

## 1 INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença que cursa com perda progressiva da força muscular atingindo meninos na primeira década de vida. A evolução da doença, geralmente, leva à incapacidade de deambular e morte na segunda década de vida, devido às complicações respiratórias (ENGEL et al., 1994).

A presença de formas anormais ou até mesmo a ausência de distrofina no sistema nervoso central (SNC) tem sido relatada como possível responsável pelas alterações neuropsicológicas encontradas nos pacientes com DMD (ANDERSON et al., 2002), que apresentam perfis neuropsicológicos variados. Os valores do quociente de inteligência (QI) podem ser normais ou, algumas vezes, representar quadros compatíveis com retardo mental (MEHLER, 2000). As principais alterações neuropsicológicas que acompanham os pacientes de DMD são distúrbios de linguagem, memória e atenção (BARDONI, 1999).

Estudos neurofisiológicos não têm sido conclusivos quando comparados com os testes neuropsicológicos desses pacientes (BLAKE et al., 2000). O P300 é um método neurofisiológico que, associado a testagens neuropsicológicas, pode evidenciar alterações em pacientes portadores de DMD. O uso associado de testes neuropsicológicos e P300 tenta ampliar a abordagem das avaliações neles realizadas.

No presente estudo, foram determinadas as alterações no potencial evocado auditivo cognitivo (P300) em portadores de distrofia muscular de Duchenne, assim como as alterações neuropsicológicas desse grupo. Foram, ainda, verificadas as relações existentes entre os resultados obtidos na testagem de P300 e os resultados das testagens neuropsicológicas dos mesmos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

As distrofias musculares são doenças degenerativas hereditárias dos músculos esqueléticos. A distrofia muscular de Duchenne e a distrofia muscular de Becker (DMB) são as formas mais importantes de apresentação. A incidência aproximada da DMD é de cerca de 1:3300 nascidos vivos. A inervação dos músculos afetados, em contraste com as atrofia espinhais e neuropatias, é preservada. A patologia é predominantemente muscular, sem haver alterações nas vias motoras em níveis superiores relacionadas à doença, que leva à atrofia muscular progressiva, com perda precoce da capacidade de deambulação e, geralmente, óbito na segunda década de vida, em decorrência de causas respiratórias ou cardíacas (ENGEL et al.,1994).

#### 2.1.1 HISTÓRICO

A diferenciação das doenças distróficas daquelas secundárias à degeneração neuronal foi feita pelos neurologistas a partir da segunda metade do séc. XIX. LITTLE<sup>1</sup>, citado por ENGEL (1994, p. 1138), em 1843 e 1844 descreveu casos que parecem corresponder à DMD; em 1853 incluiu uma nota de rodapé em seu livro, ao descrever os casos de dois irmãos, com 12 e 14 anos de idade, que mostravam aumento da espessura dos músculos, associado com contração e degeneração adiposa. EDWARD MERYON, em 1852, fez a primeira descrição clara de uma doença com fraqueza progressiva e atrofia muscular em quatro irmãos de uma mesma família que, na autópsia, tinham nervos e cordão medular intactos. O primeiro irmão tornou-se incapaz de permanecer em pé ou andar aos 11 anos de idade e morreu aos 16 anos. Ao exame microscópico da musculatura, ele descreveu *“fibras primitivas e completamente destruídas, vacúolos difusos e em vários locais preenchidos por gordura, enquanto o sarcolema ou túnica das fibras aparecia*

---

<sup>1</sup> Little SJ: On the Nature and Treatment of the Deformities of the Human Frame: Being a Course of Lectures Delivered at the Royal Orthopaedic Hospital in 1843: With Numerous Notes and Additions, to the Present Time. London: Longman, Brown, Green and Longmans, 1853, pp 14-16.

*quebrado e com destruição*". MERYON<sup>2</sup>, citado por ENGEL (1994, p.1139), acreditou que as causas da destruição eram nutricionais.

DUCHENNE DE BOULOGNE<sup>3</sup>, citado por ENGEL (1994, p. 1139), descreveu, pela primeira vez, em 1861, a atrofia muscular progressiva da infância que agora leva seu nome. Referia-se à doença como "*Paraplégie hypertofique*" e acreditava ser de causa cerebral. Em 1868, porém, ele escreveu que a doença era muscular na sua origem, "*Paralysie musculaire pseudhypertophique*", e propôs os critérios diagnósticos clínicos para a entidade (ENGEL et al.,1994; ADAMS, 2001).

Em 1886, GOWERS<sup>4</sup>, citado por ENGEL (1994, p. 1139), conhecia quase todos os aspectos clínicos da doença. Ele notou que os casos esporádicos eram menos comum que os familiares, que nas famílias afetadas os casos antecedentes eram, invariavelmente, do lado materno e que, em algumas situações, filhos da mesma mãe e diferentes maridos eram afetados. Ele percebeu que a hipertrofia muscular iniciava em torno dos 5 anos de idade e descreveu a maneira característica como as crianças se levantavam do chão para ficar em pé, hoje descrito como manobra de Gowers (ENGEL et al.,1994).

Em 1891, ERB<sup>5</sup>, citado por ENGEL (1994, p. 1139), propôs o termo distrofia muscular progressiva e fez a descrição das alterações musculares nos músculos dos pacientes estudados. Em 1955, BECKER e WALTON descreveram uma doença com aspectos clínicos diferentes da DMD, com uma evolução mais benigna, hoje chamada distrofia muscular de Becker. Os estudos com biópsia muscular que foram realizados durante as décadas de 1960 e 1970 não conseguiram concluir, de modo satisfatório, a fisiopatologia da DMD. Apenas na década de 1980, GREENSTEIN descreveu a localização citogenética do gene da DMD no braço curto do cromossomo X. Ao longo da década de 1980, com os estudos de MÔNACO e colaboradores, foi possível determinar a localização e a seqüência de bases responsável pela DMD e pela DMB. Em 1987, a partir do estudo do produto do gene identificado, HOFFMAN chegou ao reconhecimento da proteína chamada distrofina,

---

<sup>2</sup> Meryon E: On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Med Chir Trans 35:73,1852.

<sup>3</sup> Duchenne de Boulogne GBA: De l'Electrisation Localisée et de son Application à la Pathologie et à la Thérapeutique, 2nd ed. Paris, Bailliére & Fils, 1861.

<sup>4</sup> Gowers WR: A Manual of Diseases of the Nervous System. London: Churchill, 1886.

<sup>5</sup> Erb WH: Dystrophia muscularis progreesiva: Klinishe und pathologischn-anatomische Etudien. Dtsch Z Nervenheilk 1:13,173,1891

que está ausente nos portadores de deleções do gene identificado (ENGEL et al., 1994).

### 2.1.2 GENE DA DISTROFINA E EXPRESSÃO

O gene da distrofina está entre os maiores genes conhecidos, apresentando 3.4 megabases (Mb) de ácido desoxirribonucléico (DNA), cerca de 1% de todo o cromossomo X. A seqüência responsável pela distrofina é composta por 79 éxons separados por íntrons de até 200 kilobases (Kb). Somente 0,6% do gene codifica ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) para a distrofina. Oito diferentes formas de distrofina célula-específica foram encontradas até agora, sendo sete isoformas com expressão no SNC. MEHLER, em 2000, revisou a distribuição das diferentes isoformas e organizou, segundo a região promotora, sendo a seguir: 1) Promotor M – presente em tecido glial e endotélio vascular; 2) Promotor C – encontrada em córtex cerebral e hipocampal; 3) Promotor P – em células de Purkinje do cerebelo e córtex cerebral fetal; 4) Dp260 – nas sinapses entre as células fotorreceptoras da retina e células bipolares; 5) Dp140 – nos astrócitos durante o desenvolvimento, na superfície das leptomeninges, ao longo dos vasos perfurantes, em neuro-hipófise e nervo olfatório; 6) Dp116 (Promotor S) – ao longo do diencéfalo (caudado e putamem) fetal e neonatal e nos nervos periféricos; 7) Dp 71 (Promotor G) – nas células tronco embrionárias, ao longo do tubo neural ventral, tronco cerebral embrionário, córtex cerebral adulto, giro dentado hipocampal, bulbo olfatório, hipófise e retina. Promotores para células musculares, células corticais cerebrais e células de Purkinje dão origem a proteínas de peso molecular de até 427 kiloDaltons (KDa). Promotores para células gliais e células de Schwann formam proteínas de 71 até 116 KDa, por isso, as denominações Dp71 e Dp116, respectivamente (AHN et al., 1993). A expressão da isoforma muscular da distrofina é regulada pelo desenvolvimento. No músculo humano fetal, a distrofina é detectada com 9 semanas de gestação (PRELLE et al., 1991). No organismo maduro, a distrofina muscular é encontrada nos seguintes locais: superfície da membrana plasmática das fibras musculares esqueléticas, superfície da membrana plasmática e túbulos transversos das fibras musculares cardíacas e nas membranas dos músculos lisos, nestes, juntamente com a caveolina (BYERS et al., 1991).

Em regiões do cérebro adulto, a distrofina é expressa principalmente em córtex hipocampal e amígdala; com menor intensidade em tálamo, hipotálamo e neocórtex; de modo fraco, em cerebelo e estriado (JUNG et al., 1991). Estudos imunocitoquímicos localizaram a distrofina cortical nas densidades pós-sinápticas das células nervosas. A distrofina presente nas células de Purkinje responde pela expressão total de distrofina no cerebelo. A isoforma Dp71 é expressa nas células gliais. Essa isoforma também é encontrada em músculo cardíaco e vísceras. Sua função específica nas células gliais ainda não foi determinada (LIDOV et al., 1990).

### **2.1.3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA**

A atividade da doença, evidenciada pelo aumento sérico de creatinoquinase (CK) e fibrose de fibras musculares, é presente desde o período neonatal, porém, manifesta-se, apenas, durante a infância (PRELLE et al., 1992). Embora o peso e a estatura ao nascimento sejam normais, o crescimento subsequente é lento e a curva do crescimento fica abaixo do normal, nos primeiros anos de vida, sendo, portanto, baixa estatura um achado comum na fase pré-clínica da doença. Os primeiros sintomas, geralmente relatados pelos pais, são atrasos no desenvolvimento motor, dificuldade em correr ou subir escadas, quedas freqüentes e aumento dos músculos das panturrilhas.

Entre os 3 e 6 anos, a postura torna-se lordótica, a marcha com gingado e o sinal de Gowers aparecem. Aumento de espessura em músculos das panturrilhas, deltóides, glúteos e infra-espinhosos surgem entre 5 e 6 anos. Nessa época, a fraqueza é mais proximal que distal e os músculos das extremidades inferiores parecem mais acometidos que os das extremidades superiores (ENGEL et al., 1994).

Essa aparente preservação dos músculos das extremidades superiores é irreal, já que, na verdade, os músculos relacionados com a marcha tendem a demonstrar os primeiros sinais de fraqueza, enquanto os músculos dos membros superiores necessitam testagem objetiva para verificação da força nos pacientes jovens (ALLSOP et al., 1981).

Entre os 6 e 11 anos, a força do torso e músculos de extremidades superiores diminuem de modo gradual e progressivo. A musculatura distal

permanece mais forte que a proximal. Os músculos flexores do pescoço estão mais envolvidos que os extensores, bíceps e tríceps mais que deltóides, extensores do pulso mais que os flexores e tibiais anteriores e peroneiros mais que gastrocnêmios, sóleus e tibiais posteriores. Exceto pelos esternocleidomastóideos, os músculos inervados pelos nervos cranianos, elevadores do ânus e esfíncter anal externos, são preservados (ALLSOP et al., 1981).

Os reflexos tendinosos diminuem e são perdidos nos músculos afetados. Reflexos em bíceps, tríceps e patela desaparecem em cerca de 50% dos pacientes antes dos 10 anos. Contraturas significantes podem ser encontradas em tendões ílio tibiais, flexores do quadril e tendão aquileu em 70% dos pacientes entre 6 e 10 anos de idade. A habilidade para se levantar do chão, subir escadas e caminhar curtas distâncias sofre um rápido declínio entre os 7 e 11 anos. Portanto, cerca de 95% dos pacientes com 8 anos de idade sobem escadas com leve dificuldade, porém, apenas 14% são capazes aos 10 anos (BROOKE et al., 1981).

Durante a segunda década de vida, principalmente após a perda da capacidade de deambulação, todos os músculos dos membros e tronco sofrem perda de tamanho. Devido à perda de força nos membros superiores, o paciente consegue realizar apenas atividades limitadas com os braços e mãos.

Cifoescoliose se desenvolve com a fraqueza da musculatura para-espinhal. Fraqueza de musculatura respiratória, indicada por declínio nas pressões inspiratória e expiratória e declínio das capacidades vital e total pulmonares, inicia entre 8 e 9 anos e aumenta de modo consistente com o passar dos anos. A função diafragmática, entretanto, parece permanecer preservada.

Insuficiência respiratória, com retenção de dióxido de carbono e hipoxemia, tende a ocorrer juntamente com infecções respiratórias. Insuficiência respiratória pura, sem a concomitância de infecções, parece sinalizar um evento terminal irreversível (FUKUNAGA et al., 1991).

