. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am J Hum Genet*, v. 60, n. 1, p. 27-39, 1997.

GRIGORENKO, E.; WOOD, F.; MEYER M.; PAULS, D. Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *Am J Hum Genet*, v. 66, n. 2, p. 715-23, 2000.

GROSS-TSUR, V.; SHALEV, R.; MANOR, O.; AMIR, N. Developmental right-hemisphere syndrome: clinical spectrum of the nonverbal learning disability. *J Learn Disabil*, v. 28, n. 2, p. 80-6, 1995.

GROSS-TSUR, V.; MANOR, O.; SHALEV, R. Developmental dyscalculia: prevalence and demographic features. *DevMedChildNeurol*, v. 38, n. 1, p. 25-33, 1996.

FERREIRA, F. O. *Transtorno de aprendizagem da matemática: mecanismos cognitivos subjacentes*. 2010. 162 f. Tese (Doutorado em Psicologia) – Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

HAASE, V.G; CARVALHO, M.R.S.; WOOD, G.; WILLMES, K.; FERREIRA, F. O.; PINHEIRO-CHAGAS, P. *Discalculia do desenvolvimento em crianças em idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genéticos-moleculares*. Pesquisa de cooperação internacional - CAPES - PROBAL, 2008.

HANNULA-JOUPPI, K.; KAMINEN-AHOLA, N.; TAIPALE, M.; EKLUND, R.; NOPOLAHEMMI, J.; KÄÄRIÄINEN, H.; KERE, J. The axon guidance receptor gene *robo1* is a candidate gene for developmental dyslexia. *Plos Genetics*, v. 1, p. 467- 474, 2005.

HART, S.; PETRILL, S.; THOMPSON, L.; PLOMIN, R. The ABCs of Math: A Genetic Analysis of Mathematics and Its Links With Reading Ability and General Cognitive Ability. *J EducPsychol*, v. 101, n. 2, p. 388, 2009.

HENRY, C.; GAILLARD, R.; VOLLE, E.; CHIRAS, J.; FERRIEUX, S.; DEHAENE, S.;

COHEN, L. Brain activations during letter-by-letter reading: a follow-up study. *Neuropsychologia*, v. 43, n. 14, p. 1983-9, 2005.

HOPPER, J. L.; BISHOP, D. T.; EASTON, D. F. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet*, v. 366, n. 9494, p. 1397-406, 2005.

HORNEF, N.; OLBRICH, H.; HORVATH, J.; ZARIWALA, M.; FLIEGAUF, M.; LOGES, N.; WILDHABER, J.; NOONE, P.; KENNEDY, M.; ANTONARAKIS, S.; BLOUIN, J.; BARTOLONI, L.; NÜSSLEIN, T.; AHRENS, P.; GRIESE, M.; KUHL, H.; SUDBRACK, R.; KNOWLES, M.; REINHARDT, R.; OMRAN, H. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 174, n. 2, p. 120-6, 2006.

IBAÑEZ-TALLON, I.; PAGENSTECHER, A.; FLIEGAUF, M.; OLBRICH, H.; KISPERT, A.; KETELSEN, U.; NORTH, A.; HEINTZ, N.; OMRAN, H. Dysfunction of axonemal dynein heavy chain Mdnah5 inhibits ependymal flow and reveals a novel mechanism for hydrocephalus formation. *Hum Mol Genet*, v. 13, n. 18, p. 2133-41, 2004.

IKONOMIDOU, C., BITTIGAU, P., ISHIMARU, M., WOZNIAK, D., KOCH, C., GENZ, K., PRICE, M., STEVOFOSKA, V., HORSTER, F., TENKOVA, T., DIKRANIAN, K., OLNEY, J. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 287, p.1056-1060, 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Minas Gerais. *Ensino - matrículas, docentes e rede escolar - 2009. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=310620>>*. Acesso em 12 jun. 2009.

ISAACS, E.B.; EDMONDS, C. J.; LUCAS, A.; GADIAN, D. G. Calculation difficulties in children of very birthweight. *Brain*, v. 124, p.1701-1707.

ISHIGURO, H.; LIU, Q.; GONG, J.; HALL, F.; UJIKE, H.; MORALES, M.; SAKURAI, T.; GRUMET, M.; UHL, G. NrCAM in addiction vulnerability: positional cloning, drug-regulation, haplotype-specific expression, and altered drug reward in knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, p. 572-584, 2006.

JACOBSON, C.; SHEARER, J.; HABEL, A.; KANE, F.; TSAKANIKOS, E.; KRAVARITI, E. Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion. *J Intellect Disabil Res*, 2010.

JORDAN, N. C., HANICH, L. B., KAPLAN, D. A longitudinal study of mathematical competencies in children with specific mathematics difficulties versus children with co-morbid mathematics and reading difficulties. *Child Development*, v. 74, p. 834-850, 2003.

JORDAN, N. C.; LEVINE, S.C. Socioeconomic variation, number competence, and mathematics learning difficulties in young children. *Developmental disabilities*, v.15, p. 60 - 68, 2009.

KAUFMANN, L. More evidence for the role of the central executive in retrieving arithmetic facts - a case study of severe developmental dyscalculia. *J ClinExpNeuropsychol*, v. 24, n. 3, p. 302-10, 2002.

KAUFMANN, L.; NUERK, H. Basic number processing deficits in ADHD: a broad examination of elementary and complex number processing skills in 9- to 12-year-old children with ADHD. *DevSci*, v. 11, n. 5, p. 692-9, 2008.

- KESLER, S. Turner syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v. 16, n. 3, p. 709-22, 2007.
- CANTOR, R. M.; ROTTER, J. I. Analyses of genetic data: methods ad interpretation. In: KING, R.; ROTTER, J. I.; MOTULSKY, A.G. (Ed.) *The genetic basis of common diseases*. New York: Oxford, Oxford University Press, 1992. cap.4, p. 49-70.
- KOLB, B., FANTIE, B. Development of the child's brain and behavior. *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*(2nd ed). New York: Plenum, p. 17-41, 1997.
- KOONTZ, K. L.; BERCH, D. B. Identifying simple numerical stimuli: Processing inefficiencies exhibited by arithmetic learning disabled children. *Mathematical Cognition*, v. 2, p. 1–23. 1996.
- KOSC, L. Developmental dyscalculia. *Journal of Learning Disabilities*, v. 7, p. 46-59, 1974.
- KOVAS, Y.; HARLAAR, N.; PETRILL, S. A.; PLOMIN, R. Generalist genes' and mathematics in 7-year-old twins. *Intelligence*, v. 33, p. 473-489, 2005.
- KOVAS, Y.; PLOMIN, R. Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 10, n. 5, p. 198-203, 2006.
- KOVAS, Y.; PETRILL, S. A.; PLOMIN, R. The origins of diverse domains of mathematics: Generalist genes but specialist environments. *Journal of Educational Psychology*, v. 99, n. 1, p. 128-139, 2007.
- KUCIAN, K.; LOENNEKER, T.; DIETRICH, T.; DOSCH, M.; MARTIN, E.; VON ASTER, M. Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: a functional MRI study. *Behav Brain Funct*, v. 2, p. 31, 2006.
- LALOUEL, J.; RAO, D.; MORTON, N.; ELSTON, R. C. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet*, v. 35, n. 5, p. 816-26, 1983.
- LANDERL, K.; FUSSENEGGER, B.; WILLBURGER, E. Dislexia and dyscalculia: twolearning disorders with different cognitive profiles. *J Exp Child Psychol*, v. 103(3) p. 309-24.
- LANDERL, K.; MOLL, K. Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 51, n. 3, p. 287-94, 2010.
- LÁZARO, F.; WERNECK, R.; MACKERT, C.; COBAT, A.; PREVEDELLO, F.; PIMENTEL, R.; MACEDO, G.; ELEUTÉRIO, M.; VILAR, G.; ABEL, L.; XAVIER, M.; ALCAÏS, A.; MIRA, M. A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. *J Infect Dis*, v. 201, n. 10, p. 1598-605, 2010.
- LEVIN, H.; SCHELLER, J.; RICKARD, T.; GRAFMAN, J.; MARTINKOWSKI, K.; WINSLOW, M.; MIRVIS, S. Dyscalculia and dyslexia after right hemisphere injury in infancy. *Arch Neurol*, v. 53, n. 1, p. 88-96, 1996.
- LEWIS, C.; HITCH, G. J.; WALKER, P. The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- to 10-year old boys and girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v.35, n. 2, p. 283-292, 1994.
- LINDSAY, E.; HALFORD, S.; WADEY, R.; SCAMBLER, P.; BALDINI, A. Molecular cytogenetic characterization of the DiGeorge syndrome region using fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, v. 17, n. 2, p. 403-7, 1993.

LINDSAY, R.; TOMAZIC, T.; LEVINE, M.; ACCARDO, P. Attentional function as measured by a Continuous Performance Task in children with dyscalculia. *J DevBehavPediatr*, v. 22, n. 5, p. 287-92, 2001

LYON, M. et al. A validity study of the social skills rating system-teacher version with disabled and nondisabled preschool children. *Percept Mot Skills*, v. 83, n. 1, p. 307-16, 1996.

MANOR, O.; SHALEV, R.; JOSEPH, A.; GROSS-TSUR, V. Arithmetic skills in kindergarten children with developmental language disorders. *Eur J PaediatrNeurol*, v. 5, n. 2, p. 71-7, 2001.

MARUI T.; FUNATOGAWA, I.; KOISHI, S.; YAMAMOTO, K.; MATSUMOTO, H.; HASHIMOTO, O.; NANBA, E.; NISHIDA, H.; SUGIYAMA, T.; KASAI, K.; WATANABE, K.; KANO, Y.; KATO, N. Association of the neuronal cell adhesion molecule (NRCAM) gene variants with autism. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.12, p. 1–10, 2009.

MÁRKUS, A. [Numbers, counting and calculating problems in view of cognitive neurology]. *IdeggyogySz*, v. 63, n. 3-4, p. 95-112, 2010.

MAYER, E; MARTORY, M-D; PEGNA, A.J; LANDIS, T; DELAVELLE, J; ANNONI, J-M. A pure case of Gerstmann syndrome with a subangular lesion. *Brain*, v. 122, p. 1107–1120, 1999.

MAZZOCCO, M.; MYERS, G. Complexities in Identifying and Defining Mathematics Learning Disability in the Primary School-Age Years. *Ann Dyslexia*, v. 53, n. 1, p. 218-253, 2003.

MCCOMB, K.; PACKER, C.; PUSEY, A. Roaring and numerical assessment in contests between groups of female lions (Pantheraleo). *AnimBehav*, v.47, p. 379–387, 1994.

MILLER, S.; MERCER, C. Educational aspects of mathematics disabilities. *J Learn Disabil*, v. 30, n. 1, p. 47-56, 1997.

MITCHELL, K. J. Curiouser and curiouser: genetic disorders of cortical specialization. *CurrOpin Genet Dev*, v. 4, 2011.

MOLKO, N. et al. Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron*, v. 40, n. 4, p. 847-58, 2003.

MOY, S. S.; NADLER, J. J.; YOUNG, N. B.; NONNEMAN, R. J.; GROSSMAN, A. W.; MURPHY, D. L.; D'ERCOLE, A. J.; CRAWLEY, J. N.; Magnuson, T. R., LAUDER, J. M. Social approach in genetically-engineered mouse lines relevant to autism. *Genes Brain Behav*, v. 8, p. 129–142.

MONUTEAUX, M. C. et al. ADHD and dyscalculia: Evidence for independent familial transmission. *Journal of Learning Disabilities*, v. 38, n. 1, p. 86-93, 2005.

MUNRO, JOHN. Dyscalculia: A unifying concept in understanding mathematics learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, v. 8, 2003.

MURPHY, M. et al. Mathematics learning disability in girls with Turner syndrome or fragile X syndrome. *Brain Cogn*, v. 61, n. 2, p. 195-210, 2006.

NEA EDUCATION POLICY AND PRACTICE Department Center for Great Public Schools 1201 16th St., NW, Washington, D.C. 20036.

