Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental

LUCIANA MADANELO

**Avaliação de características do espectro autista em pacientes
com Distrofia Muscular de Duchenne**

**São Paulo
2018**

LUCIANA MADANELO

**Avaliação de características do espectro autista em pacientes
com Distrofia Muscular de Duchenne**

Trabalho apresentado ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Neurociências e Comportamento.

Área de concentração:

Neurociências e Comportamento

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Elaine Cristina Zachi

**São Paulo
2018**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Madanelo, Luciana.

Avaliação de características do espectro autista em pacientes com
Distrofia Muscular de Duchenne / Luciana Madanelo; orientador
Elaine Cristina Zachi. -- São Paulo, 2018.

92 f.

Tese (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área
de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Distrofia Muscular de Duchenne 2. Deleção genética 3.
Autismo 4. Funções executivas I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Luciana Madanelo
Avaliação de características do espectro autista
em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Neurociências e
Comportamento Área de concentração:
Neurociências e Comportamento
Orientadora: Profa. Dra. Elaine Crsitina Zachi

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*“As mães e filhos que juntos a cada dia de superação
vivem a incrível experiência do maior amor do mundo....”*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Elaine Cristina Zachi por todo o incentivo, dedicação, paciência, auxílio, confiança e ensino que proporcionou meu conhecimento científico e meu crescimento pessoal.

À Profa. Dra. Maria Rita dos Santos e Passos Bueno no apoio e colaboração na indicação do Genoma para realização do trabalho.

À Dra. Rita de Cassia Mingroni Pavanello pela atenção e apoio durante o processo do trabalho.

À Dra. Karina Weinmann pelo apoio no recrutamento de participantes.

Ao Dr. Luis Fernando Grossklauss pela atenção, apoio e pelas proveitosas discussões de caso que muito me auxiliaram na aquisição de conhecimento e realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Francis Meire pelo apoio e colaboração na indicação do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Unifesp para realização do estudo.

À Profa. Dra. Maria Rita dos Santos Passos Bueno, Dra. Karina Griesi Oliveira e a Profa Dra Dora Selma Fix Ventura, pelas sugestões e demais contribuições no exame de qualificação.

À Profa. Dra. Rosani Aparecida Antunes Teixeira, pela amizade e pelo apoio na discussão dos dados.

Aos participantes desta pesquisa e seus responsáveis, que gentilmente se disponibilizaram e tornaram possível a realização deste trabalho.

“O amor de mãe por seu filho é diferente de qualquer outra coisa no mundo. Ele não obedece lei ou piedade, ele ousa todas as coisas e extermina sem remorso tudo o que ficar em seu caminho”.