#### **2.1.4 DIAGNÓSTICO**

Antes da descoberta do gene da distrofina, o diagnóstico de DMD era baseado em achados clínicos, na elevação sérica de CK, nos achados característicos de biópsia muscular e na eletroneuromiografia (ENMG). Os achados

clínicos incluem a idade de início dos sintomas antes dos cinco anos, fraqueza muscular proximal significativa e hipertrofia precoce de alguns músculos no curso da doença. Evidência para herança ligada ao cromossomo X provê suporte adicional ao diagnóstico. Desde a descoberta do gene da distrofina e da distrofina, estudos de DNA e análise protéica da distrofina por imunoblot e métodos imunológicos têm sido particularmente úteis no diagnóstico de casos esporádicos de DMD e na diferenciação de DMD com DMB em idade precoce.

#### **2.1.4.1 ENZIMAS SÉRICAS**

Em ambos, DMD e DMB, os níveis séricos de CK, difosfofrutose aldolase, piruvato-quinase, aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), glucose fosfato isomerase, desidrogenase láctica (LDH), anidrase carbônica III e enolase estão aumentados. A hiperenzinemia é marcante nas fases iniciais da doença e tende a diminuir com a perda progressiva de massa muscular. Como o aumento dos níveis de CK é mais marcante e consistente e como as principais origens de CK são os músculos esqueléticos, coração e cérebro, a medida desta é a mais útil entre as enzimas séricas (BROOKE et al.,1983).

A atividade da CK sérica está aumentada de 20 até 200 vezes nos primeiros 3 anos de vida em pacientes com DMD, com pico em torno do terceiro ano, havendo, então, um declínio exponencial de cerca de 20% por ano.

#### **2.1.4.2 ELETRONEUROMIOGRAFIA**

Os estudos de condução nervosa são normais em nervos motores ou sensitivos. A eletromiografia de agulha (EMG) de músculos individuais mostra achados comumente observados em miopatias. O padrão miopático, característico das distrofias musculares, com presença de potenciais de ação da unidade motora (PAUM) de pequena amplitude, curta duração e recrutamento aumentado, é observado, principalmente, nas fases iniciais da doença. Esparsos potenciais de fibrilação (menos que em miopatias inflamatórias) são encontrados. Entretanto, em fases tardias da doença, o número de unidades motoras que podem ser ativadas diminui, aumentando regiões que se tornam eletricamente silenciosas. Uma maior

proporção de PAUM é polifásica, podendo ser observada ausência ou redução importante do recrutamento dos potenciais. A atividade de inserção, assim como os potenciais de fibrilação e ondas positivas, via de regra, estão ausentes nessa fase (COERS et al.,1977).

Uma proporção significativa de PAUM (de 8% a 58% em deltóide) tem um ou mais componentes tardios, que aparecem mais que 15 ms após o início do potencial. Potenciais com componentes tardios também aparecem em músculos reinervados, e o componente no músculo distrófico parece vir de fibras musculares regeneradas por fibras nervosas colaterais (COERS et al.,1977).

A eletromiografia de fibra única mostra um aumento na densidade das fibras em DMD e outras distrofias musculares. Isso é atribuído a um aumento localizado no número de geradores de potencial de ação muscular na unidade motora. O intervalo interpotencial médio é muito breve (5  $\mu$ s) em algumas fibras, mas extremamente prolongado em outras (acima de 55  $\mu$ s) (HILTON-BROWN et al., 1983).

#### **2.1.4.3 ESTUDOS MORFOLÓGICOS**

Os estudos morfológicos para DMD tiveram ênfase a partir da década de 1960, quando mostraram a presença de fibras necróticas, regeneradas ou hialinas em pacientes em fase clínica ou pré-clínica (PEARCE et al.,1962). BELL e CONEN (1968) determinaram que a porcentagem de fibras necróticas e regeneradas era independente da fase da doença. Além disso, tecido conectivo ocupava os espaços com a progressão da mesma. Estudos histoquímicos nos anos 1970 demonstraram que ocorre um aumento de fibras musculares tipo 1 e que fibras necróticas e em regeneração ocorrem em apenas pequeno número de pacientes (DUBOWITZ, 1985). Nas décadas seguintes, vários autores estudaram as alterações subjacentes à membrana plasmática da fibra muscular, as quais, geralmente, estavam relacionadas com a hipercontratilidade das fibras e com as mudanças que esse processo origina nas regiões vizinhas (MOKRI et al.,1975).

Atualmente, consideram-se achados característicos de biópsias musculares de distrofias a presença de fibras necróticas, fibras em regeneração com largos núcleos vesiculares e nucléolos proeminentes, além de uma aparente predominância



de fibras tipo 1 e aumento variado do tecido conjuntivo endomesial, resultado da substituição de fibras musculares pelo mesmo (ENGEL et al.,1994).

#### **2.1.4.4 IMUNOCITOQUÍMICA**

Reações de marcação imunológica dão uma estimativa da abundância e distribuição da distrofina no sarcolema das fibras musculares. Os achados dependem não somente do grau de deficiência de distrofina, mas também da especificidade do anticorpo usado para a marcação imunológica. Apenas anticorpos que não apresentem reação cruzada com  $\beta$ -espectrina,  $\alpha$ -actinina e utrofina fornecem resultados confiáveis (NGUYEN et al.,1993). Observações muito precoces podem mostrar as seguintes características em análises imunocitoquímicas de pacientes com DMD: em quase todos, a expressão sarcolemal de distrofina é acentuadamente reduzida ou ausente na maioria das fibras; em mais de 80% dos pacientes com DMD, algumas fibras musculares, geralmente menos de 1% do total, mostram forte reação positiva sarcolemal de distrofina no plano da secção. Essas regiões são focais e mostram que determinadas fibras possivelmente estão sofrendo ação de núcleos com mutações que podem ter corrigido a mutação original. A terceira característica marcante em DMD é que 60% dos pacientes podem expressar traços de distrofina com terminais amino ou domínios rod, mas não com terminais carboxila, significando que esse terminal é muito útil na diferenciação de DMD e DMB na imunocitoquímica, já que a sua expressão ocorrerá na DMB e não na DMD (YAMAMOTO et al,1993).

#### **2.1.4.5 ESTUDOS COM IMUNOBLLOT**

Análise com *immunoblotting* de amostras homogeneizadas de músculos com anticorpos contra distrofina podem fornecer informações sobre o grau da deficiência de distrofina no músculo, o tamanho da distrofina residual e seus produtos de degradação, e as regiões da molécula que estão preservadas ou perdidas. Análise eficiente com imunoblot requer: uso de múltiplos anticorpos dirigidos contra diferentes regiões da distrofina; aplicação simultânea de amostra de músculo

normal; uma referência padrão para o total de proteína muscular aplicada no gel e uma estimativa densitométrica do total de distrofina detectada (BULLMAN et al., 1991).

Na maioria dos casos de DMD, os anticorpos anti-terminal carboxila detectam de 0% a 3% do total de distrofina encontrada no músculo normal. A falha para detectá-la se deve a uma deleção ou mutação que causa terminação precoce na transcrição da proteína. Em cerca de metade dos pacientes com DMD, anticorpos anti-terminal-amino e anti-rod detectam formas alteradas de distrofina, que correspondem por até 25% da distrofina encontrada no músculo normal (HOFFMAN et al., 1988). Preferencialmente, análise por imunoblot deve ser realizada com anticorpos anti-rod, anti-terminal-amino e anti-terminal carboxila. O anticorpo anti-terminal carboxila melhor discrimina entre DMD e DMB, mas tende a subestimar a quantidade de distrofina residual e não detecta as bandas degradadas entre 210 kDa e 230 kDa (BULLMAN et al., 1991).

#### **2.1.4.6 ESTUDOS COM REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE**

As alterações mais comuns encontradas na distrofina são deleções intragênicas que respondem por 65% das mutações da mesma. Deleções e, mais raramente, duplicações podem ocorrer em quase qualquer ponto do gene da distrofina (MUNTONI et al., 2003). Entretanto, duas deleções *hotspots* são conhecidas: uma localizada próxima à parte central do gene e outra na terminação 5'. A primeira é a mais comum vista e inclui os exons 45 a 55, enquanto a terminação 5' inclui os exons 2 e 7. O conhecimento dessas duas regiões *hotspots* representa a base para o uso da técnica de Reação da Cadeia Polimerase (PCR), que pelo estudo de somente 19 exons identifica cerca de 98% de todas as deleções (BEGGS et al., 1990).

Esta técnica é muito eficiente para o diagnóstico molecular das deleções comuns, entretanto, pode não identificar duplicações ou genotipar portadoras do sexo feminino. Outros diagnósticos, como o PCR quantitativo ou a hibridização amplificada multiplex, podem ser usados nestes casos (ABBS E BOBROW 1992; WHITE et al., 2002)

WERNECK et al., (2001) descreveu estudo de análise comparativa da técnica do PCR e imunohistoquímica em pacientes brasileiros com DMD e DMB, no qual é descrita a técnica de PCR com amplificação utilizada atualmente no Serviço

de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

## 2.1.5 PATOLOGIA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

### 2.1.5.1 EVIDÊNCIAS HISTOLÓGICAS PARA ALTERAÇÕES NO SNC

Os resultados obtidos através de autópsia cerebral e, mais recentemente, por meio de neuroimagem, em paciente com DMD não são totalmente consistentes. DUBOWITZ e CROME<sup>6</sup>, citado por ANDERSON et al., (2002, p. 6), investigaram 21 cérebros em autópsia de casos clássicos de DMD e encontraram apenas um caso de peso anormal e dois casos de “*notáveis alterações histológicas*”. Eles concluíram que DMD não está associada a nenhuma anormalidade histológica cerebral grosseira.

BRESOLIN e colaboradores, em 1994, realizaram estudo através de ressonância nuclear magnética (RNM) e não encontraram alterações focais ou generalizadas, porém, a amostra era muito pequena (n=4).

Em contraste, outros investigadores têm relatado anormalidades que variam de discretas até severas. Em 13 de 50 pacientes com DMD estudados, BRESOLIN et al. (1994) reportaram que a presença de macroglossia era significativamente correlacionada com baixo QI. SCHIMIDT et al. (1985), em concordância com APPLETON et al. (1991), reportaram aumento da circunferência cefálica no grupo DMD, embora os pais também apresentassem valores aumentados quando comparados com grupo controle. O mesmo não acontecia com as mães dos pacientes. Os resultados encontrados por medidas de cérebros, realizadas por YOSHIOKA et al. (1980), mostraram-se mais relevantes. Eles encontraram 67% dos pacientes com DMD com leve atrofia cortical, 60% com discreta dilatação ventricular e 30% com atrofia cortical, embora sinais claros de atrofia fossem encontrados somente em pacientes mais velhos e fisicamente mais limitados.

Há alguma evidência de que os pacientes com DMD e anormalidades identificáveis no SNC apresentam, também, déficit cognitivo. SEPTIEN et al. (1991)

Formatado: Português

<sup>6</sup> Dubowitz V, Crome L. The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy. Brain 1969;92:805-8.

estudaram 15 pacientes com DMD, entre 4 e 16 anos, cujo QI médio era de 84. Nos exames de tomografia axial computadorizada de crânio (TAC), 60% dos pacientes apresentaram leve atrofia cortical, com mínima dilatação de ventrículos, interpretada como atrofia de substância branca. Os nove casos que se apresentaram com atrofia cortical tinham QI médio de 81, enquanto os seis com TAC de crânio normal tinham QI médio de 90, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa. Em concordância com YOSHIOKA et al. (1980), eles encontraram atrofia cortical, sendo mais comum em pacientes acima de 10 anos. No entanto, tais estudos indicam que uma anormalidade cerebral, seja grosseira ou apenas histológica, não é regra geral em pacientes com DMD. Uma correlação entre anormalidades anatômicas e déficits cognitivos parece estar claramente estabelecida. Naqueles pacientes que apresentam alterações estruturais, os déficits podem variar de leves a graves.

### **2.1.5.2 EVIDÊNCIAS BIOQUÍMICAS DE ENVOLVIMENTO DO SNC**

Em 1994, BRESOLIN e colaboradores publicaram os resultados de estudo com uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com captação de fluorodeoxiglicose, mostrando redução na captação do cerebelo em pacientes com DMD. Este hipometabolismo não aconteceu em outro paciente com QI normal e portador de doença de Wernig-Hoffman, sugerindo que o hipometabolismo cerebelar não estava relacionado ao déficit motor. O hipometabolismo de glucose é um achado comum em distúrbios com déficits cognitivos associados e, geralmente, é indicativo de atividade sináptica (JUEPTNER e WEILLER, 1995). Os pacientes com doenças neuromusculares, entre as quais DMD, mostram-se cronicamente com hipercapnia (MISURI et al, 2000), devido a um padrão de respiração acelerada, podendo essa alteração ter efeito sobre o consumo energético cerebral.

Meninos com DMD apresentam elevados níveis de compostos com colina (glicero-colina e fosfocolina) em certas regiões do cérebro. Um estudo por autópsia mostrou um aumento em até três vezes de compostos com colina no córtex frontal de meninos com mais de 17 anos, portadores de DMD (KATO et al., 1997), enquanto um estudo com RNM com espectroscopia *in vivo* mostrou aumento significativo de compostos com colina no cerebelo, mas não em córtex em meninos com DMD e com menos de 13 anos (RAE et al., 1998). RAE (1998) constatou, ainda, que os

níveis de compostos com colina tinham relação significativa com o desempenho, através de um teste que media habilidades visuo-espaciais, não necessitando habilidades verbais ou motoras. Tal fato sugeriu que o aumento de compostos com colina pode ser, possivelmente, um efeito compensatório, embora os autores apontem, também, aumento desses compostos em relação à idade.