- NEWMAN, B.; MILLIKAN, R. C.; KING, M. C. Genetic epidemiology of breast and ovarian cancers. *Epidemiol Rev*, v. 19, n. 1, p. 69-79, 1997.
- NOVINSKAIA, N.; GLEZERMAN, T. [Variants of Gerstmann's syndrome in children]. *ZhNevropatolPsikhiatrIm S SKorsakova*, v. 86, n. 10, p. 1467-70, 1986.
- PAGANO, M.; GAUVREAU, K. Princípios de Bioestatística. 2.ed. São Paulo: *Cengage Learning*, p. 506, 2011.
- PARSONS, S.; BYNNER, J. Numeracy and employment. *Education Training*, v 2, p. 43-51, 1997.
- PATERSON, S. J; BROWN, J. H; GSÖDL, M. K; JOHNSON, M. H; KARMILOFF-SMITH, A. Cognitive Modularity and Genetic Disorders. *Science* v. 286, 1999.
- PIAZZA, M. et al. Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. *Cognition*, v. 116, n. 1, p. 33-41, 2010.
- PIAZZA, M.; IZARD, V. How humans count: numerosity and the parietal cortex. *Neuroscientist*, v. 15, n. 3, p. 261-73, 2009.
- PRICE, G.; HOLLOWAY, I.; RASANEN, P.; VESTERINEN, M.; ANSARI, D. Impaired parietal magnitude processing in developmental dyscalculia. *Current Biology*, v. 17, n. 24, p. R1042-R1043, 2007.
- RAGHUBAR, K.; CIRINO, P.; BARNES, M.; EWING-COBBS, L.; FLETCHER, J.; FUCHS, L. Errors in multi-digit arithmetic and behavioral inattention in children with math difficulties. *J Learn Disabil*, v. 42, n. 4, p. 356-71, 2009.
- RAMAA, S.; GOWRAMMA, I. P. A systematic procedure for identifying and classifying children with dyscalculia among primary school children in India. *Dyslexia*, v. 8, n. 2, p. 67-85, 2002.
- ROTZER, S.; LOENNEKER, T.; KUCIAN, K.; MARTIN, E.; KLAVER, P.; VON ASTER, M. Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*, v. 47, n. 13, p. 2859-65, 2009.
- ROURKE, B. P. Nonverbal Learning Disabilities. The Syndrome and the Model. New York: *Guilford Press*, 1989.
- ROUSSELLE, L., PALMERS, E.; NOEL, M. P. Magnitude Comparison in preschoolers: what counts? Influence of percentual variables. *J Exp Child Psychol*, v. 87 (1), p. 57-84.
- ROVET, J. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil*, v. 26, n. 5, p. 333-41, 1993.
- RUBINSTEN, O.; HENIK, A. Developmental dyscalculia: heterogeneity might not mean different mechanisms. *Trends CognSci*, v. 13, n. 2, p. 92-9, 2009
- RUECKERT, L.; LANGE, N.; PARTIOT, A.; APPOLLONIO, I.; LITVAN, I.; LE BIHAN, D.; GRAFMAN, J. Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI. *Neuroimage*, v. 3, n. 2, p. 97-103, 1996.

- SCALES, R.; WEBER, C. Turner syndrome: do not miss this diagnosis. *J PediatrNurs*, v. 25, n. 1, p. 66-8, 2010.
- SCHLUMBERGER, E. [Non-verbal learning disorder. Clinical features to guide diagnosis]. *Rev Neurol*, v. 40 Suppl 1, p. S85-9, 2005.
- SCOTT, W. K.; PERICAK-VANCE, M. A.; HAINES, J. L. Genetic analysis of complex diseases. *Science*, v. 275, n. 5304, p. 1327; author reply 1329-30, 1997.
- SHALEV, R.; MANOR, O.; AMIR, N.; GROSS-TSUR, V. The acquisition of arithmetic in normal children: assessment by a cognitive model of dyscalculia. *Dev Med Child Neurol*, v. 35, n. 7, p. 593-601, 1993.
- SHALEV, R.; AUERBACH, J.; GROSS-TSUR, V. Developmental dyscalculia behavioral and attentional aspects: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 36, n. 7, p. 1261-8, 1995.
- SHALEV RS, MANOR O, GROSS-TSUR V. Neuropsychological aspects of developmental dyscalculia. *Math Cognition*, v. 33, p. 105-20.
- SHALEV, R.; AUERBACH, J.; MANOR, O.; GROSS-TSUR, V. Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, v. 9 Suppl 2, p. II58-64, 2000.
- SHALEV, R.; GROSS-TSUR, V. Developmental dyscalculia. *PediatrNeurol*, v. 24, n. 5, p. 337-42, 2001.
- SHALEV, R.; MANOR, O.; KEREM, B.; AYALI, M.; BADICHI, N.; FRIEDLANDER, Y.; GROSS-TSUR, V. Developmental dyscalculia is a familial learning disability. *J Learn Disabil*, v. 34, n. 1, p. 59-65, 2001.
- SHALEV, R. Developmental dyscalculia. *J Child Neurol*, v. 19, n. 10, p. 765-71, 2004.
- SHALEV, R.; MANOR, O.; GROSS-TSUR, V. Developmental dyscalculia: a prospective six-year follow-up. *Dev Med Child Neurol*, v. 47, n. 2, p. 121-5, 2005.
- SOLTÉSZ, F. et al. A combined event-related potential and neuropsychological investigation of developmental dyscalculia. *NeurosciLett*, v. 417, n. 2, p. 181-6, 2007.
- STANESCU-COSSON, R. et al. Understanding dissociations in dyscalculia: a brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation. *Brain*, v. 123 (Pt 11), p. 2240-55, 2000.
- STARKEY, P.; COOPER, R. J. Perception of numbers by human infants. *Science*, v. 210, n. 4473, p. 1033-5, 1980.
- STEIN, L. M. *TDE: Teste de desempenho escolar. Manual para aplicação e interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1994
- STREISSGUTH, A. P., BARR, H. M., CARMICHAEL OLSON, H., SAMPSON, P. D., BOOKSTEIN, F. L., & BURGESS, D. M. Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized tests: Adolescent data from a population-based prospective study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v.18, n. 2, 248-254, 1994.
- SURESH, P.; SEBASTIAN, S. Developmental Gerstmann's syndrome: a distinct clinical entity of learning disabilities. *PediatrNeurol*, v. 22, n. 4, p. 267-78, 2000.

SWILLEN, A.; VOGELS, A.; DEVRIENDT, K.; FRYNS, J. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet*, v. 97, n. 2, p. 128-35, 2000.

TAYO, B.; DICIOCCIO, R.; LIANG, Y.; TREVISAN, M.; COOPER, R.; LELE, S.; SUCHESTON, L.; PIVER, S.; ODUNSI, K. Complex segregation analysis of pedigrees from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry reveals evidence for mendelian dominant inheritance. *PLoS One*, v. 4, n. 6, p. e5939, 2009.

THIELE, H.; NURNBERG, P. HaploPainter: a tool for drawing pedigrees with complex with haplotypes. *Bioinformatics*, v. 21, p.1730-1732, 2005.

TRIOLA, M. F. *Introdução à estatística*.7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1999. 410 p.

ULLER, C.; JAEGER, R.; GUIDRY, G.; MARTIN, C. Salamanders (*Plethodoncinereus*) go for more: rudiments of number in an amphibian. *AnimCogn*, v. 6, n. 2, p. 105-12, Jun 2003.

VAN EIMEREN, L.; NIOGI, S.; MCCANDLISS, B.; HOLLOWAY, I.; ANSARI, D. White matter microstructures underlying mathematical abilities in children. *Neuroreport*, v. 19, n. 11, p. 1117-21, 2008.

VELLUTINO, F. R.; FLETCHER, J. M.; SNOWLING, M. J.; SCANLON, D. M. Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *J Child Psychol Psychiatry*, v. 45, n. 1, p. 2-40.

VON ASTER, M. Developmental dyscalculia in children: review of the literature and clinical validation. *Acta Paedopsychiatr*, v. 56, n. 3, p. 169-78, 1994.

VON ASTER, M. Developmental cognitive neuropsychology of number processing and calculation: varieties of developmental dyscalculia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, v. 9 Suppl 2, p. II41-57, 2000.

VON ASTER, M.; SHALEV, R. Number development and developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol*, v. 49, n. 11, p. 868-73, 2007.

WILLCUTT, E.; PENNINGTON, B.; DUNCAN, L.; SMITH, S.; KEENAN, J.; WADSWORTH, S.; DEFRIES, J.; OLSON, R. Understanding the complex etiologies of developmental disorders: behavioral and molecular genetic approaches. *J DevBehavPediatr*, v. 31, n. 7, p. 533-44, 2010.

WILSON, A.; REVKIN, S.; COHEN, D.; COHEN, L.; DEHAENE, S. An open trial assessment of "The Number Race", an adaptive computer game for remediation of dyscalculia. *Behav Brain Funct*, v. 2, p. 20, 2006.

WILSON, A.; DEHAENE, S. Number sense and developmental dyscalculia. *HumamBehavior Learning and the Developing Brain: Atypical Development* p. 212-238, 2007

ZINN, A.; ROELTGEN, D.; STEFANATOS, G.; RAMOS, P.; ELDER, F.; KUSHNER, H.; KOWAL, K.; ROSS, J. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct*, v. 3, p. 24, 2007.

Aprovação pela COEP/UFMG



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 42/08

**Interessado(a): Prof. Vitor Geraldi Haase
Departamento de Psicologia
Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Discalculia do desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO 2 - TCLE

Título da Pesquisa:

Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares

Prezado (a) responsável,

Este é um convite para você participar *voluntariamente* em uma pesquisa que irá avaliar algumas das habilidades cognitivas de seu filho. **Estamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes e durante a execução da mesma.**

Leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.

1. Objetivos do estudo

A pesquisa objetiva avaliar as habilidades matemáticas de seu filho e os fatores que podem influenciar em seu aprendizado. Acreditamos que esses dados podem contribuir para o conhecimento do estado atual da aprendizagem da matemática entre as crianças de Belo Horizonte, e para a obtenção de informações acerca da recorrência familiar das dificuldades de aprendizagem aritmética. Os resultados do estudo contribuirão para a realização de um planejamento educacional que favoreça a aprendizagem das crianças com dificuldade de aprendizagem.

2. Procedimentos da avaliação

Caso você autorize a participação de seu filho na pesquisa, a criança será avaliada quanto ao seu desempenho escolar, além de realizar testes que investigam funções relacionadas à aprendizagem como inteligência, atenção, memória, percepção, destreza motora, velocidade de realização das tarefas, linguagem, planejamento e leitura em aproximadamente uma sessão de 1 hora. As tarefas serão propostas procurando-se promover e manter a motivação da participante. Adicionalmente, acontecerá uma coleta de sangue simples (10 ml de sangue de uma veia do braço) para realização de análise genética, com o objetivo de investigar as bases genéticas da discalculia.

2.1 Coleta e análise do material genético

A coleta de sangue será realizada por profissional de saúde habilitado e com experiência na coleta de sangue, inclusive de crianças. O sangue será utilizado para análises genéticas no Laboratório de Genética Humana e Molecular do ICB-UFMG. As análises genéticas têm o objetivo de verificar se existe algum padrão de variação nos genes que se associa com dificuldades de aprendizagem na matemática. O sangue será armazenado em um banco de material biológico sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho, regulamentado pelo Conselho de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e poderá ser utilizado em outras pesquisas eventualmente aprovadas pela COEP.

3 Realização da Pesquisa

A pesquisa está sendo conduzida pelo Programa de Pós Graduação de Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento da UFMG e pelo Laboratório de Genética Humana e Molecular da UFMG.

4 Participação voluntária e sem compromisso financeiro

Como sua participação é voluntária, não implica em nenhum compromisso financeiro entre você e a equipe da UFMG.

5 Liberdade de recusa e de desistência

Você poderá negar o consentimento ou mesmo retirar seu filho em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo para este. Ele também participa voluntariamente em todas as etapas da pesquisa, tendo a liberdade de se recusar a participar em qualquer momento.

6 Garantia de sigilo

Os resultados da pesquisa serão utilizados em trabalhos científicos publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras sem revelar sua identidade e da criança ou adolescente.

7 Riscos

O risco biológico envolvido é mínimo. A coleta de sangue pode doer um pouco e deixar uma mancha no local, mas como numa escoriação rotineira, desaparece com o passar do tempo. Todo o material utilizado para coleta é estéril e descartável, **não existindo nenhum risco de contrair doenças.**

8 Benefícios em participar da pesquisa

Ao final, você obterá oralmente e por escrito, sob a forma de aconselhamento e de um relatório, os resultados da análise dos dados de seu filho realizada por profissionais das áreas da neurologia, genética e psicologia. Caso seja identificado algum problema de saúde ou alguma necessidade educacional, a família será orientada e o participante encaminhado para os serviços disponíveis na comunidade com o objetivo de otimizar a saúde, o bem-estar e as capacidades de aprendizagem deste. Assim, você receberá informações sobre o desenvolvimento de seu filho e níveis de aprendizagem, identificando pontos positivos e limitações que podem ser trabalhadas.