Agatha Christie

RESUMO

Madanelo L. (2018) *Avaliação de Características do Espectro Autista em Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne*. Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é causada por mutações no gene distrofina que codifica a proteína distrofina, responsável pela manutenção da membrana da fibra muscular. Além do comprometimento muscular, a doença tem sido associada a déficits cognitivos e problemas de comportamento. A presente pesquisa teve como objetivos: avaliar sintomas do transtorno do espectro do autismo (TEA) em uma amostra formada por pacientes com DMD de acordo com os critérios diagnósticos do DSM V; identificar a proporção de pacientes com indício de deficiência intelectual (DI); examinar a possibilidade de prejuízos das funções executivas (flexibilidade e planejamento) nesses pacientes e verificar possíveis associações das mutações downstream ao exon 45 (inicial da isoforma cerebral da distrofina Dp140) a sintomas de autismo, deficiência intelectual ou déficits nas funções executivas. O estudo seguiu metodologia de pesquisa exploratória. Participaram do estudo 67 pacientes com DMD com idades de 5 a 17 anos (Média= 10,74 e DP= 3,2) e 19 controles com idades de 04 a 14 anos (Média=8,73 e DP= 2,94). A bateria de avaliação incluiu a Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS) para avaliação dos sintomas de autismo, o Teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven para exame de inteligência não verbal e subtestes da bateria *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)* para avaliação das funções executivas de flexibilidade (Intra-Extra Dimensional Set Shift - IED) e planejamento (Stockings of Cambridge - SOC). A Escala de Brooke foi utilizada para avaliação do comprometimento motor dos membros superiores dos pacientes com DMD. Dentre os pacientes submetidos à escala CARS e ao teste de Raven, 20% atingiram o ponto de corte para autismo (7% com risco para TEA somente e 13% com risco para TEA e DI) e 19% apresentou classificação de inteligência indicativa de deficiência intelectual (sem risco para TEA). Em análise dos grupos de pacientes com DMD com e sem risco para autismo, observou-se diferença significativa em 14 das 15 questões da escala CARS ($p<0,05$, teste t). Mediante análise qualitativa, verificou-se que o grupo com risco para TEA apresentou médias mais altas em relação aos grupos com risco para DI e risco para DI e TEA nas questões referentes à resposta emocional, comunicação verbal, resposta intelectual e às impressões gerais do avaliador da escala CARS. O grupo sem risco para TEA apresentou escores mais elevados quanto às respostas emocional e intelectual. No grupo sem risco para TEA, observou-se correlação negativa entre idade e a questão de comunicação verbal da escala CARS, evidenciando melhora desta capacidade conforme o aumento da idade ($p<0,05$, correlação de Pearson). Em análise subsequente com três grupos (TEA, DI, TEA + DI), o grupo com risco para TEA apresentou escores mais elevados (indicativos de maior intensidade de sintomas de autismo) na questão referente a medo e nervosismo, enquanto o grupo com risco para TEA e DI obteve maiores pontuações nas questões de resposta auditiva e comunicação verbal da escala CARS ($p<0,05$, teste de Kruskal-Wallis). O grupo com risco para DI obteve escores mais baixos (indicativos de menor intensidade de sintomas de autismo) nas questões referentes à imitação, resposta emocional, uso corporal, uso de objetos, paladar, olfato e tato, comunicação não verbal e impressões gerais do examinador ($p<0,05$). Conforme as análises de mutações genéticas, o grupo com mutações downstream ao exon 45 apresentou maior propensão para deficiência intelectual conforme a questão referente à resposta intelectual da escala CARS. Quanto à análise de funções executivas, o grupo com DMD apresentou prejuízos nas capacidades de flexibilidade cognitiva (teste IED) e planejamento (teste SOC) em relação ao grupo controle ($p<0,05$, teste de Mann-Whitney). Os déficits de planejamento não foram atribuídos a dificuldades motoras, uma vez que não houve

diferença significativa entre grupos quanto aos tempos de resposta no teste SOC. O estudo mostrou evidências da associação da Distrofia Muscular de Duchenne ao Transtorno do Espectro Autista, à deficiência intelectual e a prejuízos em funções executivas. Os resultados suportam achados prévios da associação entre mutações distais do gene distrofina e prejuízo intelectual. A escala CARS mostrou-se sensível na diferenciação entre casos de autismo e deficiência intelectual em pacientes com DMD. Estudos futuros são necessários para a elucidação de características de autismo em pacientes com DMD com e sem o diagnóstico desse transtorno do desenvolvimento.

Palavras – chaves: Distrofia Muscular de Duchenne, deleção genética, Autismo, funções executivas.

ABSTRACT

Madanelo L. (2018) Assessment of characteristic of the Autistic Spectrum Characteristics in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Thesis presented to the Institute of Psychology of the University of São Paulo, São Paulo.