Os focos cerebelar e hipocampal de lesões bioquímicas em DMD são de grande interesse devido à expressão normalmente alta de distrofina nos neurônios dessas regiões. DORMAN et al. (1988) e BILLARD et al. (1998) notaram que os déficits de leitura vistos na DMD são similares àqueles dos pacientes com dislexia.

Formatado: Português

Pessoas com dislexia, adquirida ou do desenvolvimento, mostram anormalidades do hemisfério cerebelar direito (NICOLSON et al., 1999; LEVISOHN et al., 2000). Similarmente, déficits em memória executiva verbal, um componente importante do prejuízo cognitivo em DMD, parece ter importante participação cerebelar (DESMOND et al., 1997).

### **2.1.5.3 EVIDÊNCIAS LIGANDO A AUSÊNCIA DE DISTROFINA COM DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM DMD**

Desde a descrição original feita por Duchenne, em que ele reportava cinco casos de pacientes com algum grau de alteração cognitiva, tem havido debates sobre a real ocorrência de déficits cognitivos nos portadores de DMD. Este debate tem sido abastecido, principalmente, por relatos conflitantes sobre a prevalência de prejuízos cognitivos em grupos diferentes de pacientes com DMD. GOWERS<sup>7</sup>, citado por ANDERSON (2002, p.5) notou que, na maioria dos casos, *“a mente não era afetada”*, e concluiu que alterações intelectuais não eram parte da doença. Achados similares foram relatados por diversos outros pesquisadores até a década de 1970, entretanto, surgiram novas evidências suportando as observações de Duchenne, de que, em muitos casos, há déficit cognitivo significativo. O QI médio de um paciente com DMD é 85, o desvio é de, geralmente, um desvio-padrão para baixo, estando, portanto, 30% dos pacientes com QI abaixo de 70 (ALLEN e ROGKIN,

---

<sup>7</sup> Gowers WR. Pseudo-hypertrophic muscular paralysis. London: J&A. Churchill;1879.

1960; FLOREK e KAROLAK, 1977; KARAGAN, 1979; LEIBOWITZ e DUBOWITZ, 1981; BRESOLIN et al., 1994).

Diversos estudos têm demonstrado alterações de memória presentes em pacientes com DMD, alguns deles associando déficits específicos com deleções no gene da distrofina (HINTON et al., 2000; FELISARI et al., 2000). Já foi detectado que cerca de 70% dos pacientes com deleção no exon 52 apresentam déficit cognitivo (RAPAPORT et al., 1991). Mais recentemente, uma associação entre o grau de déficit cognitivo e a presença de uma mutação na isoforma Dp71 foi relatada (MOIZARD et al., 2000).

Os autores percebem que, apesar de haver um perfil consistente de alterações cognitivas, isso era variável em intensidade, possivelmente devido às diferentes mutações do gene da distrofina na amostra.

Considera-se que deleções mais próximas à extremidade 3' têm uma maior incidência de distúrbios cognitivos (BUSHBY, 1992; LENK et al., 1993). RAPAPORT encontrou que 70% dos pacientes com deleção no exon 52 tinham déficits cognitivos (RAPAPORT et al., 1991). Desde 1992, é conhecida a possível correlação entre retardo mental e as alterações do gene da distrofina (EMERY et al., 1992). BARDONI e colaboradores (1999) encontraram diferenças importantes de valores de QI em diferentes subtipos genéticos de DMD e DMB. Os resultados apontaram para uma associação entre a perda da unidade de transcrição que leva à isoforma chamada de Dp140 e a presença de retardo mental em pacientes com DMB ( $P=0,008$ ). O mesmo achado não teve significância estatística entre os pacientes com DMD, mas representou apenas uma tendência ( $P=0.063$ ). Os pacientes, em número de 12 com DMD e 28 com DMB, foram testados através do teste de Weschler Intelligence Scale for Children (WISC). Uma análise subsequente de 44 pacientes apresentando deleções ao longo do gene mostrou que deleções distais estavam mais relacionadas com a presença de valores de QI geral (QIG) abaixo de 70.

RAPAPORT et al. (1991; 1992) mostraram resultados em que a deleção completa do promotor da distrofina no cérebro não cursa com retardo mental. WIBAWA e colaboradores (2000) relataram a ausência completa da seqüência do exon 66 no RNAm da distrofina, levando à ocorrência de casos com retardo mental severo.

## **2.2 POTENCIAL EVOCADO COGNITIVO (P300)**

### **2.2.1 DETECÇÃO E APLICAÇÕES CLÍNICAS DO P300**

O fenômeno P300, chamado P por ser uma onda positiva e 300 por ser o pico em milissegundos (ms) da latência pós-estímulo, primeiramente descrito em 1965 (DESMEDT et al., 1965; SUTTON et al., 1965), tem sido objeto de extensa pesquisa em indivíduos normais, neurológicos e psiquiátricos. Esse potencial pode ser detectado e registrado com acurácia e os diferentes estágios do processamento da informação podem ser analisados. A latência dos potenciais P300 é uma indicação indireta da duração do processo de discriminação do estímulo, enquanto sua amplitude fornece um índice da intensidade da atividade neuronal envolvida (KNIGHT e SCABINI, 1998).

O potencial de ação conhecido como P300 é um potencial endógeno. Clinicamente pode ser obtido pela apresentação de um grande número de estímulos similares, por exemplo, um ruído de fundo em fones de ouvido (estímulos freqüentes), os quais são entrecortados por sons de curta duração, com características totalmente diferentes (estímulos raros). O P300 será a resposta do processamento cerebral obtida ao estímulo raro, significando uma detecção automática de que algo diferente ao comum ocorreu. Não se trata, apenas, de uma resposta auditiva ao estímulo raro, mas, principalmente, refere-se a um mecanismo de atenção, processado em nível cortical, percebendo uma mudança em um estado até então inalterado. O P300 pode ser detectado através de testes auditivos, visuais, olfatórios e somatossensitivos. Esse potencial evocado é chamado de cognitivo por detectar as alterações da atividade neuronal que ocorrem durante o processo de cognição (p.ex. a detecção consciente de um nome familiar) (POLICH, 1998).

Associação entre a latência de P300 e o nível de função cognitiva tem sido descrita em diferentes doenças neurológicas.

### **2.2.2 P300 E ACHADOS EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

KONISH et al. (1995) relatou as alterações presentes em 129 pacientes com epilepsia na infância e adolescência, comparando com 53 controles saudáveis. Os

valores de P300 foram significativamente maiores quando comparados com os controles. Os pacientes com epilepsia sintomática apresentaram maiores alterações, sendo que os pacientes com epilepsia idiopática tinham valores próximos do normal.

Os pacientes com demência estão entre os mais estudados com P300. GOLOB, JOHNSON E STARR, em 2001, mostraram alterações encontradas em 15 pacientes com déficit cognitivo leve (DCL), uma conhecida condição pré-demencial. Os resultados mostraram uma diferença significativa na latência do P300 dos indivíduos com DCL quando comparados com os controles. POLICH, LADISH e BLOOM (1990), porém, não encontraram diferenças significativas ao estudar pacientes com doença de Alzheimer comparados com grupo controle. Os resultados encontrados por POLICH, LADISH e BLOOM e, posteriormente, por GOLOB mostram que diferentes perfis neuropsicológicos podem ter repercussão diversa na análise neurofisiológica, sem que isso denote qual condição é de maior ou menor severidade cognitiva.

Pacientes com acidente vascular cerebral foram estudados por KORPELAINEN e colaboradores (2000), os eventos eram de diferentes regiões cerebrais e os pacientes foram testados para a latência de P300, sendo comparados com grupo controle normal. Os valores de P300 foram diferentes nos pacientes com doença cerebral vascular 3 meses após os eventos, com a maior diferença sendo detectada após 1 ano. Outro achado significativo foi a correlação entre os valores aumentados de P300 e a presença de depressão.

Estudos com P300 realizados em pacientes com doença de Parkinson idiopática mostraram que estes apresentam diferenças significativas de latência do P300 comparados com controles, com a característica de que a latência mostrava-se maior à medida que eram mais expostos aos estímulos. Essa característica provavelmente ocorreu devido às alterações patológicas presentes em lobo frontal e hipocampo dos pacientes com doença de Parkinson (JIANG et al, 2000).

Os pacientes com esclerose múltipla, classicamente, apresentam alterações de P300 que, em geral, são relacionadas com a gravidade da doença, sendo a forma clínica primariamente progressiva a que apresenta alterações mais significativas (GIL et al., 1993).



Estudo anterior realizado por KAZIS e colaboradores (1996) em portadores de distrofia miotônica mostrou alterações de P300 em 8 dos 14 pacientes, sendo estes os que apresentavam quadro mais avançado da doença.

SUGIMOTO e colaboradores (1986) testaram potencial evocado em pacientes com DMD, porém, através de potenciais somatosensitivos de nervo tibial posterior. Os achados deste estudo, que foi realizado em 10 pacientes com DMD, mostraram valores de latência que sugeririam distúrbios de condução central, quando os valores eram comparados com os controles saudáveis.

DI LAZZARO, em 1997, com uso de estimulação magnética transcraniana em pacientes com DMD, demonstrou que os pacientes apresentavam redução da excitabilidade cortical que poderia estar relacionada com deficiência de distrofina nas sinapses cerebrais.

### **2.2.3 P300 E CORRELAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

Registros realizados com eletrodos de profundidade em humanos, inicialmente sugeriam que pelo menos parte dos potenciais P300 é gerada em áreas hipocampais do lobo temporal medial (HALGREN et al., 1980; MCCARTHY et al., 1989). Entretanto, estudos subseqüentes com pessoas submetidas a lobectomia temporal (JOHNSON, 1988), pacientes com acidente vascular cerebral (POLICH e SQUIRE, 1993), e macacos (PALLER et al., 1988) indicaram que a formação hipocampal influencia o P300 apenas indiretamente. Outros estudos implicam a junção têmporo-parietal na geração do P300 (YAMAGUCHI e KNIGHT, 1992), e alguns sugerem que a atividade de P300 registrada em eletrodos de escalpe é, primariamente, um processo cortical (SCHERG e PICTON, 1991; JOHNSON, 1993).

Um aspecto importante da avaliação do P300 é que o estímulo de interferência, ou estímulo infreqüente, pode produzir um potencial positivo precoce chamado de P3a, que algumas vezes é confundido com o potencial mais tardio, ou pico P3b (SQUIRES et al., 1975). Os achados mais recentes demonstram que P3a reflete o processo de atenção imediata relacionada à evolução do sinal, origina-se nos lobos frontais e rapidamente sofre fenômeno de habituação, sem que ocorra processamento consciente do sinal. Já a onda P3b é gerada pela região parietal central, quando os processos de atenção e memória são envolvidos para

armazenagem da informação. Portanto, P3a indica a resposta cortical inicial para um sinal aferente, e P3b se refere às operações envolvendo processamento de atenção e memória do sinal (KNIGHT, 1984; MCCARTHY et al., 1997).

### 2.3 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA EM DMD

A descrição inicial de Duchenne, em 1868, já chamava a atenção para o “*caractere obtus*” dos portadores da doença. Em 1965, DUBOWITZ relatou disfunções cognitivas em meninos com DMD. Após esse relato, outros autores demonstraram diferentes perfis cognitivos nos portadores de DMD. Em 1978, KARAGAN e colaboradores identificaram características mais específicas desse fenótipo intelectual, encontrando, basicamente, um déficit em habilidades de linguagem.

LEIBOWITZ e DUBOWITZ encontraram, em 1981, significantes dificuldades em habilidades de leitura e escrita. Déficits em expressão verbal e memória (KARAGAN et al., 1980), leitura, matemática e ortografia (DORMAN et al., 1988; BILLARD et al., 1998) e memória de posições seriadas (ANDERSON et al., 1988) têm sido relatados em pacientes com DMD. EMERY (1992) relatou que cerca de 1/3 dos pacientes apresenta QI rebaixado com déficit verbal superior às capacidades executivas.

Estudos prévios demonstraram que todos os pacientes com DMD podem ser psicológica e cognitivamente limitados, via de regra, determinando redução do QI quanto à população em geral (KARAGAN et al., 1979).

HINTON e colaboradores (2000) estudaram o perfil cognitivo de 80 pacientes com DMD, comparando os resultados com um grupo controle. Foi determinado que os pacientes com DMD apresentavam desempenho significativamente inferior em testes de contagem de dígitos, compreensão e recontar histórias, mas não apresentavam diferenças em medidas verbais e de memória.

A DMD é uma doença em que os pacientes apresentam variado perfil de distúrbios neuropsicológicos e de comportamento, incluindo uma frequência aumentada de autismo infantil e desordens de déficit de atenção (BUSHBY, 1992; KOMOTO et al., 1984). Embora os déficits fossem, inicialmente, atribuídos às conseqüências psicológicas e ambientais de uma doença crônica debilitante,

atualmente é estabelecido que indivíduos afetados exibem anormalidades cognitivas específicas (FITZPATRICK et al., 1986; SMITH et al., 1990; SOLLEE et al., 1985; MEHLER MF, 2000).