Agradecemos sua atenção e valiosa colaboração, subscrevendo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase
CRM-MG 29960-T
Coordenador da Pesquisa
Professor Adjunto do Departamento de Psicologia da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
Tel: (31)34096295, (31)91059589/ E-mail: haase@fafich.ufmg.br

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho
Pesquisadora responsável pela parte genética da pesquisa
Professora Adjunta do Departamento de Biologia Geral da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, ICB-UFMG
Laboratório de Genética Humana e Molecular
Tel: (31)34092598/ E-mail: mraquel@icb.ufmg.br

Fernanda de Oliveira Ferreira

CRP 04/22247
Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060

Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento

Tel: (31)34096295/ E-mail: ferreirao@yahoo.com.br

Para maiores esclarecimentos você pode consultar também o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG), na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG

Tel: (31)34094592/ E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Responsável

Eu, _____,
responsável pela participante _____,
abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e propostas da pesquisa 'Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares' e concordo em participar voluntariamente na mesma.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura

Participante

Eu, _____,
abaixo assinado, declaro ter sido informada sobre os procedimentos e propostas da pesquisa 'Discalculia do desenvolvimento em crianças de idades escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares' e concordo em participar voluntariamente na mesma.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura

Contato telefônico (Preenchimento não-obrigatório): (____) _____

ANEXO 3 - Questionário para coleta da história familiar dos parentes probandos


 Universidade Federal
de Minas Gerais

 Projeto Discalculia – FICHA do Parente DNA nº

Entrevistador:	Data:
Local da averiguação (nome escola, hospital, ambulatório):	Tipo de entrevista: () Telefone () On line () Presencial
Família número:	Número no heredograma:
Nome do probando:	

Nome completo do sujeito:		
Nome da mãe:	Nome do pai:	
Cidade:	Data de nasc: / /	Idade:
Telefone:	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Parentesco com probando (tipo e lado):
Profissão/ Ocupação:	Escolaridade (último ano aprovado):	CLASSIFICAÇÃO: <input type="checkbox"/> DAM <input type="checkbox"/> DAME <input type="checkbox"/> CONTROLE

Ele(a) faz as quatro operações da matemática? Mais: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Menos: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Vezes: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Dividir: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Ele(a) já sabe ler e escrever? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Sabe dar e receber troco? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Ele consegue andar sozinho na rua? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Sabe ver horas? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Sabe direita e esquerda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Existe algum parentesco entre os pais (primos, etc.)	Ele(a) sofre de alguma doença?
Que doenças já teve?	Como foi a gravidez? Usou medicamento, droga ou álcool durante a gravidez? Qual? Quando? Frequência e quantidade?
	Renda familiar:

ANEXO 4 - Questionário para coleta da história familiar do probando


 Universidade Federal
de Minas Gerais

Projeto Discalculia – FICHA do Probando

DNA nº

Entrevistador:	Data:
Local da averiguação (nome escola, hospital, ambulatório):	Tipo de entrevista: () Telefone () On line () Presencial
Família número:	Número no heredograma:

Nome do probando:		
Nome da mãe:	Nome do pai:	
Cidade:	Data de nasc: / /	Idade:
Telefone:	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Profissão/ Ocupação:
Escolaridade (último ano aprovado):	CLASSIFICAÇÃO: <input type="checkbox"/> DAM <input type="checkbox"/> DAME <input type="checkbox"/> CONTROLE	

Ele(a) realiza as quatro operações da matemática? Mais: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Menos: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Vezes: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI Dividir: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Ele(a) sabe ler e escrever sem dificuldade? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Sabe dar e receber troco? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Ele consegue andar sozinho na rua? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Sabe ver horas? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI	Sabe direita e esquerda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NÃO SEI
Ele(a) sofre de alguma doença?	Existe algum parentesco entre os pais (primos, etc.)
Que doenças já teve?	Como foi a gravidez? Usou medicamento, droga ou álcool durante a gravidez? Qual? Quando? Frequência e quantidade?
	Renda familiar:

Anexo 5 – Heredogramas das 58 famílias dos probandos DAM, DAME e controle

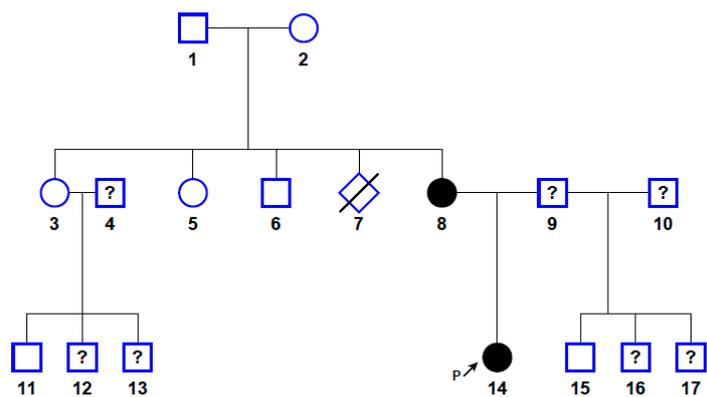


FIGURA 7 - Família 1, DAM.

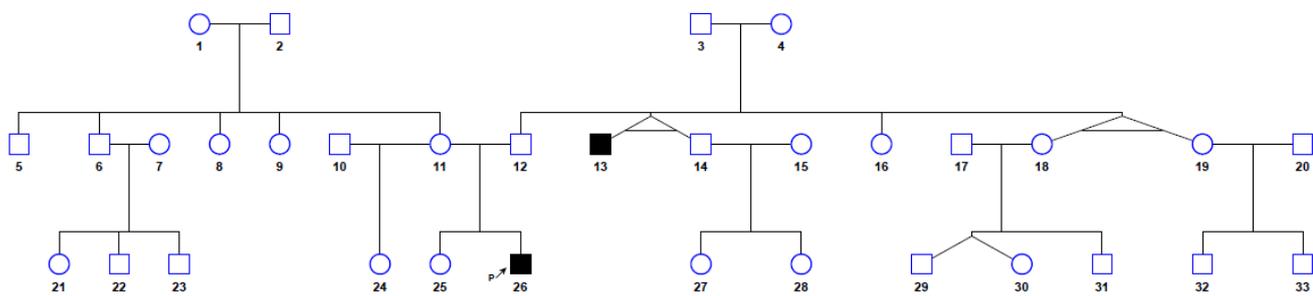


FIGURA 8 - Família 2, DAME.

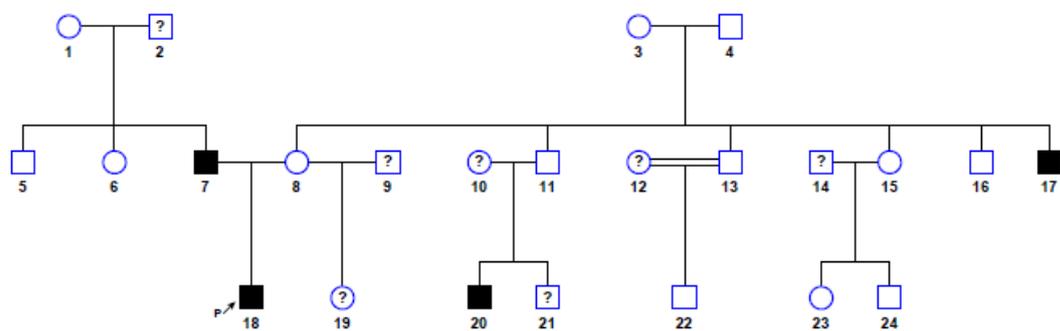


FIGURA 9 - Família 3, DAME.

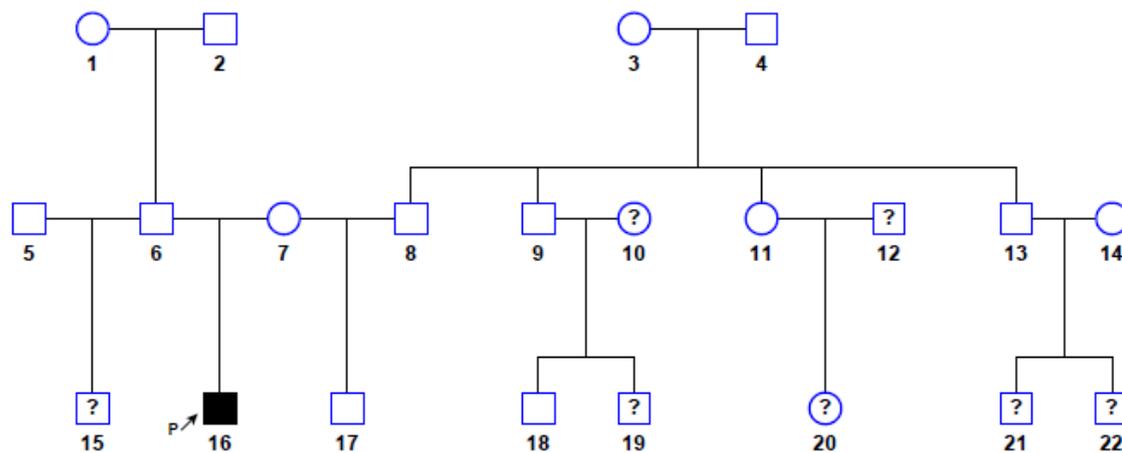


FIGURA 10 - Família 4, DAME.

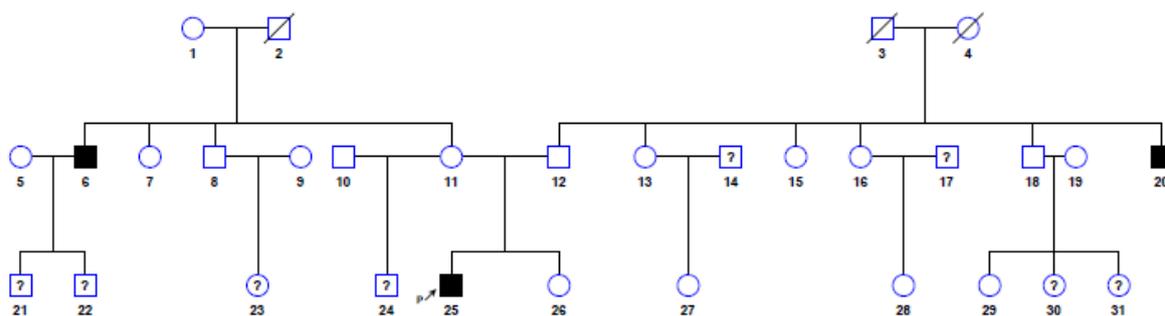


FIGURA11 - Família 5, DAME.

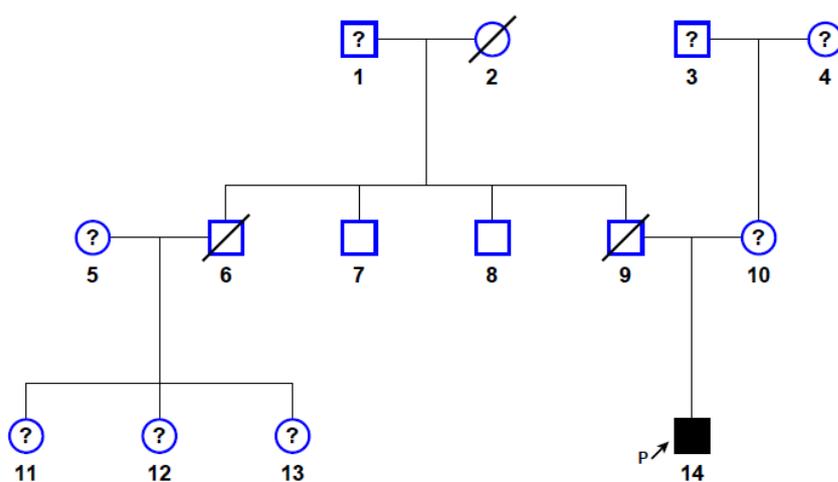


FIGURA12 - Família 6, DAME.

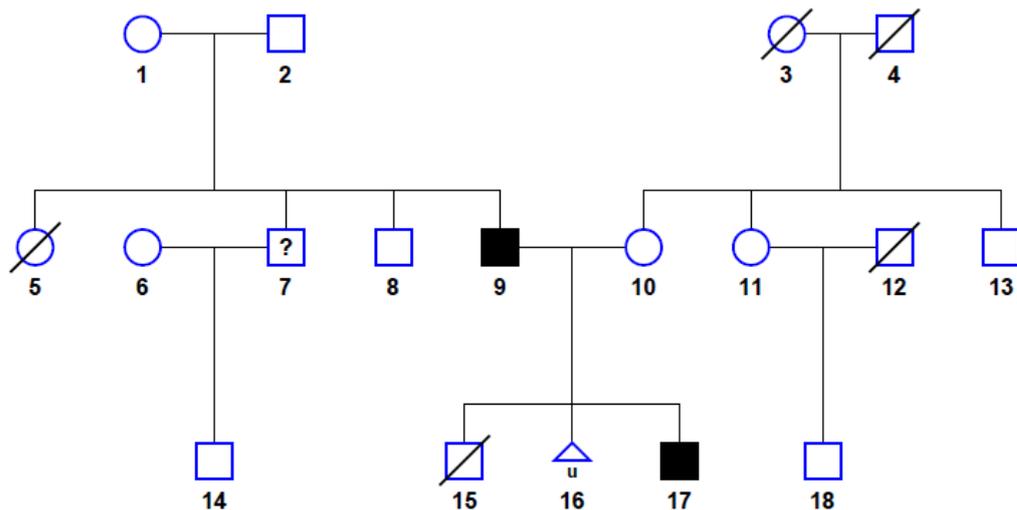


FIGURA13 - Família 7, DAM.

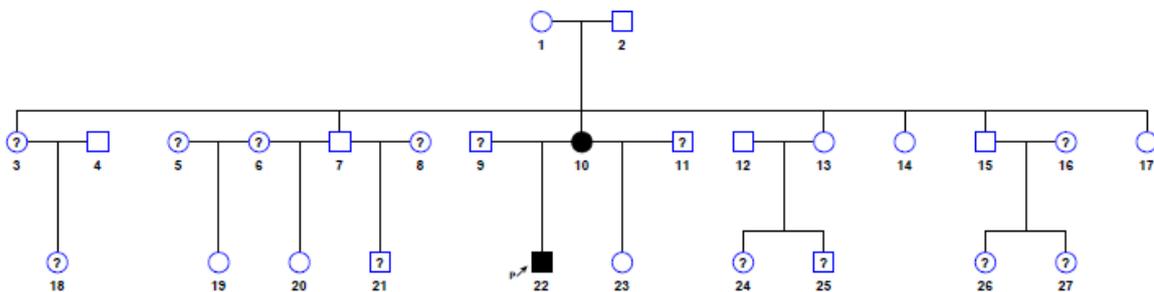


FIGURA 14 - Família 8, DAM.

