

MARCUS VINICIUS DELLA COLETTA

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE
ATRAVÉS DE TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA E DO POTENCIAL EVOCADO
COGNITIVO (P300)**

**Dissertação apresentada como requisito
à obtenção do grau de Mestre em
Medicina Interna, Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.**

**Orientadora: Profa. Dra. Rosana Herminia
Scola**

CURITIBA

2006

Dedico esta dissertação aos pacientes com distrofia muscular de Duchenne, que apesar do nosso parco conhecimento para ajudá-los, sorriem, brincam, aprendem e nos ensinam a sermos melhores médicos e seres humanos

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais para a Dra. Rosana Herminia Scola, minha preceptora, orientadora nesta dissertação e colega. Independentemente da distância ou de limitações de tempo, sempre esteve disposta a prestar ajuda fundamental para a realização deste estudo.

Agradeço o apoio irrestrito à realização deste estudo dispensado pelo Dr. Lineu César Werneck, mentor da neurologia paranaense.

Agradeço os ensinamentos contínuos ministrados antes, durante e após a residência médica, pelo meu preceptor, Dr. Hélio Afonso G. Teive.

Agradecimentos especiais ao Dr. Edison Matos Nývák, por suas orientações profissionais e exemplo de atitude ética.

Agradeço aos residentes da neurologia do HC-UFPR, por ajudarem ativamente na captação de pacientes para este estudo.

À psicóloga Cláudia Nasser Fonseca cujo conhecimento e capacidade de lidar com crianças foram fundamentais para a concretização desta tarefa.

À psicóloga Maria Joana Mäder, que foi extremamente disponível e soube orientar este neurologista com limitados conhecimentos de neuropsicologia.

À fonoaudióloga Gislaine Richter Minhoto Wiemes, profissional competente que conseguiu transmitir as bases fundamentais do potencial evocado P300 e teve a paciência de participar de todas as testagens deste estudo.

Aos profissionais do Laboratório de Diagnóstico do Serviço de Doenças Neuromusculares do HC-UFPR, responsáveis pelos testes diagnósticos dos pacientes do serviço.

Agradeço aos meus irmãos, que sempre acompanharam esta trajetória, sabendo que as escolhas mais difíceis muitas vezes são as necessárias.

Agradeço aos meus pais, Nelzo e Marlene, determinantes nas minhas escolhas, por acreditar no valor da educação e apoio constante dispensado em todas as tomadas de decisão.

Agradeço a Alessandra, esposa, amiga, companheira, exemplo profissional e, principalmente, meu Norte.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E LISTA DE SIGLAS	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	X
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.....	2
2.1.1 Histórico.....	2
2.1.2 Gene da Distrofina e Expressão.....	4
2.1.3 História Natural da Doença.....	5
2.1.4 Diagnóstico.....	6
2.1.4.1 Enzimas Séricas.....	7
2.1.4.2 Eletroneuromiografia.....	7
2.1.4.3 Estudos Morfológicos.....	8
2.1.4.4 Imunocitoquímica.....	9
2.1.4.5 Estudos com Imunoblot.....	9
2.1.4.6 Estudos com Reação em Cadeia da Polimerase.....	10
2.1.5 Patologia no Sistema Nervoso Central.....	11
2.1.5.1 Evidências Histológicas para Alterações no Sistema Nervoso Central.....	11
2.1.5.2 Evidências Bioquímicas de Envolvimento do Sistema Nervoso Central.....	12
2.1.5.3 Evidências Ligando a Ausência da Distrofina com Déficits Cognitivos em Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.....	13
2.2 POTENCIAL EVOCADO COGNITIVO (P300).....	15
2.2.1 Detecção e Aplicações Clínicas do P300.....	15
2.2.2 P300 e Achados em Doenças Neurológicas.....	15
2.2.3 P300 e Correlação Neuropsicológica.....	17
2.3 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA EM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.....	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 GERAL.....	20
3.2 ESPECÍFICOS.....	20