Uma apresentação complexa de déficits cognitivos tem sido demonstrada, com ênfase em QI verbal, mas também com alterações em linguagem, memória, atenção e distúrbios emocionais (BUSHBY et al., 1992; FITZPATRICK et al., 1986; KARAGAN et al., 1979; KOMOTO et al., 1984; NATORI et al., 1992; SMITH et al., 1990; SOLLEE et al., 1985). Na DMB há uma incidência muito menor de prejuízos comportamentais e cognitivos (NORTH et al., 1996; BARDONI et al., 1999). DEMONET et al., (1994), usando testes cognitivos e comportamentais detalhados, examinaram 10 pacientes com DMD, entre 5 e 10 anos de idade, encontrando um perfil de anormalidades neuropsicológicas nas áreas de modulação da atenção, memória verbal de curta duração e processamento de linguagem, sendo o último relacionado, principalmente, ao subsistema que orienta associações entre sons e letras.

Em 2004, WICKSELL et al. publicaram estudo conduzido com 20 pacientes com DMD, comparando com 17 indivíduos em grupo controle, testando a cognição com ênfase em memória, processamento de informações, habilidade de aprendizagem e funções executivas. O grupo DMD apresentou desempenho significativamente pior em todos os aspectos de memória, aprendizagem e funções executivas. A análise das diferenças entre os grupos mostrou que as dificuldades na memória de curta duração eram mais evidentes, sugerindo déficits cognitivos específicos.

Embora alguns estudos tenham encontrado redução do QI em pacientes com DMD, comparados com grupos pareados por idade (SCHEINFELD, 1950; BLACK, 1973; FLOREK e KAROLAK, 1977), a maioria dos estudos, de correlação e longitudinais, não encontraram diferenças (ALLEN e RODGIN, 1960; WORDEN e VIGNOS, 1962; ZELLWEGER e NIEDERMEYER, 1965; ZELLWEGER e HANSON, 1967; COHEN et al., 1968; PROSSER et al., 1969; LEIBOWITZ e DUBOWITZ, 1981). Outros, ainda, reportaram um aumento do QI verbal com redução do QI de performance com o avanço da idade, de modo que o QIG permanece estável (PROSSER et al., 1969; KARAGAN e ZELLWEGER, 1976; SOLLEE et al., 1985).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Estudar a função cognitiva em um grupo de pacientes com DMD.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

Avaliar o potencial evocado cognitivo (P300) nos pacientes com DMD;  
Determinar padrões de alterações cognitivas nos pacientes com DMD;  
Identificar correlações entre os perfis cognitivos e valores de P300 nesse grupo de pacientes.

#### 4 MATERIAL E MÉTODOS

No período de 17 de maio de 2002 até 07 de junho de 2004, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), foram estudados aspectos cognitivos e P300 de pacientes com DMD.

Foram incluídos no estudo todos os meninos que preenchiam diagnóstico clínico e laboratorial de DMD, capazes de realizar atos manuais sem auxílio, os quais deveriam estar acompanhados de adulto responsável no momento da consulta, para leitura e assinatura do Termo de Consentimento.

Pacientes que apresentassem comorbidades clínicas ou neurológicas que dificultassem a realização dos testes eram excluídos (incluindo surdez ou relato de déficit auditivo). Pacientes que apresentassem limitação motora importante, a ponto de se sentirem cansados com os testes neuropsicológicos ou de P300, eram excluídos.

A análise inicial do total de pacientes do ambulatório mostrou 58 possíveis participantes do estudo. Destes, 15 pacientes não puderam ser incluídos por não estar em condições clínicas de concluir todas as etapas do estudo; 13 não puderam ser contatados para comparecerem ao hospital, 5 apresentavam queixa de dificuldade auditiva relatada pelos pais e 5 pacientes não participaram por não haver aprovação dos pais, devido ao risco de perder o transporte de retorno, após a consulta, em caso de demora.

Consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas foi assinado pelos pais ou responsáveis dos pacientes e dos participantes do grupo controle, previamente, à realização do estudo (Anexo 1).

O grupo de estudo consistiu de 20 meninos com DMD, pacientes selecionados do Serviço de Doenças Neuromusculares do HC-UFPR, entre 6 e 15 anos de idade (média 9.5 anos; DP: 2.3). O diagnóstico de DMD foi realizado através de história (principalmente do início dos sintomas) e exame clínico compatíveis, mais análise de DNA ou biópsia muscular com análise imunohistoquímica. As técnicas utilizadas no diagnóstico são aquelas descritas por WERNECK et al., (2001) e SCOLA, RH (1999), realizadas no laboratório do Serviço de Doenças Neuromusculares do HC-UFPR.

Vinte meninos, pacientes do ambulatório de otorrinolaringologia do HC-UFPR, sem patologia auditiva ou neurológica, foram estudados como grupo controle. Os pacientes e controles foram pareados por idade e escolaridade. Após análise neuropsicológica, foram excluídos 4 meninos do grupo controle por apresentarem QI abaixo de 70 (limite para retardo mental), restando dezesseis meninos para comparação estatística. As idades entre os grupos não apresentaram diferença estatística significativa (média 9,8 anos; DP: 2.61;  $P>0,05$ ). As idades dos pacientes e controles e métodos de diagnóstico são mostrados na tabela 1 e no anexo 2.

Os mesmos métodos para coleta de informação e análise de dados foram aplicados em ambos os grupos. Os sujeitos foram avaliados por um neurologista, uma neuropsicóloga e uma fonoaudióloga, sendo que o neurologista participou da coleta de dados neuropsicológicos e da testagem de P300, juntamente com as outras profissionais.

TABELA 1- IDADES E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO GRUPO DE PACIENTES COM DMD

INICIAIS DOS PACIENTES	IDADE	DIAGNÓSTICO
1. J.R.L.	6	Teste Genético (deleção exon 47)
2. L.M.	6	Biópsia Muscular
3. D.F.R.	7	Biópsia Muscular
4. B.C.C.	8	Teste Genético (deleções exons 17, 44 e 51)
5. C.W.S.	8	Biópsia Muscular
6. L.M.S.	8	Teste Genético (deleção exon 51)
7. D.S.	8	Biópsia Muscular
8. M.G.	8	Biópsia Muscular
9. A.F.S.	9	Teste Genético (deleções exons 4 e 8)
10. B.M.S.C.	9	Teste Genético (deleções exons 17, 19, 45, 51 e 53)
11. J.A.T.	9	Teste Genético (deleção exon 53)
12. R.F.P.	9	Teste Genético (deleção exon 19)
13. L.W.S.	10	Biópsia Muscular
14. R.F.G.	10	Biópsia Muscular
15. M.J.L.	11	Biópsia Muscular
16. F.N.	11	Biópsia Muscular
17. S.P.	12	Biópsia Muscular
18. V.N.D.	13	Teste Genético (deleções exons 13 e 43)
19. B.B.	13	Teste Genético (deleções exons 45 e 51)
20. J.C.O.	15	Teste Genético (deleção exon 43)

#### 4.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi centrada na aplicação de subtestes do WISC-III (Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - terceira revisão). Foi utilizada uma adaptação da escala original norte-americana, pois na fase inicial do projeto não havia ainda uma tradução brasileira publicada e validada.

O WISC III compõe-se de cinco subtestes verbais e cinco de execução, além de três subtestes complementares.

No presente trabalho, utilizou-se uma forma reduzida composta por três subtestes verbais (informações, semelhanças e vocabulário) e dois subtestes de execução (completar figuras e cubos). Utilizou-se, ainda, o subteste de dígitos como medida de atenção auditivo-verbal. O QI foi estimado através da tabela de SATTLE (1992). Os valores obtidos em cada subteste do WISC III foram transformados através das tabelas apropriadas do manual dos testes para escores ponderados, de acordo com a faixa de idade da criança. Esses valores variam entre 1 (mínimo) e 19 (máximo), sendo 10 a média esperada.

Os subtestes apresentam funções específicas dentro da análise neuropsicológica, como compreensão verbal, expressão verbal, atenção auditiva, percepção visual e praxias construtivas (Figueiredo, 2000). O subteste de dígitos teve, apenas, função de testar atenção auditiva, não participando do cálculo do QI. A testagem foi de rápida execução, cerca de 20 a 30 minutos, o que foi importante devido às condições físicas dos pacientes.

Estes eram trazidos pelos pais e orientados sobre os procedimentos que seriam realizados. Os acompanhantes saíam da sala para a aplicação dos testes. O ambiente escolhido possuía boa iluminação, era silencioso e havia espaço suficiente para a mobilidade dos pacientes. A testagem seguia uma mesma seqüência para todos os participantes e os dados eram registrados em fichas individuais. Os testes foram aplicados por neuropsicóloga com experiência em trabalho com crianças e a aplicação foi acompanhada pelo autor.

No grupo inicial de sujeitos testados não foram aplicados os testes de cubos e completar figuras, inicialmente por acreditar-se que os pacientes ficariam cansados com as testagens. A partir do quinto paciente avaliado os testes foram incluídos, pois se verificou que não interferiam no desempenho global.

## 4.2 MEDIDA DE P300

As medidas de P300 foram realizadas com uso de aparelho Nihon Kodan – Neuropack 2. O equipamento possui gerador de estímulos sonoros, fones de ouvido TDH-39, eletrodos de superfície, software de análise do potencial, monitor e impressora. Atividade eletroencefalográfica foi captada com eletrodos de escarpe de prata-cloreto de prata (AgCl) nas posições Fz, Cz, M1 e M2, de acordo com o sistema internacional 10-20, sendo utilizados eletrodos em lobos de orelhas com função terra. Os eletrodos eram fixados na pele com auxílio de pasta eletrolítica, para melhor condutividade elétrica, e esparadrapo tipo micropore. Os fones de ouvido eram posicionados sobre as orelhas.

Os participantes eram levados a uma sala preparada com isolamento sonoro, iluminação adequada, poltrona reclinável e eram submetidos a medidas do P300, através de protocolo já definido por Kazis et al., (1996). O P300 era determinado por meio do uso de um estímulo raro (infreqüente). Os participantes eram apresentados a séries de estímulos bi-neurais, com 70 db de nível de pressão sonora, com 10 ms de oscilação e 100 ms de platô. Os tons eram apresentados em seqüência randomizada, com um tom de 2000 Hz (estímulo raro) ocorrendo 20% do tempo, e um tom de 1000 Hz (estímulo freqüente), ocorrendo 80% do tempo. As respostas aos estímulos freqüentes e raros eram registradas separadamente no aparelho. Os estímulos eram gravados se houvesse menos que 30 artefatos em cada série de estímulos. Cada sujeito era testado duas vezes para assegurar a reprodutibilidade dos componentes das ondas. Antes do início da testagem do P300, os pais eram consultados sobre eventuais dificuldades auditivas presentes nos participantes. Após as medidas do P300 era feito um registro de BERA (potencial evocado auditivo de tronco cerebral) em cada orelha, como forma de se assegurar a boa condução auditiva bilateralmente e eliminar potenciais alterações provenientes de distúrbios auditivos.

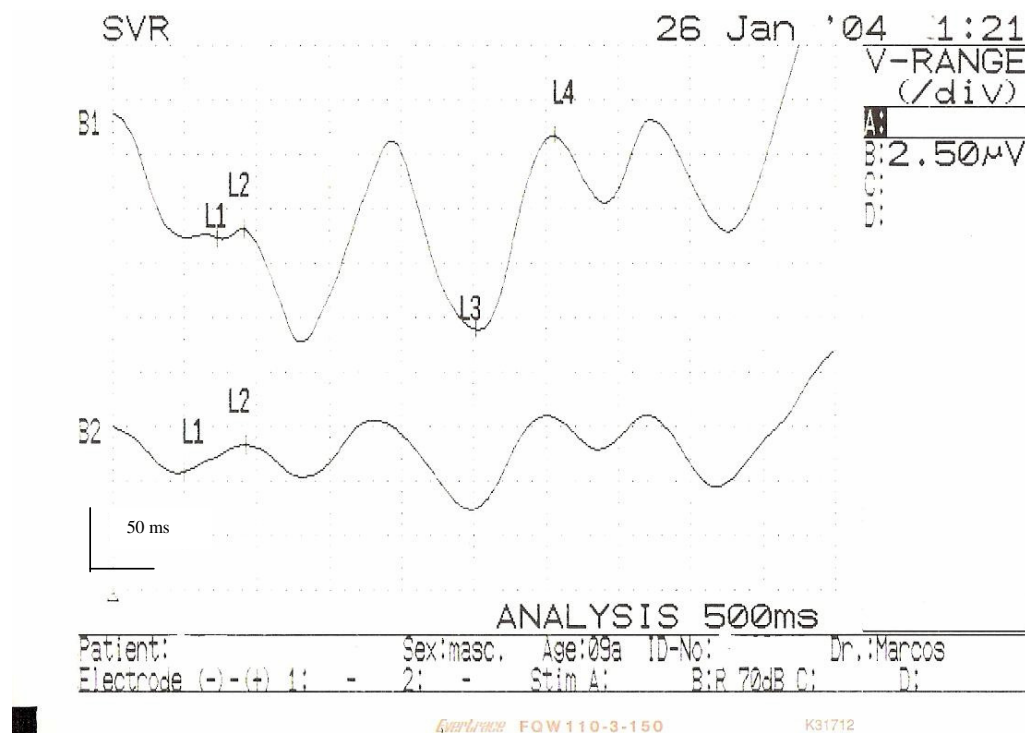


Os sujeitos eram instruídos sobre como agir durante o teste, para assegurar o melhor resultado possível. Orientavam-se as crianças a prestar atenção aos “apitos” diferentes (estímulos raros) que apareceriam, de vez em quando, dentro de uma série de sons graves (estímulos freqüentes). Eles deviam contar mentalmente apenas os estímulos raros. Era feita uma testagem de demonstração para assegurar se a criança havia entendido o procedimento.