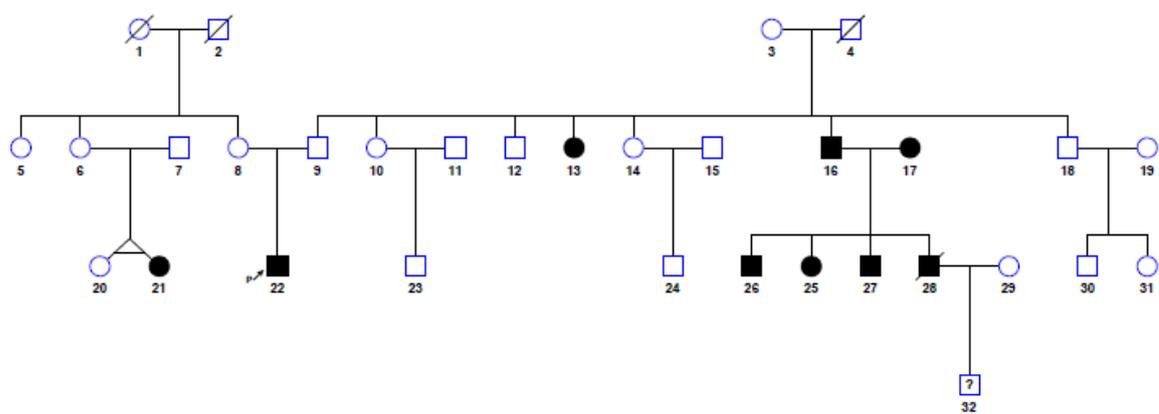


FIGURA15 - Família 9, DAM.

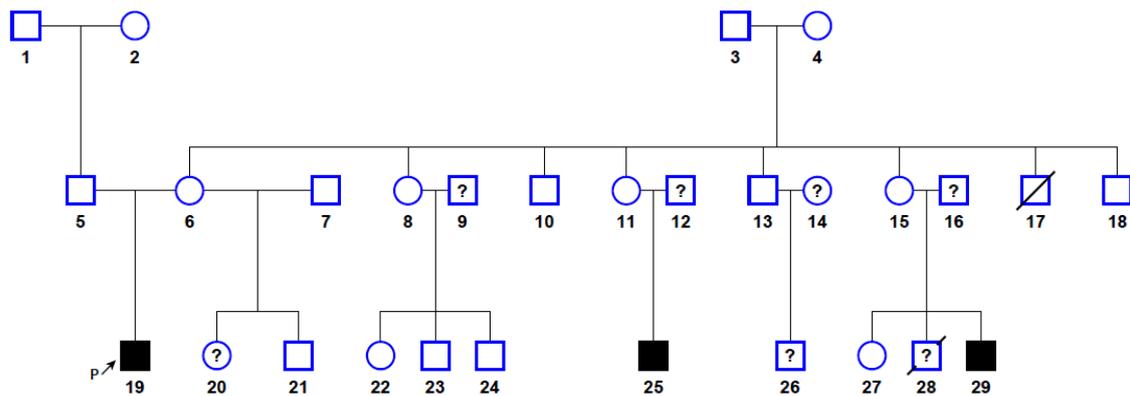


FIGURA 16 - Família 10, DAM.

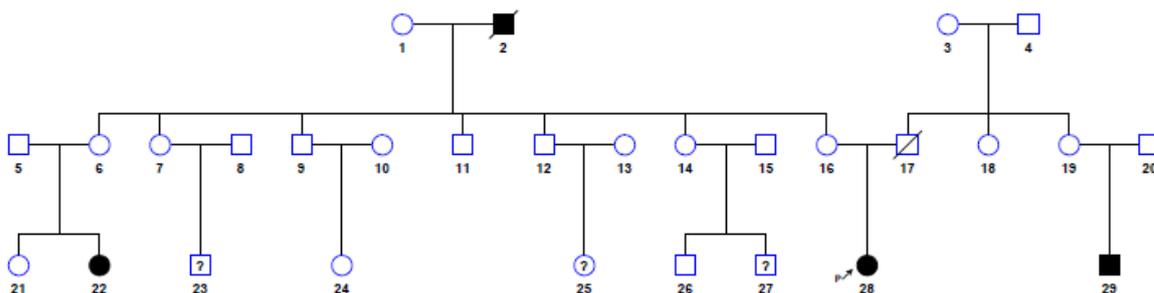


FIGURA 17 - Família 11, DAM.

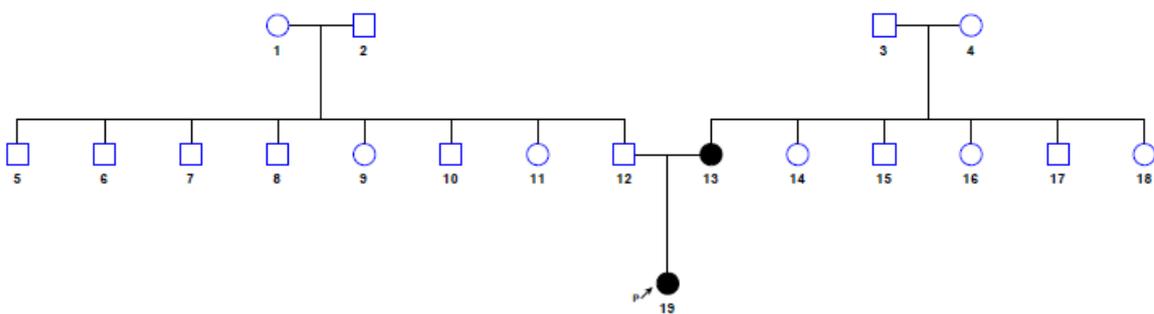


FIGURA 18 - Família 12, DAM.

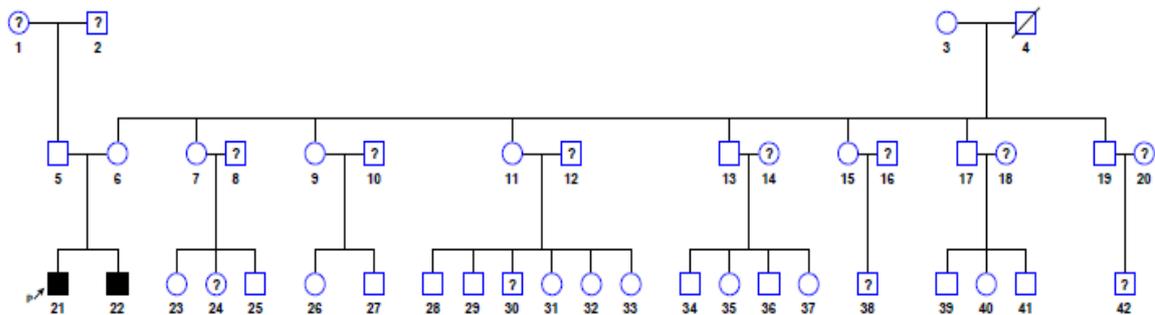


FIGURA19 - Família 13, DAM.

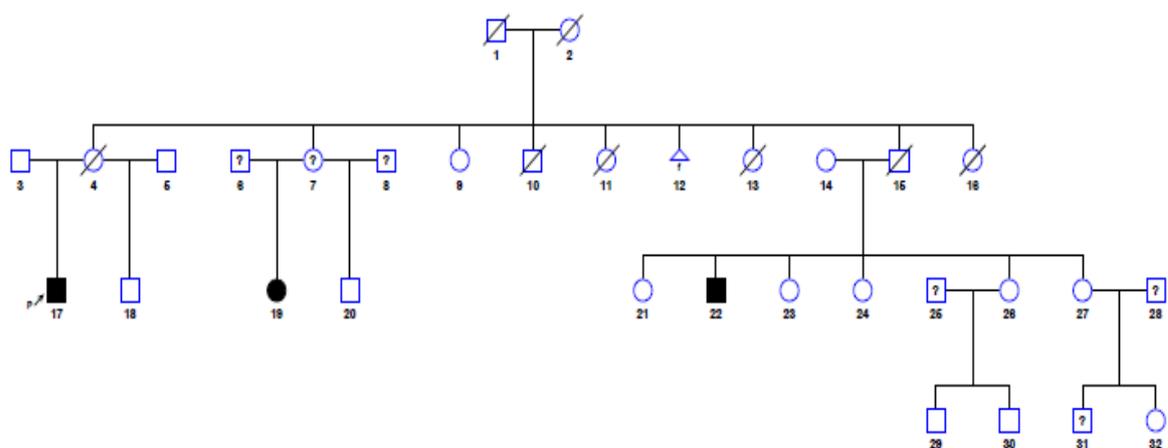


FIGURA 20 - Família 14, DAM.

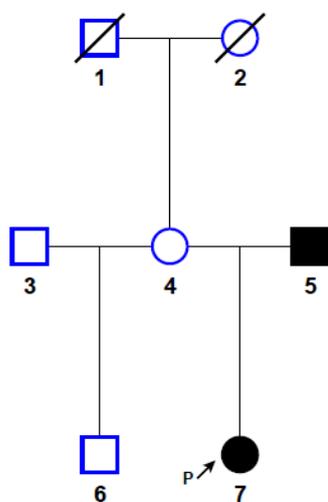


FIGURA21 - Família 15, DAM.

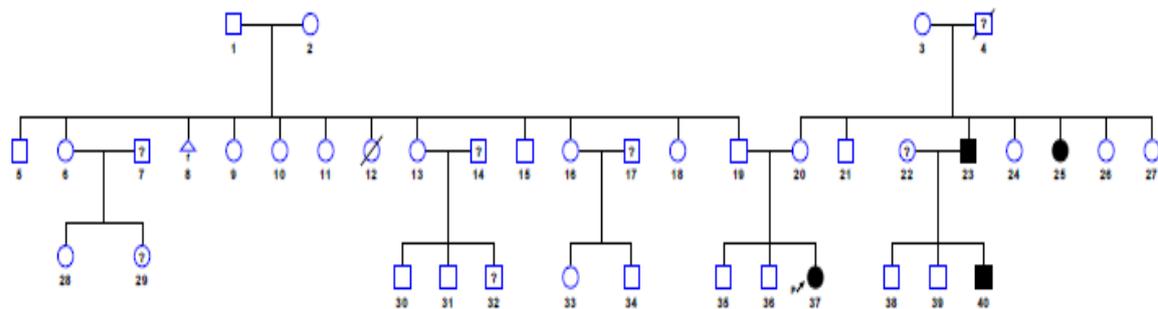


FIGURA22 - Família 16, DAM.

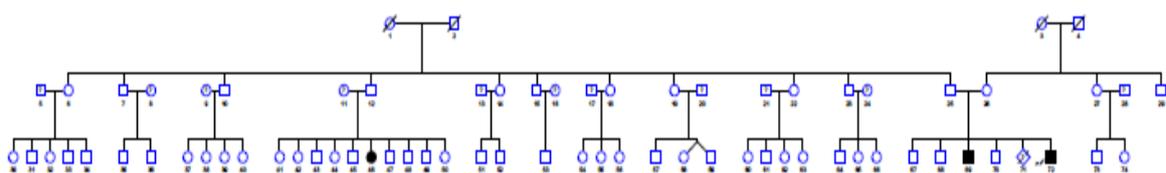


FIGURA 23 - Família 17, DAM.

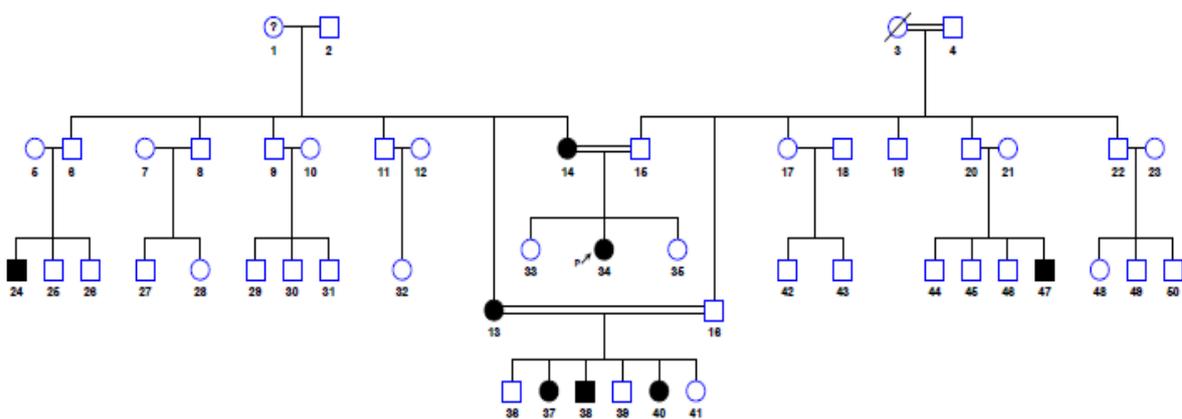


FIGURA 24 - Família 18, DAM.