4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA.....	23
4.2 MEDIDA DE P300.....	24
4.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	27
5 RESULTADOS	28
5.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA.....	28
5.2 QI GERAL.....	34
5.3 P300.....	36
6 DISCUSSÃO	42
6.1 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA.....	42
6.2 QI GERAL.....	43
6.3 P300.....	44
7 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – TESTAGEM DE P300 EM PACIENTE COM DMD COM VALOR MÍNIMO OBTIDO DE 300 ms.....	25
FIGURA 2 - FIGURA 2. TESTAGEM DE P300 EM PACIENTE COM DMD COM VALOR MÁXIMO OBTIDO DE 402 ms.....	26
TABELA 1 – IDADES E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO GRUPO DE PACIENTES COM DMD.....	22
TABELA 2 – RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NOS PACIENTES COM DMD.....	29
TABELA 3 – IDADES E RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NOS SUJEITOS DO GRUPO CONTROLE.....	30
TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O RESULTADO DOS SUBTESTES DO WISC – III EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DMD E CONTROLE.....	31
TABELA 5 – VALORES DA CORRELAÇÃO DE PEARSON NO GRUPO DMD.....	32
TABELA 6 – VALORES DA CORRELAÇÃO DE PEARSON NO GRUPO CONTROLE.....	33
TABELA 7 – VALORES DE P300 E AMPLITUDES EM CADA GRUPO.....	40
TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O RESULTADO DO QIG E P300 EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DMD E CONTROLE.....	41
GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG NOS GRUPOS DMD E CONTROLE.....	35
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MÁXIMOS DE P300 NOS GRUPOS DMD E CONTROLE.....	37
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG EM RELAÇÃO AO P300 PARA O GRUPO DMD.....	38
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE QIG EM RELAÇÃO AO P300 PARA O GRUPO CONTROLE.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E LISTA DE SIGLAS

AgCl	-	Cloreto de prata
ALT	-	Alanino aminotransferase
AST	-	Aspartato aminotransferase
BERA	-	Potencial evocado auditivo de tronco cerebral
CK	-	Creatinoquinase
db	-	Decibéis
DCL	-	Déficit cognitivo leve
DMB	-	Distrofia muscular de Becker
DMD	-	Distrofia muscular de Duchenne
DNA	-	Ácido desoxirribonucléico
EMG	-	Eletromiografia de agulha
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Hz	-	Hertz
kb	-	Quilo bases
kDa	-	Quilo Daltons
LDH	-	Desidrogenase láctica
Mb	-	Megabases
ms	-	Milissegundos
PAUM	-	Potenciais de ação da unidade motora
PCR	-	Reação em cadeia da polimerase
PET	-	Tomografia por emissão de pósitrons
P300	-	Potencial evocado cognitivo P300
QI	-	Quociente de inteligência
QIG	-	Quociente de inteligência geral
RNA _m	-	Ácido ribonucléico mensageiro
RNM	-	Ressonância nuclear magnética
SNC	-	Sistema nervoso central
TAC	-	Tomografia axial computadorizada
U/l	-	Unidades por litro
WISC	-	Weschler Intelligence Scale for Children
WISC-III	-	Weschler Intelligence Scale for Children – Third Edition

μs - Microsegundos
 μV - MicroVolts

RESUMO

Este estudo avalia os potenciais evocados cognitivos auditivos (P300) e disfunções neuropsicológicas em pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD). Medidas de potenciais auditivos P300 e testes neuropsicológicos foram obtidos de 16 controles e 20 pacientes com DMD. Os valores de quociente de inteligência (QI) foram estimados para os dois grupos. A média de idade foi de 9.5 anos no grupo DMD e 10 anos no grupo controle ($p > 0.05$). Os valores médios de QI encontrados foram 64.35 no grupo DMD e 82.68 no grupo controle ($P = 0.01$). A média de valores de P300 foi 347.6 ms no grupo DMD e 337.4 ms no grupo controle ($P = 0.14$). Não houve correlação significativa entre os parâmetros estudados em cada grupo. Os pacientes com DMD mostraram um pior desempenho nas testagens de P300 quando comparados com o grupo controle, embora a diferença não tenha apresentado diferença significativa. Alterações sistemáticas foram encontradas nos testes neuropsicológicos, correspondendo às alterações significativas vistas nos valores de QI.

Palavras-chave: P300, distrofia muscular de Duchenne, disfunção neuropsicológica.

ABSTRACT

This essay analyses the auditory cognitive evoked potentials (P300 potentials) and neuropsychological dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). P300 potentials and neuropsychological test results were obtained from 16 healthy control boys and 20 DMD patients. Full Intelligence Quotients (IQ) were estimated for patients and control group. Mean age was 9.5 years in the DMD patient group, and 10 years in the control group ($p>0.05$). The mean IQ values were 64.35 in the DMD patients and 82.68 in the control group ($P=0.01$). Mean P300 values were 347.6 ms in the DMD group and 337.4 ms in the control group ($P=0.14$). There was no significant correlation between parameters in each group. DMD patients showed a poor performance as evaluated by P300 potential compared to the control group, although the difference was not statistically significant. Systematic alterations in neuropsychological test results were found, the differences paralleling those detected in IQ.

Keywords: P300, Duchenne muscular dystrophy, neuropsychologic dysfunction.