Os valores de P300 foram coletados bilateralmente, sendo selecionados para análise os maiores valores em cada indivíduo.

As figuras 1 e 2 mostram exemplos de medidas de latência P300 obtidos nos pacientes com DMD.

FIGURA 1. TESTAGEM DE P300 EM PACIENTE COM DMD COM VALOR DE LATÊNCIA MÍNIMO OBTIDO DE 300 ms.



NOTA: A marcação L4 determina a medida de latência P300 de 300 ms.

A medida entre o pico negativo L3 e o pico positivo L4 refere-se à amplitude do potencial P300.



### 4.3 ANÁLISE DE DADOS

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas utilizou-se a estatística de teste *qui-quadrado* com correção de *Yates*, sendo que para os dados quantitativos foi avaliada a correlação através do coeficiente de *Pearson*.

Na análise de comparação das médias, utilizou-se o teste *T de Student* quando os dados se encontravam normalmente distribuídos e o teste de *Mann-Whitney* quando rejeitada a hipótese de normalidade.

O software utilizado na análise foi o programa Epi-Info 3.3 for Windows (1997) e o nível de significância utilizado nos testes foi de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

Os testes neuropsicológicos do WISC-III que demonstraram diferença estatística nas médias entre os grupos foram: informações ( $P=0,001$ ); vocabulário ( $P=0,0003$ ); contar dígitos ( $P=0,004$ ), cubos ( $P=0,006$ ) e completar figuras ( $P<0,001$ ). O teste de semelhanças ( $P=0,08$ ) não mostrou diferença significativa entre os grupos (tabelas 2 e 3). Para o teste de contar dígitos foi utilizado o teste de Mann-Whitney devido a não normalidade. Nos demais, utilizou-se o teste T de Student. Os valores das médias e desvios-padrões de cada teste são mostrados na tabela 4.

O teste de Pearson para correlações entre as variáveis mostrou forte correlação no grupo DMD entre: informações e dígitos ( $r= 0,81$ ) e informações e completar figuras ( $r= 0,67$ ). Além disso, houve correlação entre cubos e completar figuras ( $r= 0,78$ ), cubos e dígitos ( $r=0,74$ ) e dígitos e completar figuras ( $r= 0,63$ ).

No grupo controle houve correlação entre: idade e dígitos ( $r=0,62$ ) e semelhanças e completar figuras ( $r=0,72$ ).

Os valores de todas as correlações calculadas nos dois grupos são mostrados na tabela 5.

TABELA 2 - RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NOS PACIENTES COM DMD

PACIENTE N°	IDADE	INF <sup>(1)</sup>	SEM <sup>(2)</sup>	VOC <sup>(3)</sup>	DÍG <sup>(4)</sup>	C FIG <sup>(5)</sup>	CUB <sup>(6)</sup>	QIG <sup>(7)</sup>	
1		6	5	8	1	7	1	7	64
2		6	5	2	1	11	5	11	67
3		7	3	5	2	3	4	<sup>(8)</sup> NA	58
4		8	2	1	1	1	<sup>(8)</sup> NA	6	54
5		8	9	7	12	13	<sup>(8)</sup> NA	9	95
6		8	2	1	2	1	1	1	45
7		8	5	6	4	4	5	8	72
8		8	1	6	5	1	1	2	55
9		9	5	1	1	8	6	9	64
10		9	2	5	6	6	6	7	69
11		9	2	1	1	2	2	3	48
12		9	10	4	5	14	<sup>(8)</sup> NA	9	82
13		10	8	4	8	7	9	8	83
14		10	6	9	4	9	7	9	81
15		11	4	7	8	9	5	9	78
16		11	6	1	5	8	2	1	55
17		12	1	1	2	7	<sup>(8)</sup> NA	7	55
18		13	5	6	2	7	5	6	67
19		13	1	4	4	1	1	1	50
20		15	2	1	1	2	1	2	45

NOTA: DMD: distrofia muscular de Duchenne; (1) Informações; (2) Semelhanças; (3) Vocabulário; (4) Dígitos; (5) Completar Figuras; (6) Cubos; (7) QI geral; (8) Testes não aplicados.

TABELA 3 – IDADES E RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NOS SUJEITOS DO GRUPO CONTROLE

CONTROLE N°	IDADE	INF <sup>(1)</sup>	SEM <sup>(2)</sup>	VOC <sup>(3)</sup>	DÍG <sup>(4)</sup>	C FIG <sup>(5)</sup>	CUB <sup>(6)</sup>	QIG <sup>(7)</sup>
1	5	9	2	7	9	6	10	80
2	7	9	4	12	9	6	12	91
3	7	10	7	8	14	7	7	86
<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>69</b>
5	9	7	9	5	10	11	12	92
6	9	5	6	4	12	10	5	74
7	9	10	7	13	14	9	8	96
8	9	7	3	4	9	5	10	73
9	10	7	5	7	9	10	11	87
<b>10</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>60</b>
11	10	6	1	5	8	7	8	71
12	11	6	3	5	8	6	8	72
13	12	8	4	7	7	8	4	76
14	12	5	4	10	8	8	8	81
<b>15</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>63</b>
16	13	4	5	10	9	9	13	89
17	13	3	6	7	9	9	9	80
18	14	4	8	5	7	8	6	76
<b>19</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>64</b>
20	16	9	2	7	9	6	10	80

NOTA: (1) Informações; (2) Semelhanças; (3) Vocabulário; (4) Dígitos; (5) Completar Figuras; (6) Cubos; (7) QI geral.

**Negrito:** Controle com valores de QIG menor que 70, excluídos da análise estatística.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O RESULTADO DOS SUBTESTES DO WISC-III EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DMD E CONTROLE

Variáveis	DMD			CONTROLE			P-valor
	Variação	Média	DP	Variação	Média	DP	
Informações	1 - 10	4,20	2,29	3 - 11	6,93	2,40	<b>0,001</b>
Semelhanças	1 - 9	4,00	2,71	1 - 9	5,18	2,40	0,08
Vocabulário	1 - 12	3,75	3,00	3 - 13	7,43	2,82	<b>0,0003</b>
Contar dígitos	1 - 14	6,05	4,06	5 - 14	9,18	2,40	<b>0,004<sup>(1)</sup></b>
Completar figuras	1 - 9	3,81	2,56	1 - 11	8,12	1,85	<b>0,000</b>
Cubos	1 - 11	6,05	3,30	3 - 13	8,68	2,54	<b>0,006</b>

NOTA: P-valor em negrito indica diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

(1) O teste utilizado foi o de *Mann-Whitney* devido a não-normalidade. Nos demais, utilizou-se o teste *T de Student*.

DP: desvio padrão

DMD: distrofia muscular de Duchenne

TABELA 5 – VALORES DA CORRELAÇÃO DE PEARSON NO GRUPO DMD

Correlações de Pearson no grupo de pacientes com DMD (r)									
	IDADE	QIG <sup>(1)</sup>	AMP <sup>(2)</sup>	INF <sup>(3)</sup>	SEM <sup>(4)</sup>	VOC <sup>(5)</sup>	CUB <sup>(6)</sup>	C FIG <sup>(7)</sup>	DÍG <sup>(8)</sup>
P300	0,22	0,10	0,06	0,30	0,23	0,30	0,13	0,10	0,16
IDADE		0,21	0,44	0,19	0,18	0,01	0,38	0,07	0,13
QIG			0,19	<b>0,81</b>	<b>0,63</b>	<b>0,71</b>	<b>0,78</b>	<b>0,86</b>	<b>0,79</b>
AMP				0,01	0,36	0,06	0,24	0,02	0,04
INF					0,33	0,50	0,57	<b>0,67</b>	<b>0,81</b>
SEM						0,47	0,38	0,27	0,30
VOC							0,23	0,42	0,44
CUB								<b>0,78</b>	<b>0,74</b>
C FIG									<b>0,63</b>

NOTA: (1) QI Geral; (2) Amplitude; (3) Informações; (4) Semelhanças; (5) Vocabulário; (6) Cubos; (7) Completar Figuras; (8) Dígitos.

DMD: Distrofia muscular de Duchenne

Valor em negrito indica médio a alto grau de correlação entre as variáveis.

|



TABELA 6 – VALORES DA CORRELAÇÃO DE PEARSON NO GRUPO CONTROLE

	Correlações de Pearson no grupo controle (r)								
	IDADE	QIG <sup>(1)</sup>	AMP <sup>(2)</sup>	INF <sup>(3)</sup>	SEM <sup>(4)</sup>	VOC <sup>(5)</sup>	CUB <sup>(6)</sup>	C FIG <sup>(7)</sup>	DÍG <sup>(8)</sup>
P300	0,06	0,30	0,07	0,09	0,03	0,30	0,15	0,31	0,10
IDADE		0,07	0,19	0,36	0,37	0,03	0,21	0,46	<b>0,62</b>
QIG			0,23	0,54	<b>0,62</b>	<b>0,74</b>	0,44	0,53	0,16
AMP				0,15	0,12	0,11	0,18	0,02	0,34
INF					0,14	0,43	0,01	0,05	0,18
SEM						0,17	0,06	<b>0,72</b>	0,15
VOC							0,26	0,11	0,15
CUB								0,00	0,00
C FIG									0,00

NOTA: (1) QI Geral; (2) Amplitude; (3) Informações; (4) Semelhanças; (5) Vocabulário; (6) Cubos; (7) Completar Figuras; (8) Dígitos.

DMD: Distrofia muscular de Duchenne

Valor em negrito indica médio a alto grau de correlação entre as variáveis.

## 5.2 QI GERAL

Os valores encontrados nas testagens neuropsicológicas foram utilizados para a determinação do QIG de cada indivíduo através de tabela padronizada para o teste WISC III. Os valores de QIG no grupo DMD variaram entre 45 e 95 (média 64.35; DP 14.12). Os valores de QIG para o grupo controle se encontraram entre 71 e 99 (média 82.68; DP 8.92). Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de QIG dos dois grupos ( $P=0,01$ ). A distribuição do QIG nos dois grupos é vista no gráfico 1. Os valores de QIG em cada grupo são vistos nas tabelas 2 e 3.

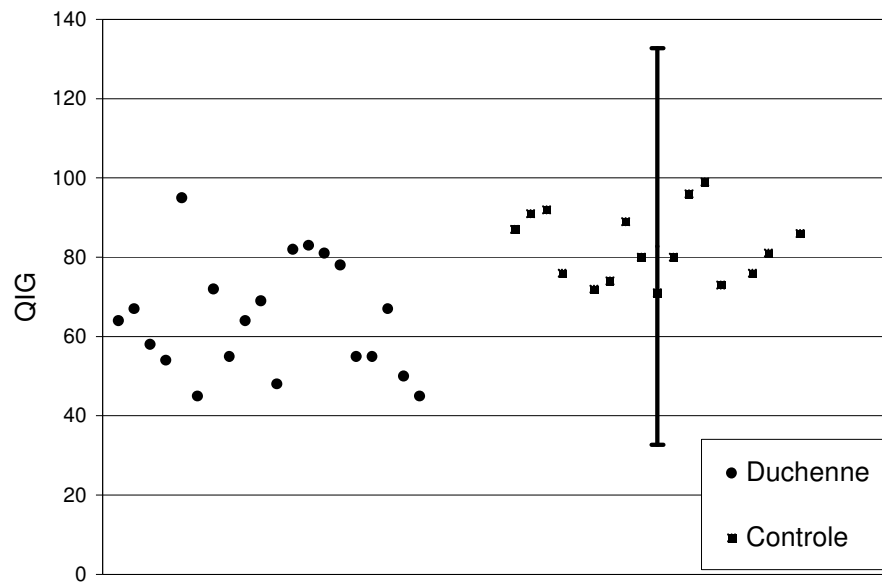
O QIG apresentou correlação direta com os valores de alguns subtestes em ambos os grupos.

No grupo controle houve correlação entre QIG e vocabulário ( $r=0,74$ ) e QIG e semelhanças ( $r=0,62$ ).

No grupo DMD houve correlação entre QIG e informações ( $r=0,81$ ); QIG e semelhanças ( $r=0,63$ ); QIG e vocabulário ( $r=0,71$ ); QIG e cubos ( $r=0,78$ ); QIG e completar figuras ( $r=0,86$ ) e QIG e dígitos ( $r=0,79$ ).

Os valores de todas as correlações nos dois grupos são mostrados na tabela 5.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG NOS GRUPOS DMD E CONTROLE



### 5.3 P300

No grupo com DMD, os valores de P300 variaram entre 300 ms e 402 ms (média 347.6 ms); nos controles, os valores foram de 303 ms até 409ms (média 337.4 ms). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos avaliados ( $P=0,14$ ). As distribuições dos valores de P300 são mostradas no gráfico 2. A tabela 6 mostra os valores de P300 bilateralmente obtidos em cada grupo.