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is caused by mutations in the dystrophin gene that encodes the dystrophin protein, which is responsible for maintaining the integrity of the muscle fiber membrane. In addition to muscle impairment, the disease has been associated to cognitive deficits and behavioral problems. The objectives of the present study were: to evaluate patients with DMD for symptoms of autism spectrum disorder (ASD) according to the DSM-V criteria; to identify the proportion of patients with evidence of intellectual disability (ID) in this sample; to examine the possibility of impairment of executive functions (flexibility and planning) in these patients and to verify possible associations between mutations downstream from exon 45 (first exon for the brain isoform D140) and symptoms of autism, intellectual disability or deficits in executive functions. The study followed exploratory research methodology. Sixty seven patients with DMD with ages ranging from 5 to 17 years (mean = 10.74 and SD = 3.2) and 19 controls aged 04 to 14 years (Mean = 8.73 and SD = 2.94) participated in the study. The assessment battery included the the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for assessing symptoms of autism, the Raven's Colored Progressive Matrices Test for nonverbal intelligence evaluation, and subtests of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) for assessment of flexibility (Intra-Extra Dimensional Set Shift - IED) and planning (Stockings of Cambridge - SOC). The Brooke Scale was used to assess motor impairment in the upper limbs of DMD group. Among the patients who were evaluated with the CARS scale and the Raven's test, 20% reached the cut-off point for autism (7% at risk for only ASD and 13% at risk for ASD and ID). 19% presented evidence of intellectual disability (no risk for ASD). Comparison analysis between patients with and without risk for autism revealed significant difference in 14 of the 15 CARS scale items ($p < 0.05$, t-test). Qualitative analysis showed that the group with risk for ASD presented higher means in relation to the groups at risk for ID and risk for ID and ASD with higher CARS scores in the scales' items related to emotional response, verbal communication, intellectual response and to the general impressions of the examiner. The non-risk group presented higher scores regarding emotional and intellectual responses. In this group, a negative correlation was observed between age and verbal communication suggesting improvement in this capacity in older patients ($p < 0.05$, Pearson's correlation). In the subsequent analysis considering three groups at risk for (a) ASD only, (b) ID only, and (c) ASD and ID, patients at risk for ASD presented higher scores (indicating higher severity of symptoms of ASD) on the item concerning fear and nervousness, while the group at risk for ASD and ID obtained higher scores on the items regarding auditory response and verbal communication (CARS scale, $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test). The group at risk for only ID showed significant lower scores (suggesting lower severity of symptoms) on items related to imitation, emotional response, body use, object use, taste, smell and touch, nonverbal communication and general impressions of the examiner ($p < 0.05$). Analyses of genetic features showed that patients with mutations downstream from exon 45 presented higher propensity to intellectual deficiency according to the item concerning intellectual response (CARS scale). Executive functions analyses revealed impairments in cognitive flexibility (IED) and planning (SOC) among DMD patients in relation to the control group ($p < 0.05$, Mann-Whitney test). Planning deficits were not attributed to motor difficulties, since there was no significant difference between groups regarding the response times in the SOC tasks. The study showed evidence of the association of Duchenne Muscular Dystrophy with Autistic

Spectrum Disorder, intellectual disability and impairment in executive functions. The present results support previous findings regarding the association between distal mutations in the dystrophin gene and intellectual impairment. The CARS scale was sensitive to differentiation between autism and intellectual disability in patients with DMD. Future studies are needed to elucidate autism characteristics in DMD patients with and without the diagnosis of this developmental disorder.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, genetic deletion, Autism, executive functions

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Guillaume Benjamin-Amand Duchenne.....	2
Figura 2	Charles Bell.....	3
Figura 3	Edward Meryon	3
Figura 4	Willian R. Gowers	4
Figura 5	Manobra ou Sinal de Gowers.....	4
Figura 6	Marcha anserina observada na Distrofia Muscular de Duchenne.....	7
Figura 7	Representação do gene distrofina e os principais promotores do RNA mensageiro da distrofina.....	10
Figura 8	Tipos de mutação	12
Figura 9	Representação esquemática do complexo glicoproteico da distrofina / Mecanismo molecular das Distrofias Musculares	13
Figura 10	Eugen Bleuler	19
Figura 11	Leo Kanner	19
Figura 12	Tela e estímulo do IED	38
Figura 13	Tela e estímulo do SOC.....	38
Figura 14	Proporção de pacientes com indício de autismo e deficiência intelectual (DI) na amostra formada por 54 pacientes com DMD.....	43
Figura 15	Média dos escores obtidos na escala CARS pelos grupos de pacientes com DMD com escore total acima e abaixo do ponto de corte.....	45
Figura 16	Boxplots representando os números de estágios completos no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) pelos grupos DMD e controle.....	53
Figura 17	Boxplots representando os números de erros totais ajustados cometidos no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) pelos grupos DMD e controle.....	54