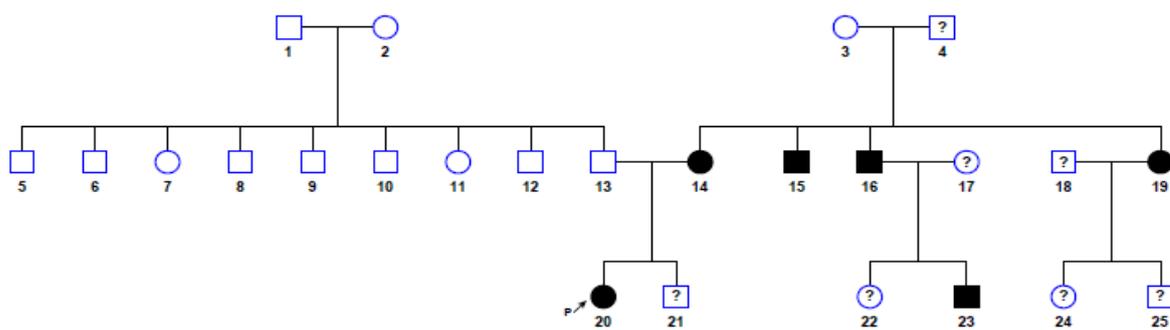


FIGURA25 - Família 19, DAM.

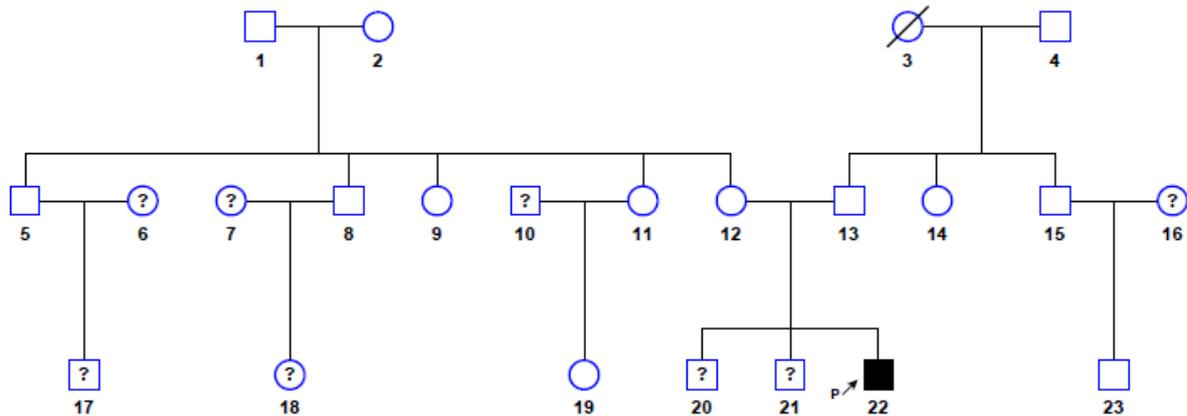


FIGURA 26 - Família 21, DAM.

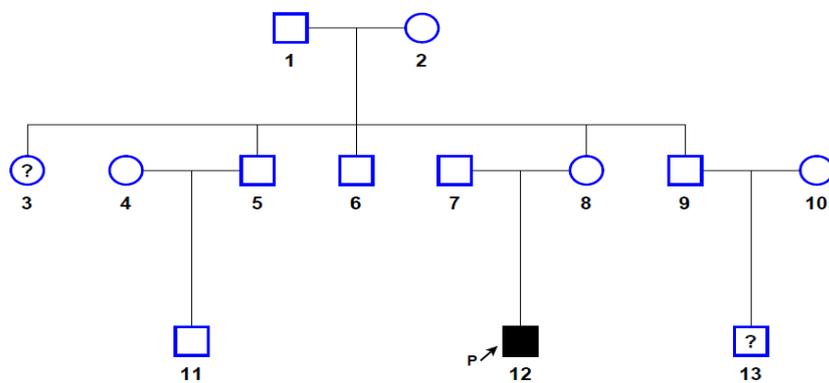


FIGURA 27 - Família 22, DAME.

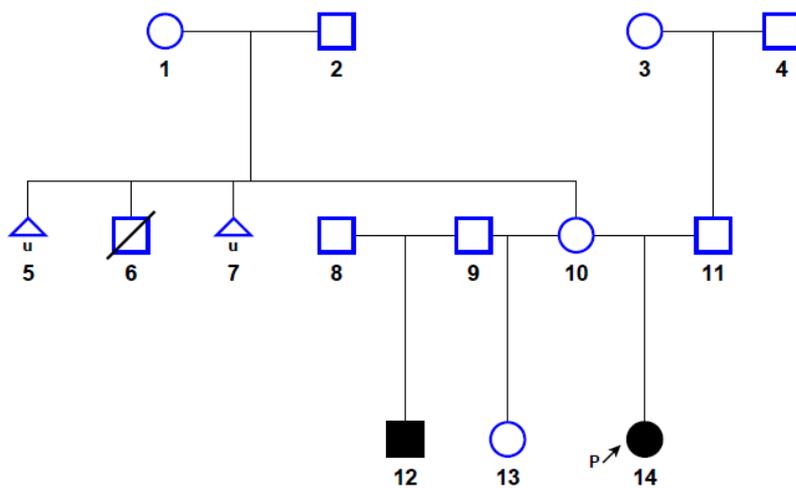


FIGURA 28 – Família 23, DAM.

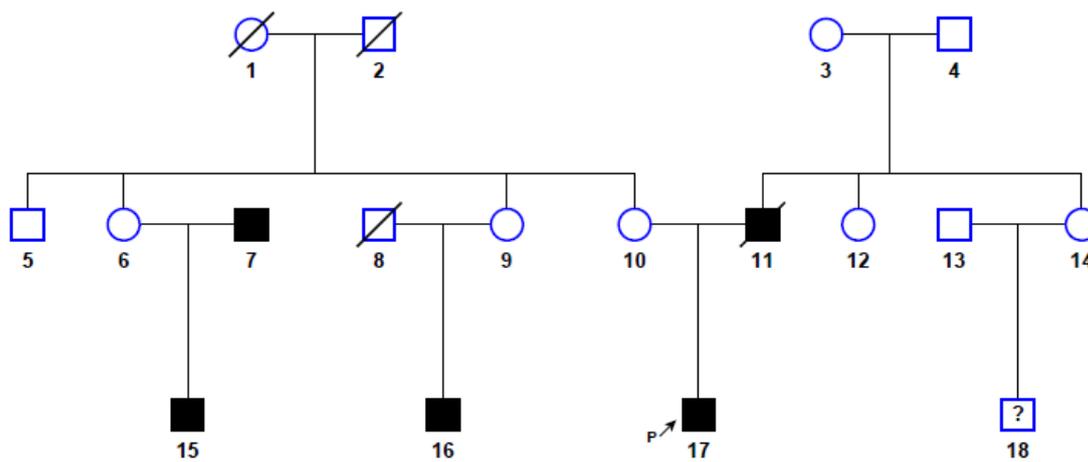


FIGURA29 - Família 24, DAM.

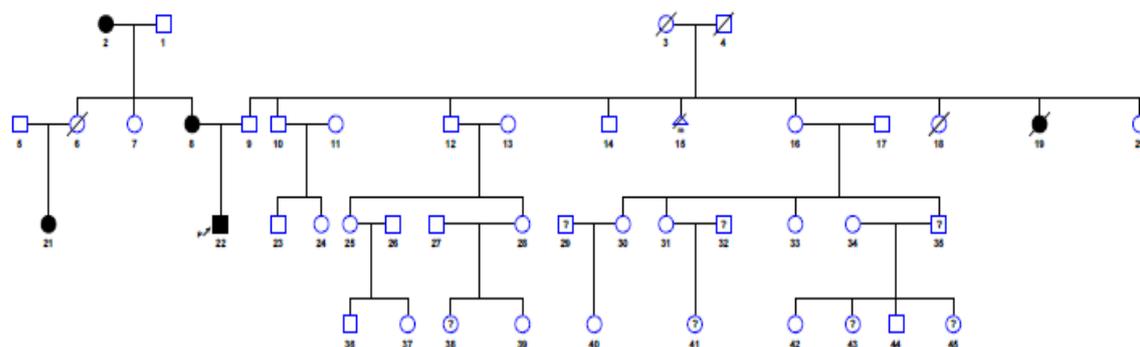


FIGURA30 - Família 25, DAM.

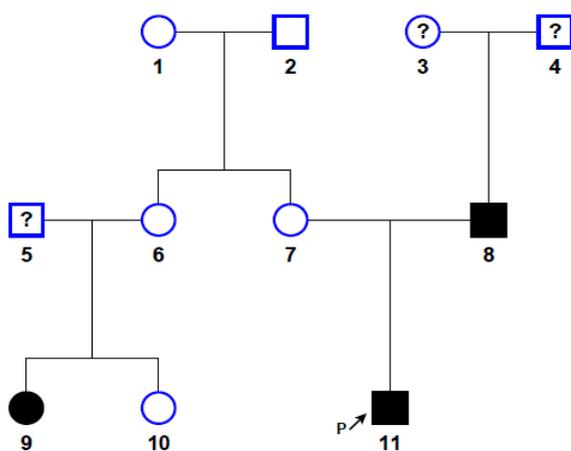


FIGURA31 - Família 26, DAME.

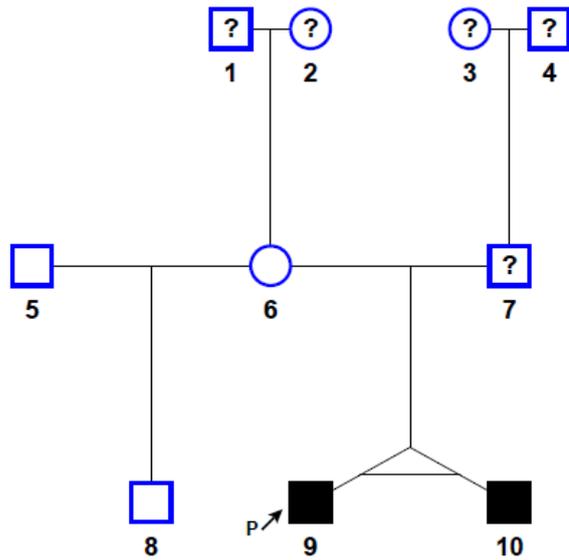


FIGURA32 - Família 27, DAME.

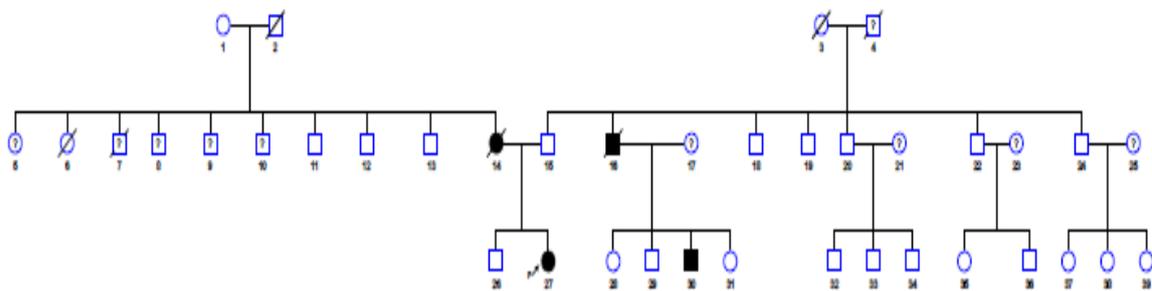


FIGURA33 - Família 29, DAME.

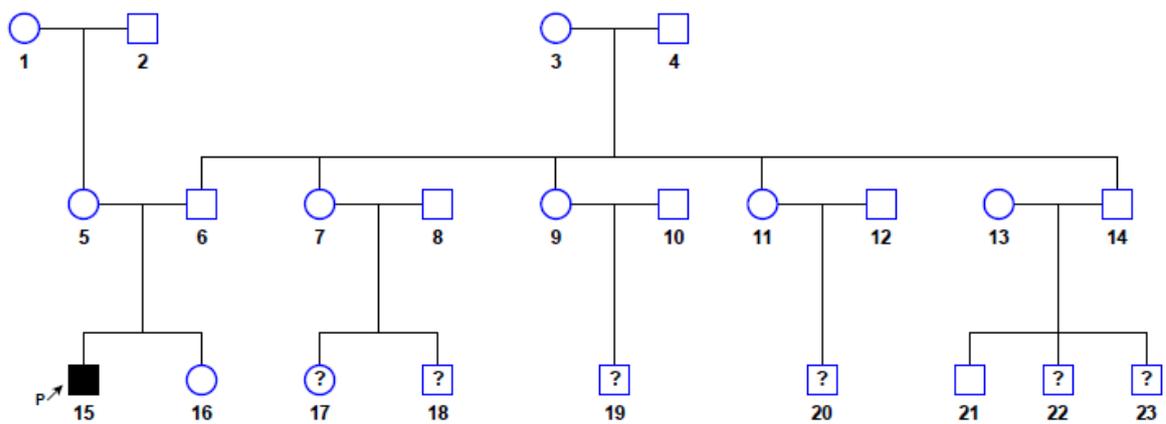


FIGURA 34 - Família 30, DAM.