As amplitudes foram medidas em cada teste, porém, não houve diferença estatística entre os valores achados em cada grupo. O valor médio das amplitudes no grupo DMD foi de  $7,56 \mu\text{V}$  ; no grupo controle, a média foi de  $6,19 \mu\text{V}$  ( $P=0,17$ ).

A correlação entre os valores de P300 e QIG não mostrou relevância estatística através do coeficiente de Pearson, conforme mostrado nos gráficos 3 e 4, tanto no grupo DMD como no grupo controle.

A tabela 7 mostra a distribuição dos valores segundo os resultados de QIG e P300 nos grupos DMD e controle.

Os valores de P300 não apresentaram correlação com os resultados dos subtestes aplicados. Do mesmo modo, os valores das amplitudes não se correlacionaram com os valores de QIG ou com os subtestes.

Não houve correlação entre os valores de P300 e os valores de amplitudes nos grupos controle e nem nos pacientes com DMD.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MÁXIMOS DE P300 NOS GRUPOS DMD E CONTROLE

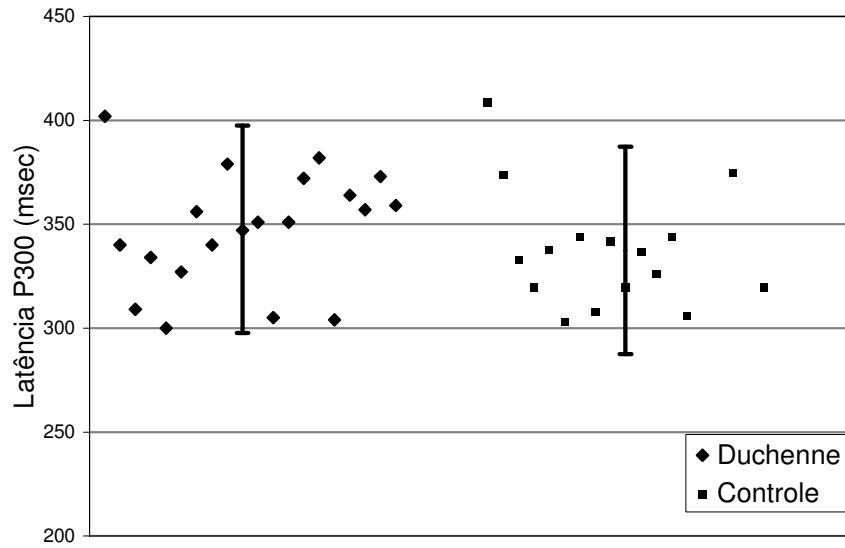


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG EM RELAÇÃO AO P300 PARA O GRUPO DMD

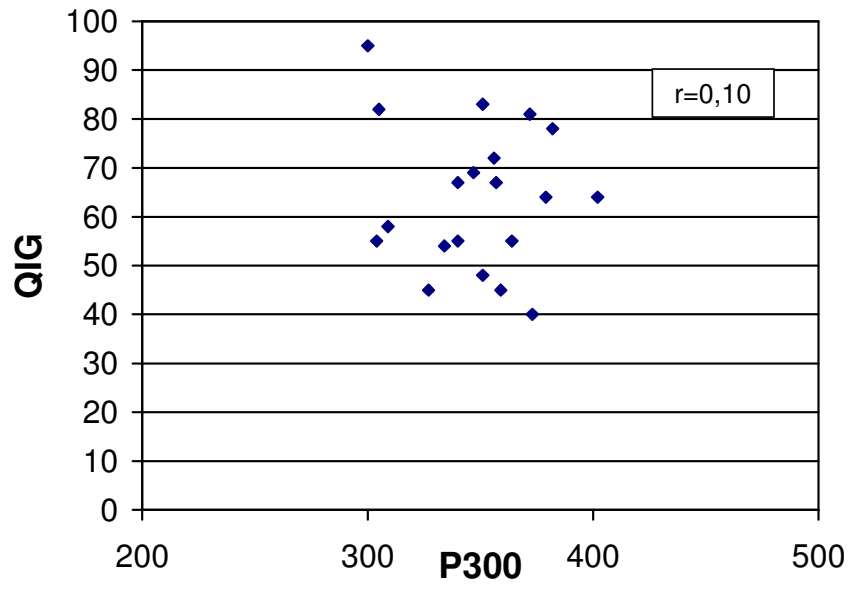


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG EM RELAÇÃO AO P300 PARA O GRUPO CONTROLE

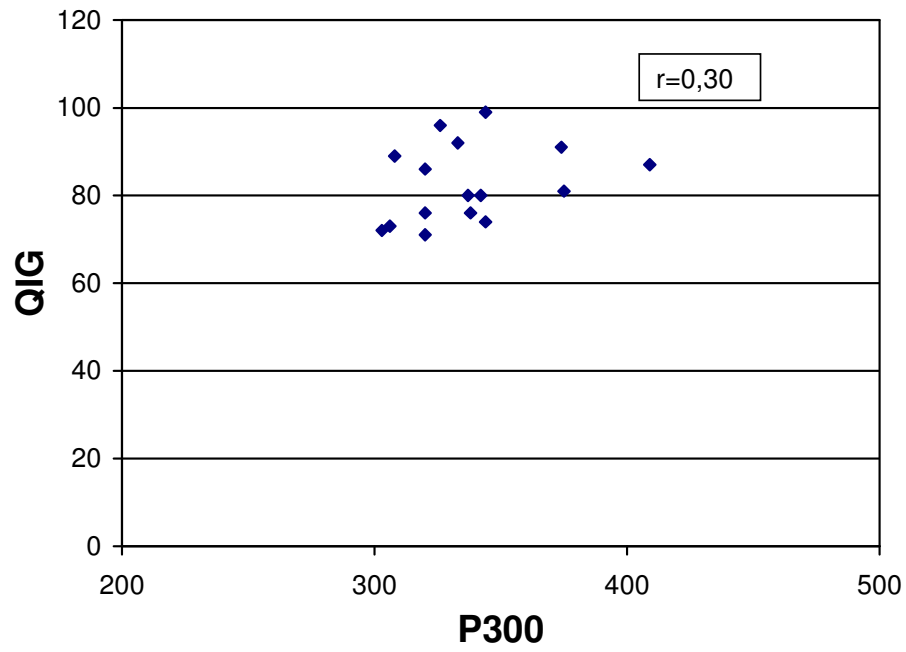


TABELA 7 - VALORES DE P300 E AMPLITUDES EM CADA GRUPO

PACIENTE N°	DMD			CONTROLE N°	CONTROLES		
	P300 DIR	P300 ESQ	AMPLITUDES		P300 DIR	P300 ESQ	AMPLITUDES
1	343	<b>402</b>	2.16	1	<b>337</b>	317	4.78
2	<b>340</b>	332	5.04	2	300	<b>374</b>	7.73
3	<b>309</b>	265	7.25	3	306	<b>320</b>	5.16
4	330	<b>334</b>	3.57	4	<b>333</b>	321	1.64
5	<b>300</b>	268	3.86	5	335	<b>344</b>	17.6
6	300	<b>327</b>	7.66	6	<b>326</b>	318	6.3
7	350	<b>356</b>	6.7	7	<b>306</b>	283	8.85
8	<b>340</b>	332	4.02	8	<b>409</b>	354	6.47
9	327	<b>379</b>	12.8	9	<b>320</b>	291	1.39
10	<b>347</b>	328	12.4	10	<b>303</b>	286	8.54
11	332	<b>351</b>	5.24	11	<b>338</b>	300	5.84
12	298	<b>305</b>	7.97	12	327	<b>375</b>	5.31
13	<b>351</b>	299	5.57	13	<b>308</b>	303	7.03
14	332	<b>372</b>	8.06	14	<b>342</b>	305	6.73
15	379	<b>382</b>	7.02	15	<b>320</b>	293	1.71
16	<b>304</b>	297	16.9	16	<b>344</b>	341	3.96
17	<b>364</b>	331	5.26				
18	<b>357</b>	316	6.54				
19	373	<b>373</b>	4.64				
20	<b>359</b>	347	16.1				

NOTA: em negrito, os valores máximos de P300 utilizados como referência nos testes estatísticos.

DMD: distrofia muscular de Duchenne.



TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O RESULTADO DO QIG E P300 EM  
 RELAÇÃO AOS GRUPOS DMD E CONTROLE

VARIÁVEIS	DMD			CONTROLE			P-VALOR
	VARIAÇÃO	MÉDIA	DP	VARIAÇÃO	MÉDIA	DP	
QI geral	45 - 95	64,35	14,12	71 - 99	82,68	8,92	<b>0,01</b>
P300	300 - 402	347,60	28,23	303 - 409	337,43	28,3	0,14

NOTA: P-valor em negrito indica diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

DMD: distrofia muscular de Duchenne.

DP: desvio padrão.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

Há uma grande variação de perfis cognitivos nessa amostra, com alguns pacientes que chegaram a resultados superiores aos do grupo controle. A atividade intelectual pode ser um aspecto limitante na vida e no desenvolvimento cognitivo de crianças com doenças neurológicas incapacitantes. Os achados dos testes de função cognitiva nos pacientes do grupo em estudo e os achados de MEHLER MF et al (2000), BARDONI A et al (2000) e BLAKE DJ (2000) são semelhantes em mostrar que não há relação de piora cognitiva com o tempo da doença (os resultados independem da idade dos pacientes), sendo uma condição concomitante à patologia muscular.

O fraco desempenho encontrado no teste de cubos pode ser justificado pela necessidade de ações motoras, às vezes, complexas, associadas à visualização espacial de figuras. Esperava-se uma dificuldade maior de realização do teste pelos portadores de DMD, fato que se demonstrou real na análise estatística. Os pacientes selecionados deveriam ser capazes de desenvolver atos motores manuais, porém, cansaço ou pequenas dificuldades no decorrer da testagem poderiam levar a um desempenho inferior. Isso parece ter ocorrido e o desempenho na tarefa de organização visuo-espacial e praxia construtiva foi bastante inferior àquele do grupo controle.

MEHLER (2000) e BARDONI (1999) definiram o centro das disfunções neuropsicológicas nos pacientes com DMD como sendo as áreas de modulação da atenção, memória verbal de curta duração e processamento fonológico da linguagem, aspectos estes que, parcialmente, vão de encontro àqueles aqui encontrados. Concluiu-se que o desempenho inferior ocorria em testes que exigiam atenção para informações verbais complexas. Achados semelhantes foram descritos por HINTON (2000) que testou 80 pacientes com DMD e encontrou piores resultados nos testes de atenção para informações complexas, independentemente do QIG dos pacientes. O desempenho inferior no subtteste de informações mostra a dificuldade nas habilidades de aquisição e compreensão verbal vista em nossa amostra. De modo semelhante, o resultado no subtteste de vocabulário demonstra déficit na compreensão de conceitos verbais.

Os valores de Pearson para subtestes do WISC-III no grupo DMD mostrou existência de correlação importante entre os testes de informações e dígitos; dígitos e cubos; dígitos e completar figuras; cubos e completar figuras e informações e completar figuras. Esses testes analisam a capacidade de aquisição escolar e compreensão verbal (informações), a atenção auditiva (dígitos), a organização visuo-espacial e praxias construtivas (cubos) e a percepção visual (completar figuras). HINTON (2000) encontrou, na comparação de 41 portadores de DMD com grupo controle, piores desempenhos do teste de dígitos e compreensão, como visto em nossa análise. Os demais testes aqui aplicados não foram relatados por HINTON, que, por outro lado, utilizou outras testagens em que não observou diferenças em medidas verbais e de memória.

O subteste de dígitos não participou da grade de cálculo utilizada para cálculo do QIG, sendo realizado, principalmente, para verificação de correlações com o P300, por tratar-se de um teste de atenção auditiva. O teste de dígitos mostrou correlação positiva com o QIG no grupo DMD, porém, não houve correlação entre dígitos e valores de P300 em nenhum dos dois grupos. O teste de dígitos ainda esteve correlacionado de modo positivo com os outros subtestes de funções visuo-espaciais do grupo DMD.

No grupo controle houve correlação positiva entre os subtestes semelhanças e dígitos; vocabulário e QIG; semelhanças e QIG e idade e dígitos. O grupo DMD mostrou correlação do QIG com os subtestes. Isso mostra que nos participantes do grupo controle não houve, necessariamente, uma correlação positiva de todos os testes para a elevação dos valores de QIG, enquanto que no grupo DMD todos os valores baixos vistos nos subtestes estiveram diretamente relacionados com a formação dos valores de QIG.

## **6.2 QI GERAL**

Classicamente, os estudos com DMD têm mostrado uma tendência a baixos resultados em testes de QI verbal, com melhores performances nas outras áreas. Alguns autores têm comparado os pacientes com DMD com aqueles portadores de atrofia muscular espinhal que, de modo semelhante, apresentam dificuldades motoras progressivas, sem o mesmo perfil neuropsicológico (BILLARD C, 1998).

Desse modo, tenta-se avaliar pacientes com doenças incapacitantes, do ponto de vista motor, mas com diferentes apresentações aos testes neuropsicológicos. Os resultados de QIG encontrados em nossa análise mostram que há significativa diferença entre os dois grupos, porém, há indivíduos com DMD que atingiram valores de QIG de 95, 83, 82 e 81, mostrando desempenho dentro da faixa da normalidade. Valores de QIG menores foram obtidos de modo sistemático por BARDONI et al (2000) em pacientes com DMD com a isoforma Dp 140, quando comparados com crianças saudáveis. Nosso grupo de estudo apresentou variados métodos diagnósticos, não sendo possível, tecnicamente, realizar correlações de deleções específicas com valores de QIG.