Figura 18 Boxplots representando os números de problemas resolvidos com movimentos mínimos no teste Stockings of Cambridge (SOC) pelos grupos DMD e controle.....	55
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exames utilizados no diagnóstico da DMD	5
Tabela 2 Características da Distrofia Muscular de Duchenne	8
Tabela 3 Promotores e isoformas do gene Distrofina	11
Tabela 4 Critérios Diagnósticos da Deficiência Intelectual (Transtorno do Desenvolvimento Intelectual) - DSM V	15
Tabela 5 Critérios Diagnósticos do Transtorno do Espectro Autista - DSM V	20
Tabela 6 Prevalência do Transtorno do Espectro do Autismo	22
Tabela 7 Doenças e outras condições associadas ao autismo	25
Tabela 8 Estudos de casos de DMD com associação ao TEA	29
Tabela 9 Resumo dos principais estudos com DMD e TEA.....	31
Tabela 10 Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD	36
Tabela 11 Dados demográficos dos controles	37
Tabela 12 Dados demográficos dos pacientes com DMD submetidos à escala CARS	42
Tabela 13 Dados comparativos de pacientes DMD conforme o ponto de corte para autismo na escala CARS.....	44
Tabela 14 Correlação entre a variável idade e as questões da escala CARS nos grupos divididos conforme o ponto de corte para autismo	46
Tabela 15 Dados comparativos das questões da escala CARS entre os grupos com risco para autismo, com classificação de DI e com risco para autismo e DI	48
Tabela 16 Dados demográficos e clínicos dos grupos com mutação upstream e downstream ao exon 45	49
Tabela 17 Dados dos pacientes com DMD do grupo upstream ao exon 45.....	50
Tabela 18 Dados dos pacientes com DMD do grupo downstream ao exon 45.....	51

Tabela 19 Análise das questões da escala CARS nos grupos divididos conforme a posição da mutação upstream ou downstream ao exon 45.....	52
Tabela 20 Comparação entre o tempo médio inicial de raciocínio e o tempo de raciocínio subsequente realizado pelos participantes e controles da DMD na tarefa de solução de problemas SOC que exigem 2, 3, 4 ou 5 movimentos mínimos.....	56
Tabela 21 Análise de correlação de Spearmann entre a variável idade e os resultados dos testes SOC e IED entre participantes com DMD e controles.....	57
Tabela 22 Análise dos resultados obtidos nos testes do CANTAB dentre os pacientes com DMD e mutações upstream e downstream ao exon 45.....	58

LISTA DE ABREVIACÕES

CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
Ck	Enzima creatino-quinase
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
Dp	Proteína Distrofina (<i>dystrophin protein</i>)
EEG	Eletroencefalograma
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
IED	<i>Intra-Extra Dimensional Set Shift</i>
QI	Quociente de Inteligência
SNC	Sistema Nervoso Central
SOC	<i>Stockings of Cambridge</i>
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TDAH	Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Distrofia Muscular de Duchenne.....	1
1.2 Aspectos Genéticos da Distrofia Muscular de Duchenne	9
1.3 Distrofina e Sistema Nervoso Central	12
1.4 Alterações neuropsicológicas na Distrofia Muscular de Duchenne	14
1.5 Aspectos clínicos e epidemiológicos do Transtorno do Espectro Autista	18
1.6 Funções executivas e outros aspectos neuropsicológicos do Transtorno do Espectro Autista	25
1.7 DMD e Transtorno do Espectro do Autismo	28
2. Objetivos	34
2.1 Geral	34
2.2 Específicos	35
3. Materiais e Métodos	35
3.1 Participantes	35
3.2 Instrumentos de Avaliação	37
3.3 Procedimentos	39
3.3.1 Avaliação Genética	40
3.4 Análise dos Dados	40
4- RESULTADOS	42
4.2 Avaliação de sintomas de autismo e da capacidade intelectual dos pacientes com DMD conforme a mutação genética.....	49
4.3-Avaliação das funções executivas de flexibilidade e planejamento dos pacientes DMD.....	53

5- DISCUSSÃO.....	59
6- CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS	72
ANEXOS.....	84

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da Distrofia Muscular de Duchenne

Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética que afeta predominantemente o sexo masculino, causada por mutação patogênica no cromossomo X, mais especificamente no locus Xp21.2 – Xp21.1 que codifica a distrofina. Estima-se que 1/3 dos casos decorrem de mutações novas e 2/3 dos casos são hereditários (Sarlo, Silva & Costa, 2009). A doença foi descrita de forma mais acurada por Guillaume Benjamin-Amand Duchenne (1801-1975) (Figura 1) em 1868 recebendo assim o seu nome. O médico francês atribuiu a doença a uma alteração do sistema nervoso ao descrever um menino acometido de 9 anos com sintomas graves (Chinelli, 2015).