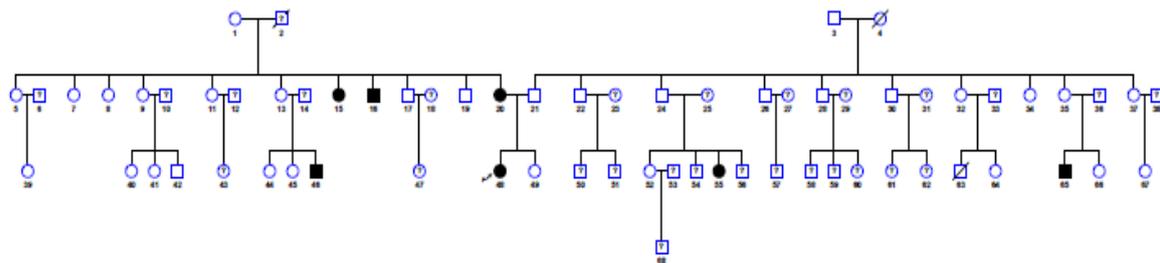


FIGURA 35 - Família 31, DAM.

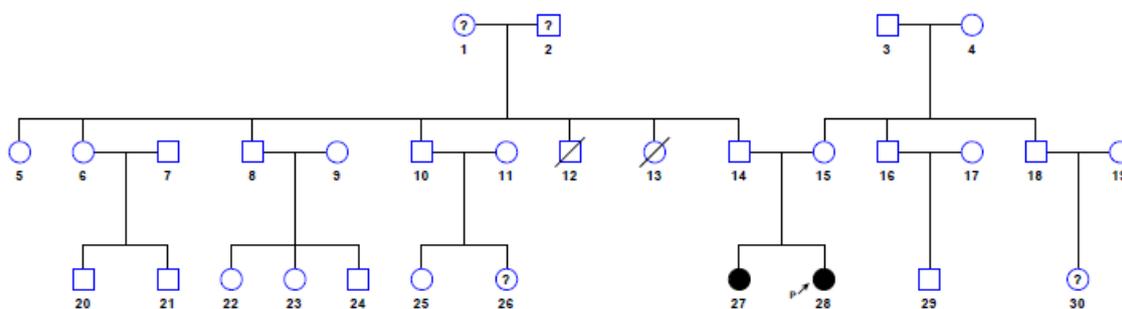


FIGURA 36 - Família 32, DAME.

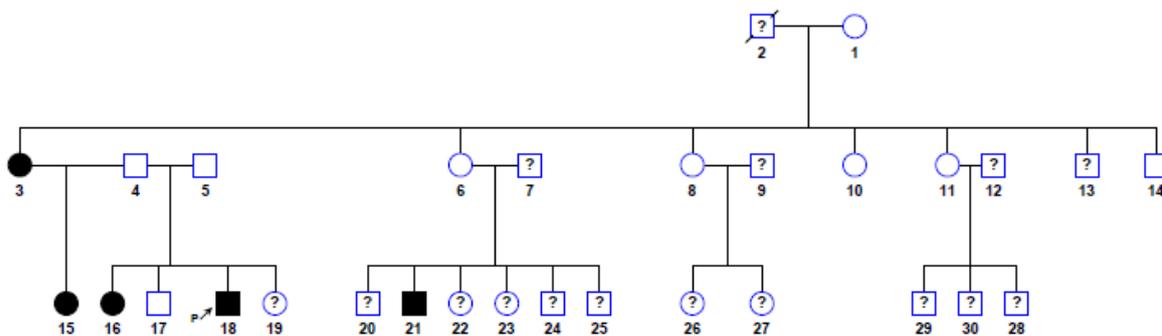


FIGURA 37 - Família 33, DAM.

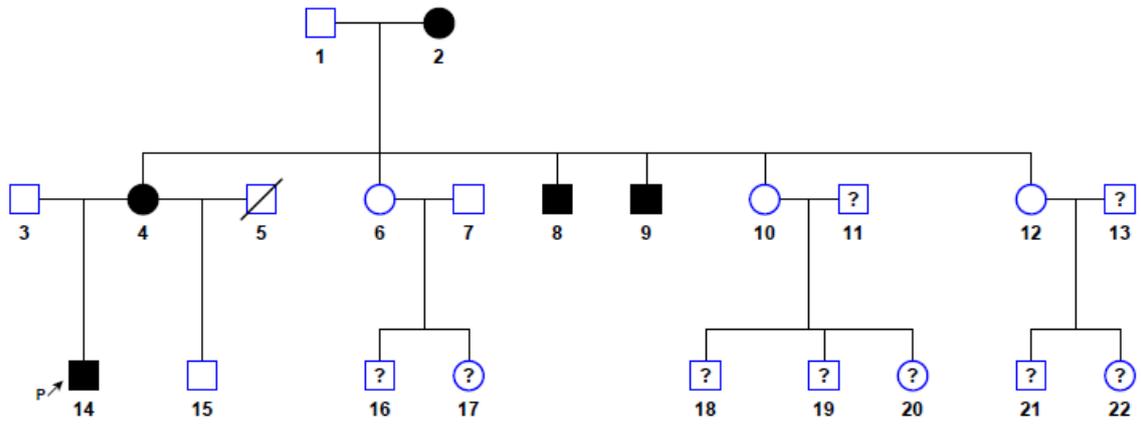


FIGURA 38 - Família 34, DAM.

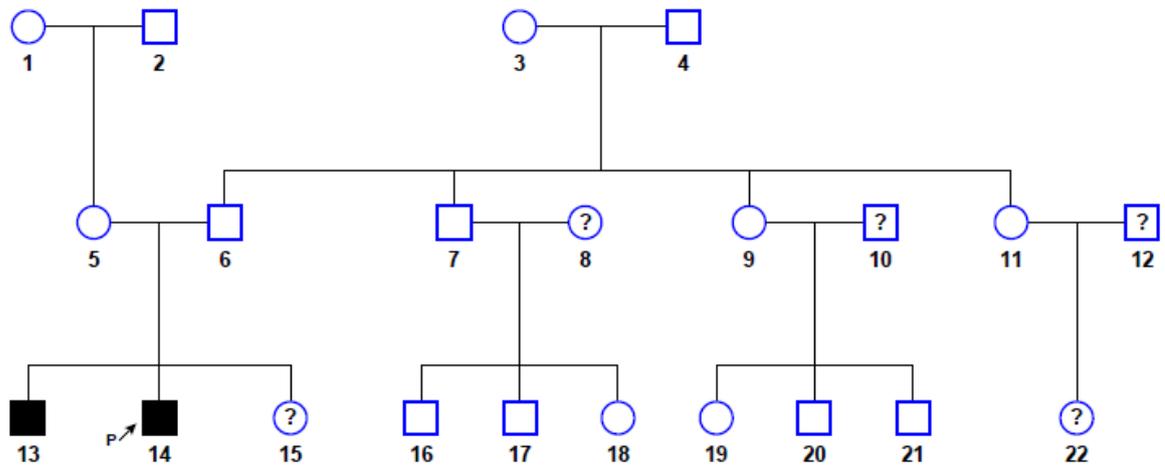


FIGURA 39 - Família 35, DAME.

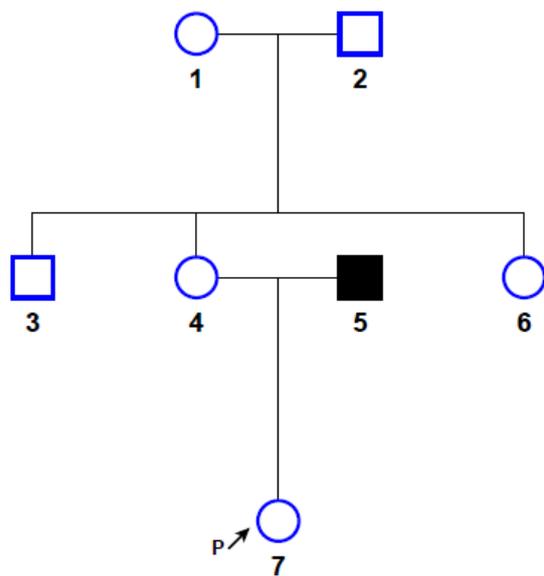


FIGURA 40 - Família 36, controle

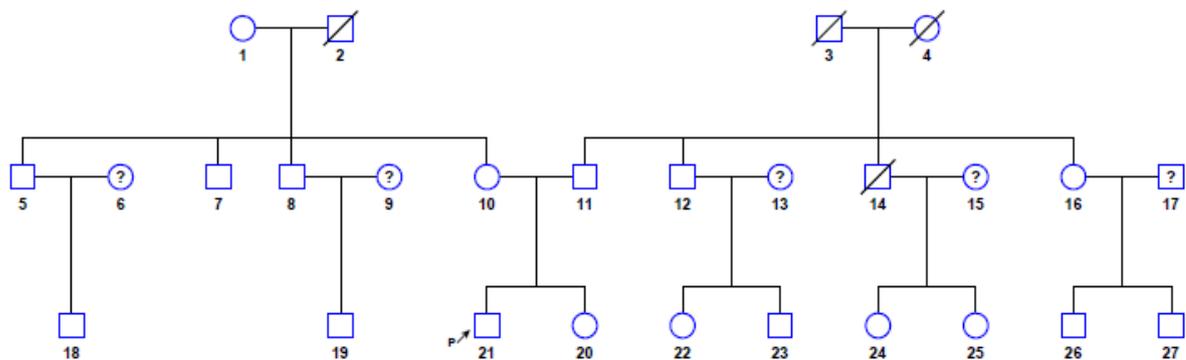


FIGURA 41 - Família 37, controle.

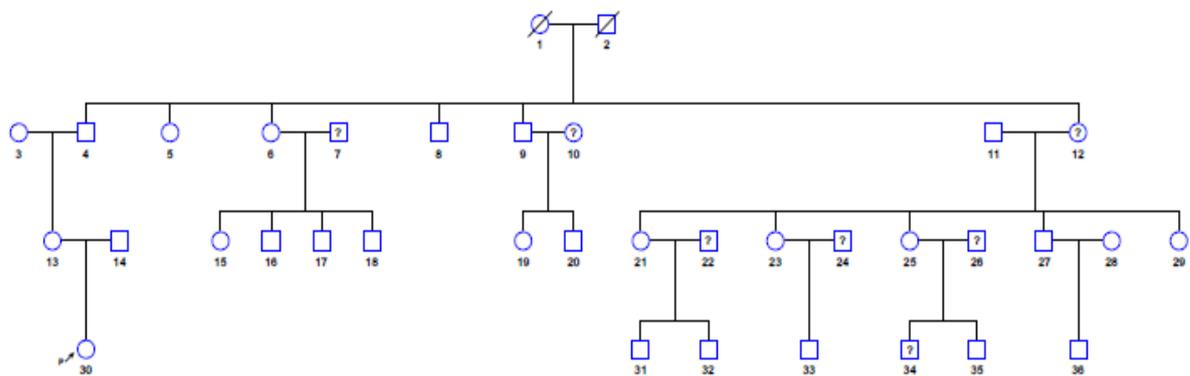


FIGURA 42 - Família 38, controle.

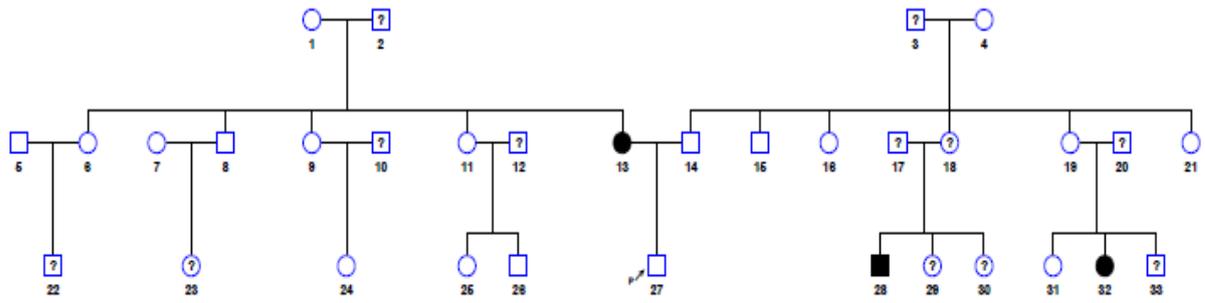


FIGURA 43- Família 39, controle

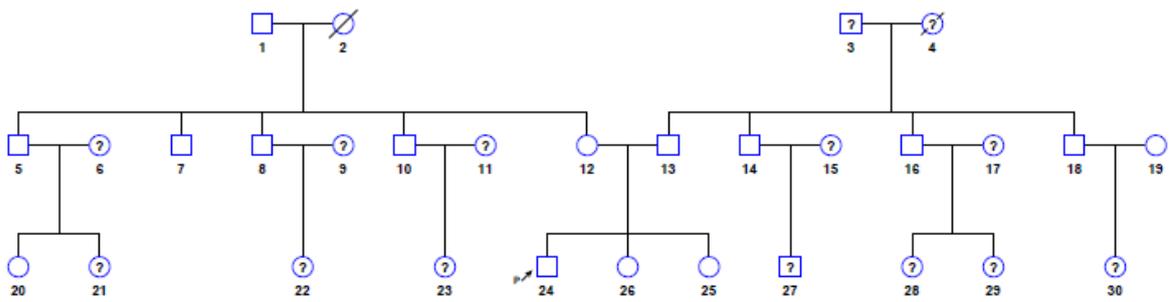


FIGURA 44 - Família 40, controle.