Dentro do grupo controle, 50% dos meninos obtiveram resultados de QIG menores que 80, entre 60 e 76. Diante desses resultados, poderíamos sugerir que o grupo controle poderia ter apresentado um viés de seleção, afinal apresentava grande número de indivíduos com baixa capacidade cognitiva global, porém, foram retirados do grupo de análise aqueles com QIG menor que 70, considerado limite para retardo mental. Com a utilização deste critério encontramos 70% de sujeitos com retardo mental no grupo DMD. Os resultados positivos em alguns pacientes com DMD mostram que os desempenhos intelectuais podem ser semelhantes aos dos indivíduos não afetados em alguns casos. O grupo estudado por BARDONI et al (2000), com deleção específica da seqüência Dp140 apresentou 50% dos indivíduos com QIG menor que 70.

Os valores de QIG encontrados no grupo DMD apresentaram boa correlação com os subtestes aplicados na avaliação neuropsicológica, o que é esperado, pelo fato do valor do QIG ser uma função direta destes resultados, porém, não houve correlação com a idade dos pacientes ou com os valores de P300. A não correlação com a idade favorece a idéia de que a disfunção cognitiva na DMD independe da progressão da doença, como já previamente relatado por D'ANGELO e BRESOLIN (2003) e por BARDONI (2000).

### **6.3 P300**

As diversas isoformas de distrofina encontradas no SNC na DMD podem, de alguma forma, estar envolvidas nas diferentes alterações encontradas em testagens

neurofisiológicas. Segundo MUNTONI et al (2003), as principais isoformas conhecidas são Dp427 com expressão em neurônios corticais, células gliais e células de Purkinje, Dp260 expressa na retina, Dp140 difusamente no SNC, Dp116 nas células de Schwann e Dp71 difusamente no SNC. Se diferentes isoformas podem estar expressas ou não nos pacientes, diferentes regiões cerebrais podem sofrer graus diversos de acometimento. A geração de P300, não sendo função de uma região única do cérebro, mas resultado de um processamento cognitivo complexo (POLICH J, 1998), pode sofrer interferências dessas expressões, de acordo com o perfil genético dos pacientes.

Os resultados de P300 encontrados nessa análise não mostraram diferenças significativas entre o grupo DMD e o grupo controle. Observações anteriores não referem análise de portadores de DMD através de P300. Estudos com P300 foram realizados em outras doenças musculares, como a distrofia miotônica. HANAFUSA e colaboradores (1989) realizaram análise do P300 em 8 pacientes com distrofia miotônica para comparação com 13 indivíduos saudáveis em grupo controle, encontrando alterações de latência (prolongamento) em 6 dos 8. Os autores discutiram o fato de que, provavelmente, ocorreria uma dificuldade central no processamento de informações desses pacientes, porém, não havia relato de avaliação através de testagem cognitiva. Em 1999, OLIVERI e colaboradores realizaram comparações de testagem de P300 entre pacientes com distrofia miotônica e grupo controle para determinar se a função ventilatória debilitada era determinante na condição de disfunção cognitiva. As comparações não mostraram relações estatísticas que associassem o declínio da função ventilatória com o déficit cognitivo, mostrando, portanto, que as alterações detectadas em P300 eram, possivelmente, inerentes à patologia de base.

O fato de, em nossos casos, não ter ocorrido diferença significativa de P300 entre os grupos pode ser explicado, em parte, pelo tamanho da mesma. O número de 20 portadores de DMD e 16 controles corresponde à realidade da frequência no ambulatório de doenças neuromusculares do HC-UFPR por parte dos que preenchem os critérios de inclusão. A necessidade de realizar testagem neuropsicológica, além do P300, exigia habilidades motoras preservadas em membros superiores. Grande número de pacientes, a partir do diagnóstico, ou não retornavam ao ambulatório ou se encontravam em condições clínicas que limitavam

a testagem completa. A escolha do grupo controle, com crianças do sexo masculino do mesmo hospital, procurou limitar a busca àqueles sujeitos que poderiam dividir um mesmo perfil sócio-educacional.

Não houve piora do desempenho em função da idade ou da gravidade da doença. A não correlação entre os valores de P300 e QIG mostra que as alterações de velocidade de processamento detectadas no P300, ainda que não significativas, podem ser independentes da cognição global desses indivíduos.

Os valores de P300, quando analisados quanto à sua amplitude, mostraram não haver diferenças entre os grupos, do mesmo modo observado na latência. As amplitudes também não demonstraram correlação direta com nenhuma das variáveis neuropsicológicas obtidas.

Os dados encontrados nesta análise mostraram-se compatíveis com aqueles obtidos por outros autores, mesmo com diferentes abordagens neuropsicológicas. O estudo do P300 mostra haver necessidade de avaliações mais amplas, com maior número de pacientes e, preferencialmente, podendo ser feita análise genética mais detalhada dos diferentes subgrupos de pacientes.

## 7 CONCLUSÕES

A - Foram detectados déficits nos testes neuropsicológicos dos pacientes com DMD quando comparados ao grupo controle:

A1 - Os principais déficits foram encontrados nos testes de cubos, vocabulário, contar dígitos, completar figuras e de informações.

A2 - O perfil dos déficits encontrados demonstra dificuldades visuo-espaciais, de linguagem, atenção e memória.

A3 - Foi encontrada redução no QIG dos pacientes com DMD quando comparados ao grupo controle.

A4 - Não houve variações dos valores de QIG quando correlacionadas com as idades dos participantes em cada grupo.

B - Quanto aos valores de P300 encontrados:

B1 - Não houve diferença nos valores de P300 no grupo DMD quando comparados ao grupo controle.

B2 - Não houve correlação entre os valores de P300 e os valores de QIG em cada grupo.

## REFERÊNCIAS

- Abbs S; Bobrow M. Analysis of quantitative PCR for the diagnosis of deletion and duplication carriers in the dystrophin gene. *J Med Genet* 1992;29:191-96.
- Adams RD; Victor M; Ropper AH. The muscular dystrophies in: Adams and Victor's principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed. New York McGraw-Hill 2001; 1493-1511.
- Ahn AH; Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat Genet* 1993;3:283.
- Allen JE; Rodgin DW. Mental retardation in association with progressive dystrophy. *Am J Dis Child* 1960;100:208-11.
- Allsop KGM; Ziter FA. Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy. *Arch Neurol* 1981;38:406.
- Anderson JL; Head SI; Rae C; Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002;125:4-13.
- Anderson SW; Routh DK; Ionasescu VV. Serial position memory of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:328-33.
- Appleton RE, Bushby K, Gardner-Medwin D, Welch J, Kelly PJ. Head circumference and intellectual performance of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:884-90.
- Bardoni A, Sironi M, Felisar G, Comi GP, Bresolin N. Absence of brain Dp140 isoform and cognitive impairment in Becker muscular dystrophy. *Lancet* 1999;353:897-8.
- Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86:45-8.
- Bell CD; Conen PE. Histopathologic changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1968;7:529.
- Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:12-20.



- Black FW. Intellectual ability as related to age and stage of disease in muscular dystrophy: a brief note. *J Psychol* 1973;84:333-4.
- Blake DJ; Kröger S. The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle? *Trends Neurosci* 2000;23:92-9.
- Byers TJ; Kunkel LM; Watkins SC. The subcellular distribution of dystrophin in mouse skeletal, cardiac, and smooth muscle. *J Cell Biol* 1991;115:411.
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, Perani D, Grassi F, Turconi A, Mazzuchelli F, Gallotti D, Moggio M, Prella A, Ausenda C, Fazio G, Scarlato G. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:359-69.
- Brooke MH, Griggs RC, Mendel JR, Fenichel GM, Shumate JB. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: A caveat for therapeutic trials. *Trans Am Neurol Assoc* 106:195,1981.
- Brooke MH; Fenichel GM; Griggs RC. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 6:91,1983.
- Bullman DE; Murphy EG; Zubrycka-Gaarn EE. Differentiation of Duchenne and Becker muscular dystrophy with amino- and carboxy- terminal antisera specific for dystrophin. *Am J Hum Genet* 1991;48:295.
- Bushby KM. Genetic and clinical correlations of Xp21 muscular dystrophy. *J Inherited Metab Dis.* 1992;15:551-64.
- Coers C; Telerman-Toppet N. Morphological changes of motor units in Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 34:396,1977.
- Cohen HJ; Molnar GE; Taft LT. The genetic relationship of progressive muscular dystrophy (Duchenne type) and mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1968;10:754-65.
- Demonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RSJ. A PET study of cognitive strategies in normal subjects during language tasks: Influence of phonetic ambiguity and sequence processing on phoneme monitoring. *Brain* 1994;117:671-82.
- Desmedt JE; Debecker J; Manil J. Mise en évidence d'un signe électrique cerebral associé a la detection par le sujet d'un stimulus sensoriel tactile. *Bull Acad R Med Belg* 1965;5:887-936.

Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 1997;17:9675-85.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Servidei S, Nardone R, Oliviero A, Profice P, Mangiola F, Tonali P, Rothwell JC. Functional involvement of cerebral cortex in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1998;21:662-4.

Dorman C; Hurley AD; D'Avignon J. Language and learning disorders of older boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:316-27.

Dubowitz V. *Muscle Biopsy: A practical approach*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Baillière Tindall, 1985.

Emery AEH. Duchenne muscular dystrophy. 2<sup>nd</sup> 1992:115-120

Engel AG; Yamamoto M; Fishbeck KH. Dystrophinopathies: Definitions and basic concepts. In: *Myology: Basic and Clinical*. McGraw-Hill. 2<sup>nd</sup> 1994: 1133-1187.

EPI-INFO, Versão 3.3 for Windows, produzido e distribuído gratuitamente pelo Centro de Controle de Doenças – CDC ([www.cdc.gov/epiinfo](http://www.cdc.gov/epiinfo)), Califórnia, 1997.

Felisari G, Martinelli B, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, Turconi AC, Lai M, Corrao G, Bresolin N. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000;55:559-564.

Figueiredo VLM. WISC-III, in: *Psicodiagnóstico V – 5ª Edição Revisada e Ampliada*. Jurema Alcides Cunha. *ArtMed* 2000: 603-14.

Fitzpatrick C; Barry C; Garvey C. Psychiatric disorder among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:589-95.

Florek M; Karolak S. Intelligence levels of patients with Duchenne type progressive muscular dystrophy (pmd-d). *Eur J Pediatr* 1977;126:275-82.

Fukunaga H, Sonoda Y, Atsuchi H, Osame M. Respiratory failure and its care in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neurol* 31:154,1991.

Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, Burbaud P, Ingrand P. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88:182-7.

- Golob EJ; Johnson JK; Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2001;113:151-61.
- Halgren E, Squires NK, Wilson C, Rohrbaugh J, Babb T, Crandall P. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210:803-5.
- Hanafusa H, Motomura N, Asaba H, Sakai T, Kawamura H. Event-related potential (P300) in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand*. 1989;80:111-3.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000;54:2127-2132.
- Hilton-Brown P; Stalberg E. The motor unit in muscular dystrophy: A single fiber EMG and scanning EMG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:981.
- Hoffman EP; Fishbeck KH; Brown RH. Characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988;38:1363.
- Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S. Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol Behav* 2000;68:741-7.
- Johnson R. On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology* 1993;30:90-7.
- Johnson R. Scalp-recorded P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy. *Brain* 1988;111:1517-29.
- Jueptner M; Weiller C. Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. [Review]. *Neuroimage* 1995;2:148-56.
- Jung D; Pons F; Leger JJ. Dystrophin in central nervous system: A developmental, regional distribution and subcellular localization study. *Neurosc Lett* 1991;124:87.
- Karagan NJ. Intellectual functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Psychol Bull* 1979;86:250-59.
- Karagan NJ; Richman LC; Sorensen JP. Analysis of verbal disability in Duchenne muscular dystrophy. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:419-23.

Karagan NJ; Zellweger HU. IQ studies in Duchenne muscular dystrophy II: test-retest performance [abstract]. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:251.

Kato T, Nishima M, Matsushita K, Hori E, Akaboshi S, Takashima S. Increased cerebral choline-compounds in Duchenne muscular dystrophy. *Neuroreport* 1997;8:1435-7.

Kazis A, Kimiskidis V, Georgiadis G, Kapinas K . Cognitive event-related potentials and magnetic resonance imaging in myotonic dystrophy. *Neurophysiol Clin* 1996;26:75-84.

Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;59:9-20.

Knight TR; Scabini D. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:3-13.

Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *J Autism Dev Disord* 1984;14:191-95

Konish T, Naganuma Y, Hongou K, Murakami M, Yamatani M, Yagi S . Changes of P300 Latency with age in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1995;12:132-5.

Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P, Sotaniemi KA, Suominen K, Myllylä VV. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:202-8.

Leibowitz D; Dubowitz V. Intellect and behavior in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:577-590.

Lenk U, Hanke R, Thiele H, Speer A. Point mutations at the carboxy terminus of the human dystrophin gene: implications for an association with mental retardation in DMD patients. *Hum Mol Genet* 1993;2:1877-81.

Levisohn L; Cronin-Golomb A; Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000;123:1041-50.