Figura 1. Guillaume Benjamin-Amand Duchenne

Fonte: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9701531>

Anteriormente, o cirurgião escocês Charles Bell (Figura 2) em 1830 havia feito o primeiro registro clínico da doença. Edward Meryon (1809-1880) (Figura 3), médico inglês notou que a doença ocorria em membros da mesma família e em indivíduos do sexo masculino. Ao analisar o tecido muscular em microscópio, Meryon observou a destruição das fibrasmusculares, considerando assim a distrofia como uma doença muscular (Chinelli, 2015).

Figura 2. Charles Bell

Fonte: <https://facialparalysiscenter.com/conditions/bells-palsy/>

Figura 3 Edward Meryon

Fonte: <http://www.artandmedicine.com/biblio/authors/Meryon.html>

Em 1879, Willian R. Gowers (Figura 4) descreveu o movimento de passagem da posição deitada para a bipedestação entre pacientes com DMD, o que ficou conhecido como “Manobra ou sinal de Gowers” (Figura 5), no qual os pacientes apresentam um levantar miopático executando uma série de manobras em que os membros superiores tentam compensar a fraqueza dos membros inferiores. Na época, Gowers também havia observado o caráter hereditário da doença (Caromano,1999).

Figura 4 Willian R. Gowers

Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/William_Richard_Gowers

Figura 5 Manobra ou Sinal de Gowers

Fonte: <https://steemit.com/health/@myego13/duchenne-muscular-dystrophy-still-waiting-with-hope>

No processo diagnóstico, após a avaliação clínica dos sintomas motores, pode-se realizar exame de sangue, o qual na DMD apresenta um aumento significativo da enzima creatino-quinase (Ck) em até 2000 vezes em relação aos valores normais. Esses níveis elevados da enzima podem ser observados desde o nascimento e nas fases iniciais da doença, muito antes dos sinais clínicos surgirem. Com a progressão da doença, observa-se o declínio desses níveis de Ck devido à diminuição da musculatura esquelética. Este exame é importante para um diagnóstico diferencial entre a DMD e outras miopatias (Otto, Netto, Otto, 2013). A DMD também pode ser diagnosticada por meio de biopsia muscular, na qual é verificada a ausência de distrofina. O exame genético identifica o tipo de mutação patogênica. O levantamento de dados para o diagnóstico da DMD deve cercar-se de avaliação baseada no quadro clínico, na história familiar e em exames clínicos complementares para a sua confirmação (Tabela 1).

Tabela 1. Exames utilizados no diagnóstico da DMD

- Dosagem dos níveis séricos da enzima Creatinoquinase (CK), que se encontram elevados;
- Exame de DNA para pesquisa de deleção / duplicação no gene da distrofina;
- Biópsia muscular para o estudo qualitativo e quantitativo da proteína distrofina no músculo do paciente, especialmente nos casos em que o exame de DNA não identifica a alteração no gene da distrofina.

Fonte: <http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/distrofias-musculares-tipo-duchenne-dmd-e-tipo-becker-dmb>

O diagnóstico é realizado por volta dos 4 / 7 anos e, dos primeiros sinais mais evidentes até o diagnóstico definitivo, pode ocorrer um período extenso, o que prejudica o tratamento precoce que poderia amenizar os sintomas e proporcionar melhor qualidade de vida com menor sofrimento (Sarlo et al., 2009). A criança afetada pode permanecer assintomática durante os primeiros anos de vida. Porém, é freqüente o atraso no desenvolvimento motor (Emery, 2001; Otto et al., 2013).