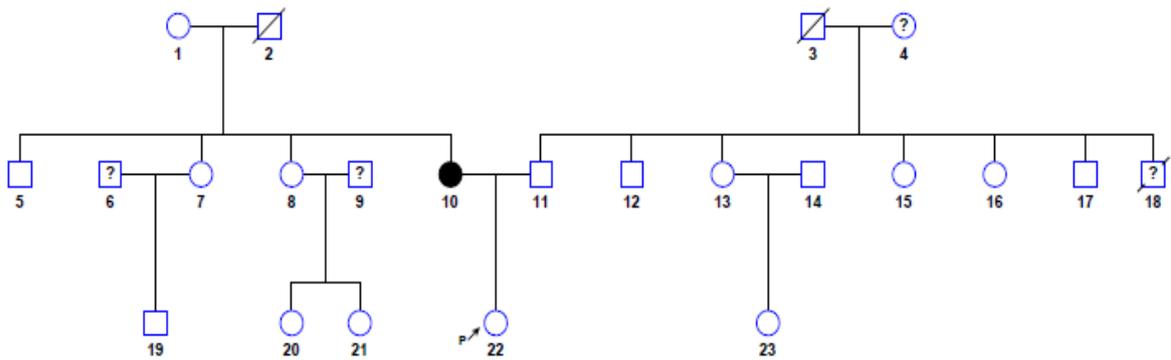


FIGURA 45 - Família 41, controle.

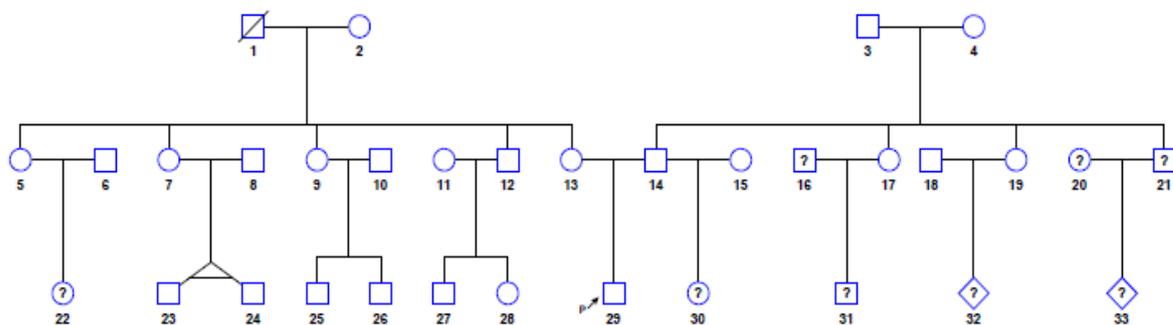


FIGURA 46 - Família 42, controle.

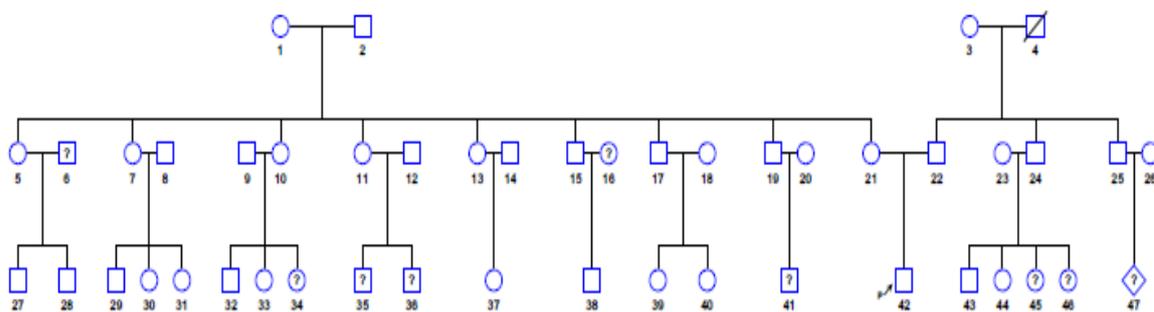


FIGURA 47 - Família 43, controle.

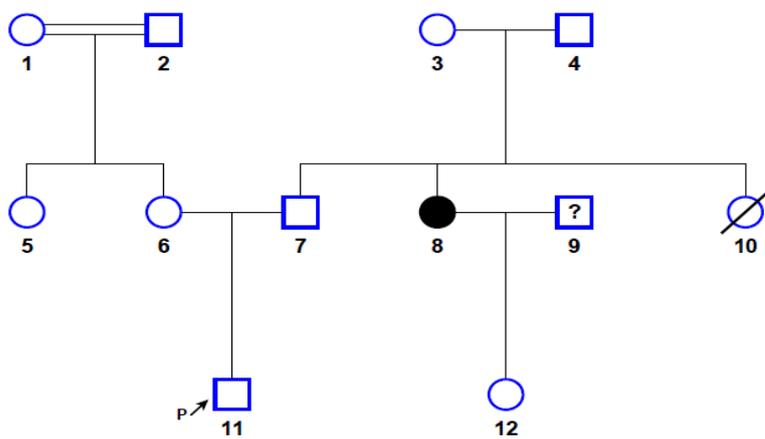


FIGURA 48 - Família 44, controle.

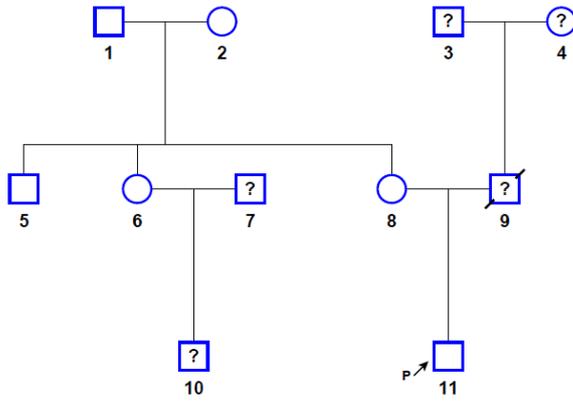


FIGURA 49 - Família 45, controle.

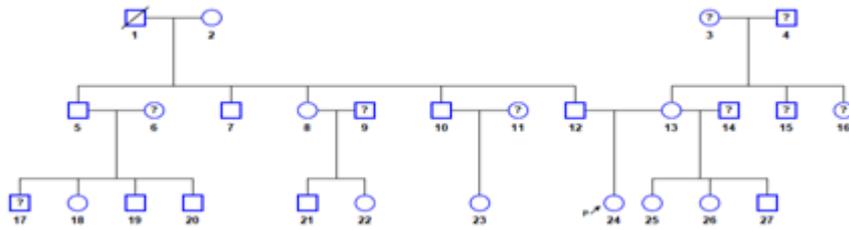


FIGURA 50 - Família 46, controle.

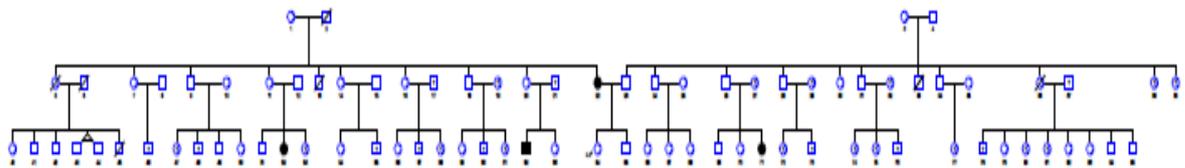


FIGURA 51 - Família 47, controle.

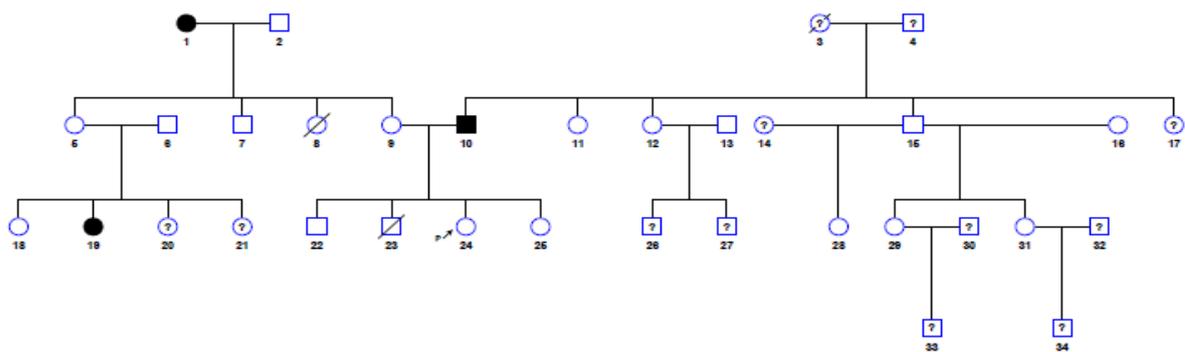


FIGURA 52 - Família 48, controle.

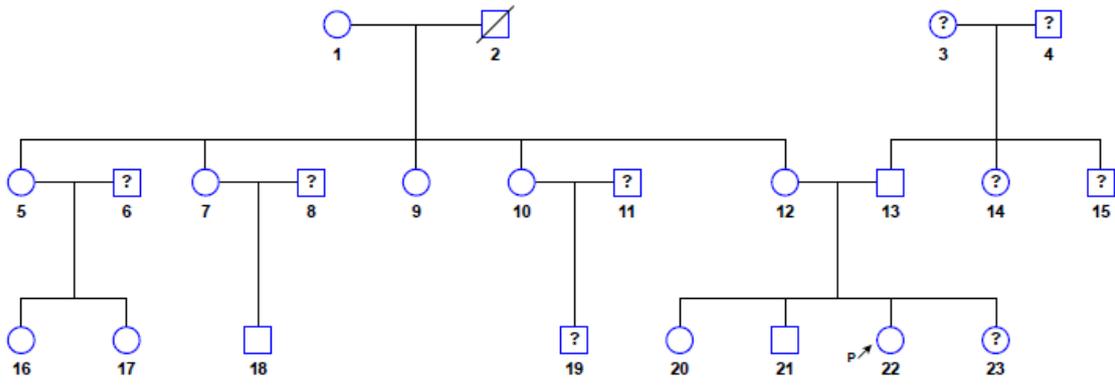


FIGURA 53 - Família 49, controle.

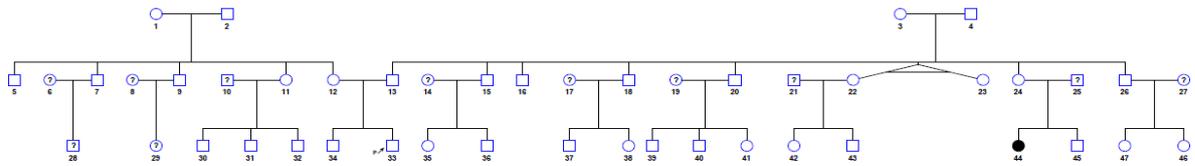


FIGURA 54 - Família 50, controle.

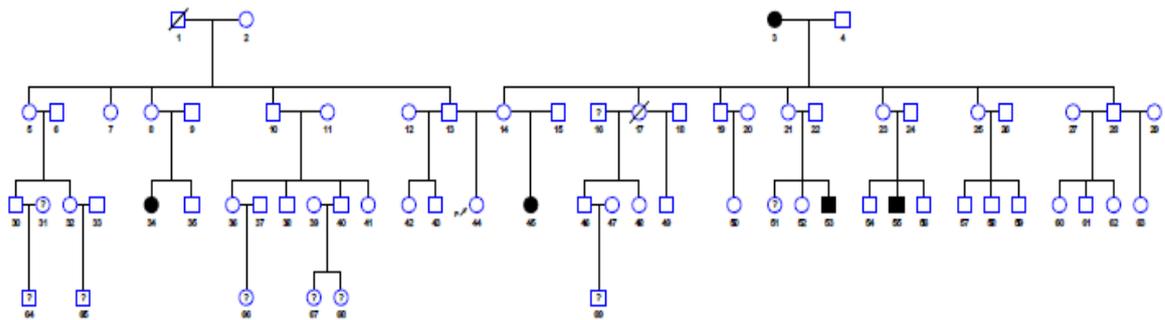


FIGURA 55 - Família 51, controle.

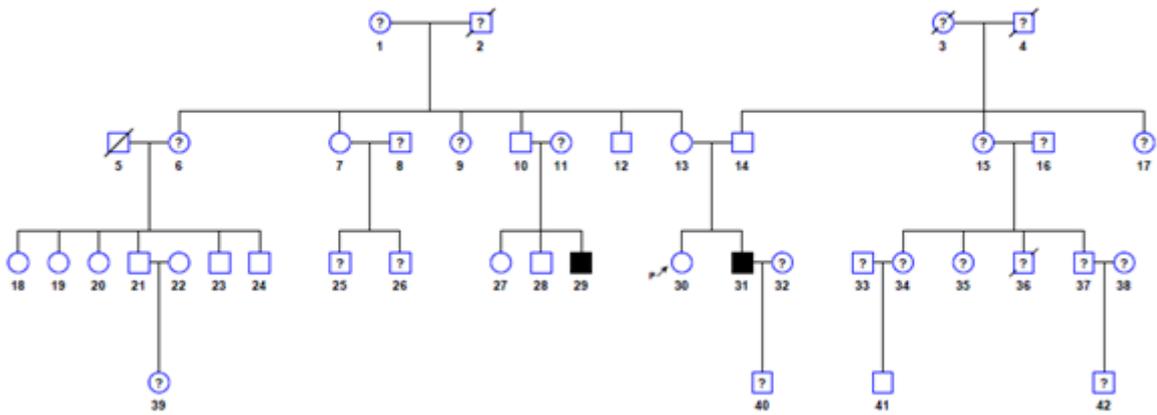


FIGURA 56 - Família 52, controle.