Lidov HGW; Byers TJ; Watkins SC. Localization of dystrophin to post-synaptic regions of central nervous system cortical neurons. *Nature* 1990;348:725.

McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 1989;9:4253-68.

McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol* 1997;77:1630-4.

Mehler MF. Brain dystrophyn, neurogenetics and mental retardation. *Brain research reviews* 2000;32:277-307.

Misuri G, Lanini B, Giglioti F, Landelli I, Pizzi A, Bertolini MG, Scavo G. Mechanism of CO2 retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000;116:447-53.

Moizard MP, Toutain A, Fournier D, Berret F, Raynaud M, Billard C, et al. Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *Eur J Hum Genet* 2000;8:552-6.

Mokri B; Engel AG. Duchenne muscular dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology* 25:1111,1975.

Muntoni F; Torelli S; Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology* 2003;2:731-40.

Natori N. A case of atypical Duchenne type muscular dystrophy with fragile X. *Jpn J Hum Genet* 1992;37:235-39.

Nguyen TM; Morris GE. Use of epitope libraries to identify exon-specific monoclonal antibodies for characterization on altered dystrophins in muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 52:1057,1993.

Nicolson RI, Fawcett AJ, Berry EL, Jenkins IH, Dean P, Brooks DJ. Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet* 1999;353:1662-7.

North KN, Miller G, Lannaccone ST, Clemens PR, Chad DA, Bella I, Smith TW, Beggs AH, Specht LA. Cognitive dysfunctions as the mayor presenting feature of Becker's muscular dystrophy. *Neurology* 1996;46:461-5.

Oliveri M, Fierro B, Lo Presti R, Brighina F, La Bua V, Caimi G. P300 and respiratory findings in myotonic muscular dystrophy. *Funct Neurol* 1999;14(3);149-54.

Formatado: Inglés (EUA)

Paller KA, Zola-Morgan S, Squire L, Hillyard S. P300-like brain waves in normal monkeys and in monkeys with medial temporal lesions. *Behav Neurosci* 1988;102:714-25.

Pearce GW; Walton JN. Progressive muscular dystrophy: The histopathologic changes in skeletal muscle obtained by biopsy. *J Pathol Bacteriol* 83:535,1962.

Polich J; Ladish C; Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77:179-89.

Polich J; Squire L. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:408-7.

Polich J. P300 Clinical Utility and Control of Variability. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15 (1):14-33.

Prelle A; Chianese L; Moggio M. Appearance and localization of dystrophin in normal human fetal muscle. *Int J Dev Neurosci* 1991;9:607.

Prelle A, Medori R, Moggio M, et al. Dystrophin deficiency in a case of congenital myopathy. *J Neurol* 239:76,1992.

Prosser EJ; Murphy EG; Thompson MW. Intelligence and gene for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1969;44:221-30.

Rae C, Scott RB, Thompson CH, Dixon RM, Dumughn I, Kemp GJ, et al. Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: a <sup>1</sup>H magnetic resonance and neuropsychological study. *J Neurol Sci* 1998;160:148-57.

Rapaport D, Passos-Bueno MR, Brandão L, Love D, Vainzof M, Zatz M. Apparent association of mental retardation and specific patterns of deletions screened with probes cf56a and cf23a in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1991;39:437-41.

Rapaport D, Passos-Bueno MR, Takata RI, Campiotto S, Eggers S, Vainzof M, Makover A, Nudel U, Yaffe D, Zatz M. A deletion including the brain promoter of the Duchenne muscular dystrophy gene is not associated with mental retardation. *Neuromusc Disord* 1992;2(2):117-20.

Sattler JM. *Assessment of Children*. Third Edition. San Diego, Ed Sattler;1992. p. 1175.

Scheinfeld A. *The new you and heredity*. Philadelphia: J. B. Lippincott;1950. p. 314.

Scherg M; Picton TW. Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. In: Brunia CHM, Mulder G, Verbaten MV, eds. Event-related brain potential research, EEG Supplement 42. Amsterdam: Elsevier, 1991:324-37.

Schmidt B, Watters GV, Rosenblatt B, Silver K. Increased head circumference in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1985;17:620-1.

Scola RH. Análise da distrofina pelo método de imunocitoquímica: estudo de 517 casos. Ribeirão Preto, 1999. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo.

Septien L, Gräs P, Borsotti FP, Giroud M, Nivelon JL, Dumas R. Le développement mental dans dystrophie musculaire de Duchenne. Corrélation avec les données du scanner cérébral. *Pédiatrie* 1991;46:817-19.

Smith RA; Sibert JR; Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:519-27.

Solee ND, Latham EE, Kindlon DJ, Brenan MJ. Neuropsychological impairment in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Exp Neuropsych* 1985;7:486-96.

Sugimoto S, Tsuruta K, Kurihara T, Ono S, Morotoni Y, Inoue K, Matsukura S. Posterior tibial somatosensory evoked potentials in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Electroenceph clin neurophysiol.* 1986;64:525-27.

Squires NK; Squires KC; Hillyard S. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;38:387-401.

Werneck LC, Scola RH, Maegawa GHB, Werneck MCM. Comparative analysis of PCR-deletion and immunohistochemistry in brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Am J Med Genet* 2001;103:115-20.

Weschler D. Weschler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III). San Antonio – TX : Psychological Corporation, 1991.

Wibawa T, Takeshima Y, Mitsuyoshi I, Wada H, Surono A, Nakamura H, Matsuo M. Complete skipping of exon 66 due to novel mutations of the dystrophin gene was identified in two japanese families of Duchenne muscular dystrophy with severe mental retardation. *Brain & Development* 2000;22:107-12.

Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Edg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(3):154-9.

White S, Kalf M, Liu Q, Villerius M, Engelsma D, Kriek M, Vollebregt E, Bakker B, Van Ommen GJ, Breuning MH, Den Dunnen JT. Comprehensive detection of genomic duplications and deletions in the DMD gene, by the use of multiplex amplifiable probe hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;71:365-74.

Worden DK; Vignos PJ. Intellectual function in childhood progressive muscular dystrophy. *Pediatrics* 1962;29:968-77.

Yamaguchi S; Knight RT. Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:139-8.

Yamamoto H; Brengman JM; McCormick DJ. Dystrophin deficiency examined by combined PCR, immunoblot and immunostain analysis. *Neurology* 1993;43:A293.

Yoshioka M, Okuna T, Honda Y, Nakano Y. Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1980;55:589-94.

Zellweger H; Hanson JW. Psychometric studies in muscular dystrophy type 3a (Duchenne). *Dev Med Child Neurol* 1967;9:576-81.

Zellweger H; Niedermeyer E. Central nervous system manifestations in childhood muscular dystrophy (CMD). I. Psychometric and electroencephalographic findings. *Ann Paediat* 1965;205:25-42.



## ANEXOS

### ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E P300 EM PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

- a) Seu filho tem uma doença denominada Distrofia Muscular de Duchenne, isto é, um problema que afeta as funções motoras de maneira global, com prejuízos da locomoção, dificuldades de realizar atos motores voluntários, tornando-o, com o passar do tempo, cada vez mais dependente nas suas atividades. Nós o estamos convidando a participar de um estudo intitulado: “AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ATRAVÉS DE TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA E DO POTENCIAL EVOCADO COGNITIVO (P300)”. Neste estudo serão realizados exames que podem verificar alterações cognitivas, isto é, de memória, raciocínio, atenção, linguagem. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na Medicina, motivo pelo qual a sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é poder estudar, com maior segurança e exatidão, o diagnóstico de determinadas alterações cognitivas em crianças com distrofia muscular de Duchenne.
- c) Caso seu filho participe da pesquisa, será necessário fazer consulta médica, avaliação com psicóloga (que deve durar entre 30 minutos e 1 hora) e um exame chamado P300, que deve durar cerca de 45 minutos. A consulta médica ocorrerá como de rotina, com o neurologista responsável pelo acompanhamento do seu filho. A avaliação psicológica será realizada por uma psicóloga com experiência em avaliar crianças. Preferencialmente, seu filho deverá permanecer sozinho com a avaliadora e, provavelmente, o neurologista acompanhará a avaliação. O exame chamado de P300 será realizado em seguida. Este exame é realizado por uma fonoaudióloga acompanhada, também, pelo neurologista, em uma sala adaptada especialmente para não ter interferências externas de sons. O seu filho irá sentar em uma cadeira (poltrona), serão colocados eletrodos em seu couro cabeludo, colados com um tipo de massa especial e um fone de ouvido através do qual ele ouvirá sons. O exame não envolve qualquer tipo de aplicação de medicamentos ou injeções, **não se trata de um exame invasivo**.
- d) Não há necessidade para este estudo de coleta de sangue, internamentos ou procedimentos invasivos. Ele não envolve nenhum tipo específico de tratamento ou uso de medicação para a doença do seu filho.
- e) Não há riscos específicos envolvendo a participação de seu filho neste estudo.
- f) Para tanto, você deverá comparecer com seu filho ao Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e realização de exames, que serão feitos, apenas, uma (01) vez.
- g) Os benefícios esperados são: poder realizar com maior precisão o diagnóstico do seu tipo de doença e orientar sua família quanto à doença em questão.
- h) Os médicos Dr. Marcus Vinicius Della Coletta e Dra Rosana H. Scola – tel: 264-3606, poderão ser contatados no Hospital de Clínicas de segunda a sexta-feira, das 08:00 até as 12:00. Eles são os responsáveis pelo estudo e farão o acompanhamento através de consultas regulares, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil. Em casos de emergência, os pacientes devem procurar o serviço de Pronto-Antendimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (24 h).
- i) Você, também, se desejar, poderá optar por não permitir a participação do seu filho no estudo, ou interromper a participação dele nos testes em qualquer fase.

- j) Estão garantidas todas as informações que você queira obter, antes, durante e depois do estudo.
- l) Neste estudo não será utilizado um grupo placebo, pois não se trata de testar nenhuma medicação.
- m) A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do mesmo ou, se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer tempo. Este fato não implicará a interrupção do atendimento de seu filho, que está assegurado.
- n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feita sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, materiais de testes, etc...) não são da responsabilidade do paciente.
- p) Pela participação do seu filho no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente da pesquisa será tratado no próprio H.C.
- q) Quando os resultados forem publicados, o nome do seu filho não será divulgado, e sim um código correspondente ao mesmo.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona seus riscos e benefícios e os tratamentos alternativos disponíveis. Eu entendi que sou livre para interromper a participação do meu filho no estudo a qualquer momento, sem justificar minha decisão e sem que esta afete meu relacionamento com o médico. Eu entendi que qualquer problema referente ao estudo será tratado sem custos para mim.

Eu concordo, voluntariamente, em permitir a participação do meu filho neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente  
Ou responsável legal

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO 2 – DADOS DIAGNÓSTICOS DOS PACIENTES

Paciente	Idade	Idade Início	Sexo	CK *	Vignos	ENMG	DIST_C	DIST_A	DIST_R	Teste Genético	LDH*	Aldolase*	Gowers
1. J.R.L.	6	1,3	Masculino	30,09	1	Miopático				Deleção exon 47			Presente
2. L.M.	6	2	Masculino							Deleção exons 17 e 51			
3. D.F.R.	7	1	Masculino	117	5	Miopático				Deleção exon 45	3		Presente
4. B.C.C.	8	1,5	Masculino	139,9	3					Deleção exons 17, 44 e 51	58,3		Presente
5. C.W.S.	8	2	Masculino	89	3	Miopático	Ausente						Presente
6. L.M.S.	8	4	Masculino	106,8	3		Traços	Ausente	Ausente	Deleção exon 51	5,47		Presente
7. D.S.	8	5	Masculino	138,2	3					Deleção exon 50			Presente
8. M.G.	8	2	Masculino	135,3	3					Deleção exons 17 e 43			Presente
9. A.F.S.	9	2	Masculino	117,18	2	Miopático				Deleção exons 4 e 8		50 U/L	Presente
10. B.M.S.C.	9	5	Masculino	92,6	2					Deleção exons 17, 19, 45, 51 e 53			Presente
11. J.A.T.	9	1,5	Masculino	170,6	3	Miopático				Deleção exon 53	3,91		Presente
12. R.F.P.	9	1,5	Masculino	70,81	4					Deleção exon 19	1,84		Presente
13. L.W.S.	10	2	Masculino	24,72	7		Ausente				0,95	4,3	
14. R.F.G.	10	1,3	Masculino	21,74	3		Ausente						Presente
15. M.J.L.	11	3	Masculino		4	Miopático	Ausente				3,16		Presente
16. F.N.	11	1,5	Masculino	104,8	5	Miopático	Ausente				3,38		Presente
17. S.P.	12	3	Masculino		10	Miopático	Ausente					73 U/L	
18. V.N.D.	13	5	Masculino		8	Miopático	Falhas grandes	Falhas focais		Deleção exons 13 e 43	2,75		
19. B.B.	13	3	Masculino	83,81	7	Miopático				Deleção exons 45 e 51	2,56		
20. J.C.O.	15	5	Masculino	1260	7	Miopático				Deleção exon 43	0,39		Presente

NOTA: \* N° de vezes aumentado;

DIST\_C: Terminal carboxi da distrofina; DIST\_A: Terminal amino da distrofina; DIST\_R: Terminal rod da distrofina;

ENMG: eletroneuromiografia;

CK: Creatino quinase;

LDH: Desidrogenase láctica.