O atraso motor manifesta-se de forma precoce na infância, mediante fraqueza motora mais evidente nos membros inferiores, o que é observado através da dificuldade de correr, subir escadas, pular, marcha na ponta dos pés e quedas freqüentes. Um estudo sobre os aspectos motores associados à DMD apontou que cerca de 60% das crianças portadoras adquiriram a marcha aos 19 meses (Nardes, Araújo & Ribeiro, 2012; Otto et al., 2013). Nas fases iniciais, os indivíduos acometidos podem apresentar hipertrofia das panturrilhas acompanhada por marcha nas pontas dos pés (Caromano, 1999), evoluindo para um deambular com pouco equilíbrio o qual é compensado com o aumento da base de sustentação, ocasionando a marcha anserina ou de pato (Figura 6).

Figura 6 Marcha anserina observada na Distrofia Muscular de Duchenne

Fonte: terapiadoesporte.blogspot.com

O quadro clínico inclui comprometimento das fibras musculares cardíacas levando a cardiomiopatias, além do acometimento dos músculos respiratórios com redução da capacidade respiratória e consequências ortopédicas como escoliose e fraturas em ossos longos devido a quedas frequentes, observando-se uma progressão da doença por volta dos 11-12 anos de vida (Nardes et al., 2012). A degeneração muscular provoca incapacidade física e a necessidade do uso de cadeira de rodas a partir de cerca dos 12 anos de idade (Zatz, 2002).

Existem, pelo menos, 30 formas de distrofia muscular (Vainzof & Zatz, 2003). A Distrofia Muscular de Duchenne é uma das doenças genéticas fatais mais comuns, ocorrendo em 1 para cada 3.500/4500 nascimentos do sexo masculino em populações de origem européia, sendo que sua prevalência na população geral é de 3/100.000 (Otto et al., 2013). No Brasil, a estimativa é de que ocorram cerca de 770 casos novos por ano (Freitas, Santos, Oliveira & Maia; 2013). Em estudo em que foram revisadas publicações entre 1960 a 2013 sobre prevalência de distúrbios musculares, foi observado que os tipos mais comuns da desordem são: a Distrofia Muscular Facio-escápulo-umeral, Distrofia Miotônica e a Distrofia Muscular de Duchenne sendo esta última encontrada na ordem de 1,7 a 4,2/ 100.000 (Theadom, Rodrigues, Roxburgh et. al.; 2014).

As principais características da Distrofia Muscular de Duchenne estão descritas na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2 Características da Distrofia Muscular de Duchenne

<i>Distrofia muscular de Duchenne – aspectos clínicos</i>
Fraqueza muscular progressiva, mais proximal
Início entre 2 e 4 anos de idade
> 95% necessitam de cadeira de rodas aos 12 anos de idade
Óbito entre a 2° e 3° década de vida
Retardo mental variável
Envolvimento cardíaco frequente
Deformidades ortopédicas
Hipertrofia da panturrilha
Levantar Miopático (Manobra ou Sinal de Gowers)
Marcha Anserina ou de pato
Concentrações elevadas de creatinoquinase (CK) no sangue
Deficiência de distrofina no músculo
Doença hereditária ligada ao cromossomo X
Gene mutações patogênicas Xp21

Fonte: Adaptação de VajsarJ. e Jay V. 2001

1.2 Aspectos Genéticos da Distrofia Muscular de Duchenne

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença genética com padrão de herança ou transmissão recessiva, ligada ao cromossomo X, acometendo primordialmente indivíduos do sexo masculino, sendo as mulheres as portadoras assintomáticas (Otto et al., 2013). Casos descritos na literatura de mulheres com DMD são explicados pela inativação preferencial de um dos cromossomos e, raramente, as mulheres são afetadas na infância perdendo o deambular somente na fase adulta (Werneck, Lemos, Magdalena, 1988). Como a mulher possui dois cromossomos X, o cromossomo não afetado compensa a alteração, de modo que os danos no sexo feminino são parciais e com menor gravidade em relação aos homens (Freitas, Santos, Oliveira & Maia, 2013 ; Baumgarthner & Ruiz, 2008). Em estudo no qual foram descritos 9 casos de mulheres com diagnóstico realizado 6 anos após a manifestação dos primeiros sintomas de Distrofia Muscular de Duchenne ou de Distrofia Muscular de Becker, identificaram-se perda da marcha, disfunções cardíacas, deficiência intelectual e transtornos mentais (Imbornoni, Price, Andrews, Meaney, Ciafaloni & Cunniff, 2014).