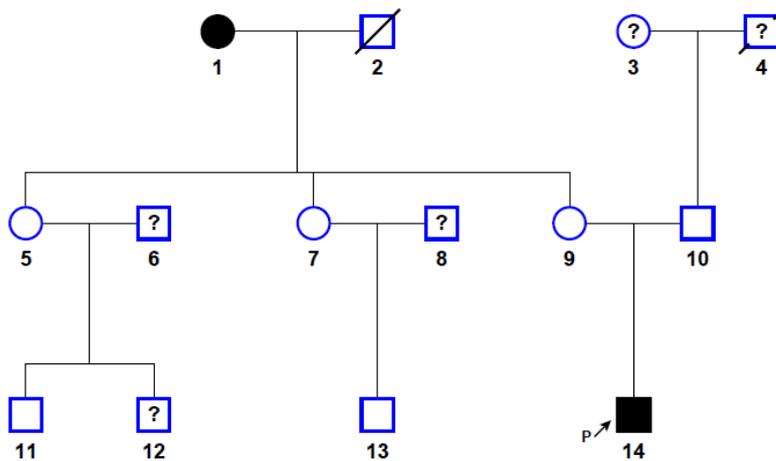


FIGURA 57 - Família 53, DAME.

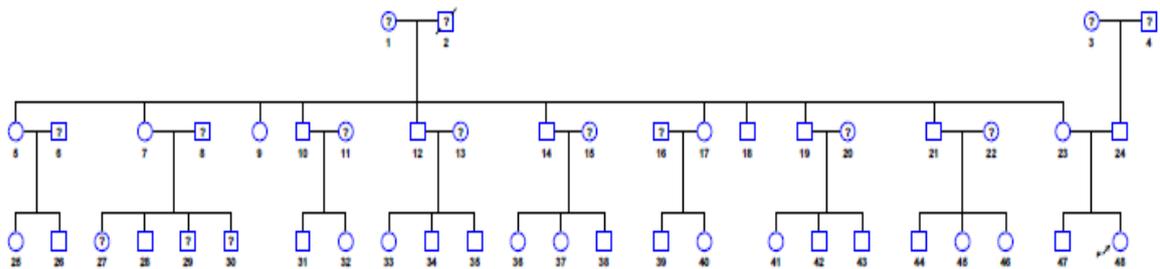


FIGURA 58 - Família 54, controle.

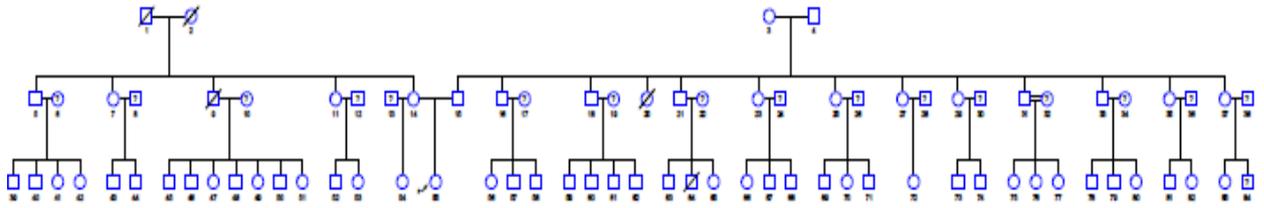


FIGURA 59 - Família 55, controle.

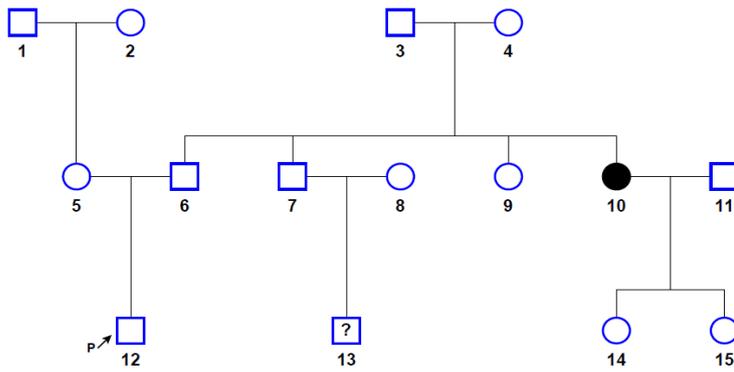


FIGURA60 - Família 56, controle.

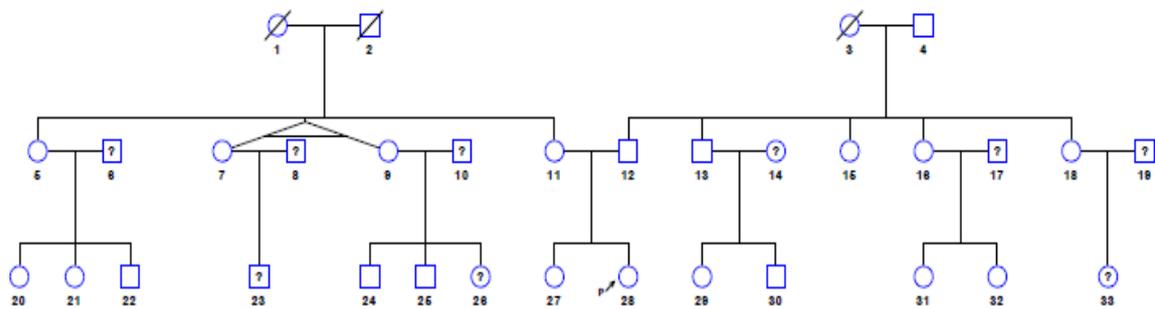


FIGURA 61 - Família 57, controle.

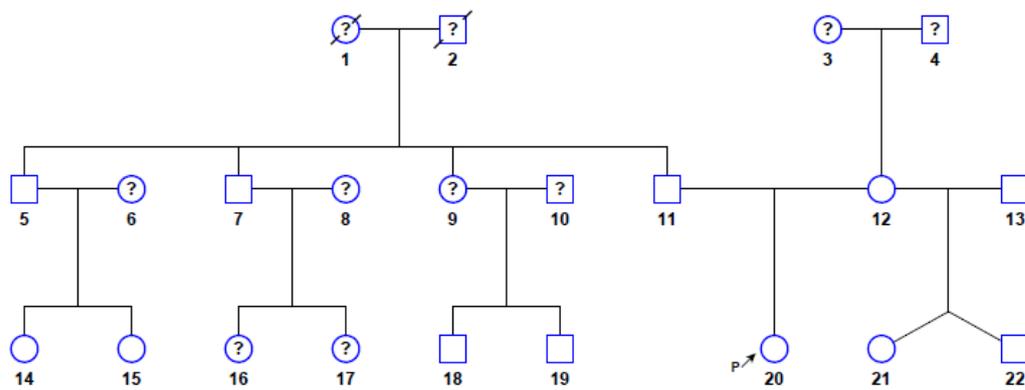


FIGURA 62- Família 58, controle.

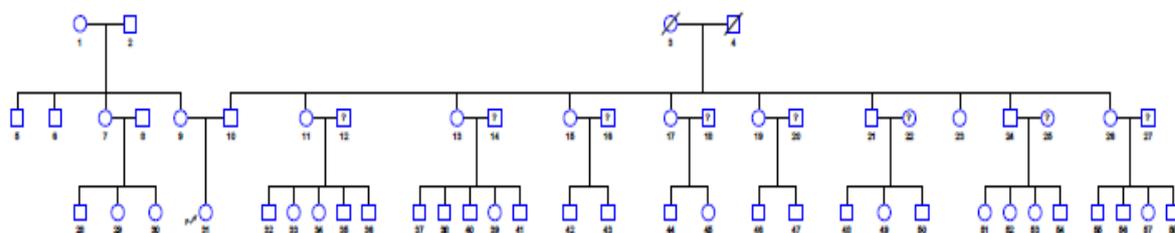


FIGURA 63 - Família 59, controle.

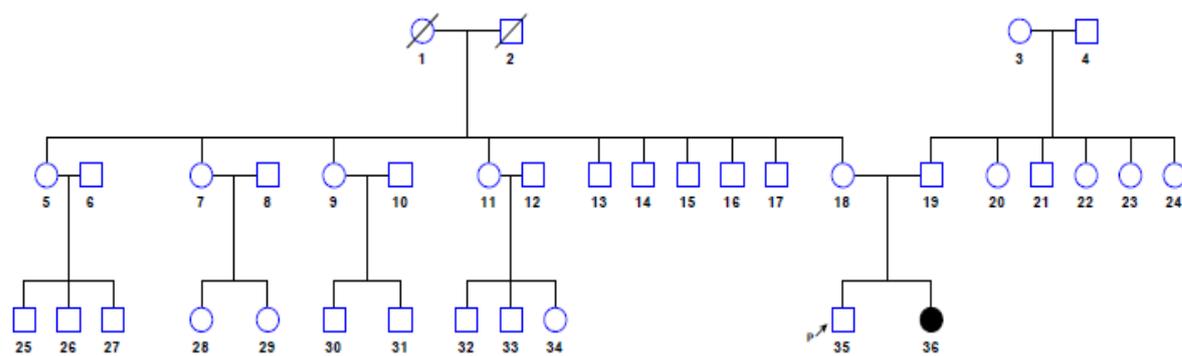


FIGURA 64 - Família 60, controle.

Anexo 6 – Quadros e tabelas

QUADRO 1 - Distribuição dos parentes dos probandos até quinto grau

Grau de parentesco	Parentesco	Familiares dos probandos DAM, DAME e controle				Total
		DAM	DAME	Controle	probando	
Probando		0	0	0	58	58
	Total	0	0	0	58	58
Contra-parente	tio agregado	94	33	143	0	270
	primo agregado	4	0	7	0	11
	padrasto	9	6	4	0	19
	madrasta	0	0	2	0	2
	Total	107	39	156	0	302
1º grau	mãe	22	12	24		58
	pai	22	12	24		58
	irmão	20	6	15		41
	Total	64	30	63		157
2º grau	avô	38	23	46		107
	tios	175	63	188		426
	sobrinho	0	0	1		1
	avó	38	23	46		107
	1/2 irmão	12	6	10		28
Total	263	115	291		669	
3º grau	primo	231	67	318		616
	bisavós	0	0	2		2
	tiavós	0	0	5		5
	Total	231	67	325		623
4º grau	primo de 2º grau	4		17		21
	Total	4		17		21
5º grau	primo de 3º grau			6		6
	Total			6		6

QUADRO 2– Classificação das famílias em casos isolados

Família nº	Classificação dos Probandos				Total
	Familiar	DAM	DAME	Controle	
4	21	0	1	0	22
6	13	0	1	0	14
21	22	1	0	0	23
22	12	0	1	0	13
37	26	0	0	1	27
38	35	0	0	1	36
40	29	0	0	1	30
42	32	0	0	1	33
43	46	0	0	1	47
45	10	0	0	1	11
46	26	0	0	1	27
49	22	0	0	1	23
54	47	0	0	1	48
55	83	0	0	1	84
57	32	0	0	1	33
58	21	0	0	1	22
59	57	0	0	1	58
Total	534	1	3	13	551

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática, DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.

QUADRO 3– Classificação das famílias em casos familiares

Família nº	Classificação dos Probandos				Total
	Familiar	DAM	DAME	Controle	
1	16	1	0	0	17
2	32	0	1	0	33
3	23	0	1	0	24
5	30	0	1	0	31
7	17	1	0	0	18
8	26	1	0	0	27
9	31	1	0	0	32
10	28	1	0	0	29
11	28	1	0	0	29
12	18	1	0	0	19
13	41	1	0	0	42
14	31	1	0	0	32
15	6	1	0	0	7
16	39	1	0	0	40
17	73	1	0	0	74
18	49	1	0	0	50
19	24	1	0	0	25
23	13	1	0	0	14
24	17	1	0	0	18
25	51	1	0	0	52
26	10	0	1	0	11
27	9	0	1	0	10
29	38	0	1	0	39
30	22	1	0	0	23
31	67	1	0	0	68
32	29	0	1	0	30
33	29	1	0	0	30
34	21	1	0	0	22
35	21	0	1	0	22
36	6	0	0	1	7
39	32	0	0	1	33
41	22	0	0	1	23
44	11	0	0	1	12
47	84	0	0	1	85
48	33	0	0	1	34
50	46	0	0	1	47
51	68	0	0	1	69
52	41	0	0	1	42
53	13	0	1	0	14
56	14	0	0	1	15
60	35	0	0	1	36
Total	1244	21	9	11	1285

Nota: DAM: dificuldade de aprendizagem da Matemática, DAME: dificuldade de aprendizagem da Matemática e escrita.