O gene distrofina (Figura 7) corresponde ao maior gene conhecido em seres humanos e codifica a proteína distrofina (Aartsma-Rus, van Deuketom, Fokkema, van Ommem & den Dunnen, 2006). Além da proteína distrofina de tamanho total (Dp427) composta por 79 exons (regiões que codificam proteínas), o gene codifica isoformas de mesmo tamanho e outras menores (Haenggi & Fritschy, 2006). A distrofina é uma grande proteína que possui como função conectar o citoesqueleto interno da fibra esquelética estabilizando a contração muscular. Na DMD, a distrofina é ausente ou disfuncional (Nardes et al., 2012).

Figura 7. Representação do gene distrofina e os principais promotores do RNA mensageiro da distrofina

(B/M/P- cérebro, músculo, Purikinje; R- retina; B/K- cérebro e rim; S- células de Schwann; G- geral.

Fonte: Adaptação de Yamamoto et al., 2018

No sistema nervoso central (SNC), pelo menos 4 isoformas de menor tamanho da distrofina estão presentes. Estas isoformas derivam de locais alternativos de tecidos específicos gerados por promotores internos: Dp260 (transcrita a partir do exon 30), Dp140 (transcrita a partir do exon 45), Dp116 (transcrita a partir do exon 56) e Dp71 (transcrita a partir do exon 63) (Tabela 3).

Tabela 3 Promotores e isoformas do gene Distrofina

<i>Promotores e isoformas</i>	<i>Forma de expressão</i>
<i>Dp 427 (B)</i>	Córtex cerebral, hipocampo, músculo esquelético e cardíaco.
<i>Dp 427 (M)</i>	Músculo esquelético e cardíaco, células gliais e córtex cerebral fetal.
<i>Dp 427 (P)</i>	Células de Purkinje e músculo esquelético.
<i>Dp 260 (R)</i>	Presente a partir do exon 30 com expressão na retina, cérebro e músculo cardíaco.
<i>Dp 140 (B)</i>	Presente a partir do exon 45 com expressão no cérebro, coluna espinhal, rim e durante o desenvolvimento cerebral do feto.
<i>Dp 116 (S)</i>	Presente a partir do exon 56 com expressão nas células de Schwann.
<i>Dp 71 (G)</i>	Presente a partir do exon 63 com expressão em vários tecidos (córtex cerebral, glândula pituitária, bulbo olfatório, giro dentado hipocampal, regiões do neocórtex, células tronco embrionárias, retina, rim, pulmão e músculo cardíaco).

Fonte: Adaptação de Strachan T. & Read A. 2012

As mutações patogênicas que podem ocorrer no gene distrofina incluem deleções, duplicações e mutações de ponto. As deleções (65% dos casos) decorrem da perda de um ou mais nucleotídeos do gene (perda de DNA) e a duplicação é o aumento destes segmentos do gene (ganho de DNA) e está presente em 10% dos casos de DMD. As mutações de ponto (25% dos casos) também conhecidas como mutações pequenas ou mutações tipo Nonsense – *sem sentido* (10 a 15% dos casos) ocorrem, devido a uma parada na formação da distrofina que sofre um sinal precoce conhecido como *stop codon* e devido a esta não finalização da proteína a mesma torna-se incapaz de exercer a sua função (Figura 8) (Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco, 2018; Movimento Duchenne, 2018).

Existem cerca de 2.400 mutações já descritas e apesar da grande heterogeneidade de mutações (deleções, duplicações, rearranjos pequenos e mutações nonsense) o defeito básico da DMD é a ausência de distrofina (Otto et al., 2013).

Figura 8 Tipos de mutação

Fonte: Adaptação de Daras 2011; Ferlini, 2013 – www.movimentoduchenne.com.br

1.3 Distrofina e Sistema Nervoso Central

A distrofina é uma proteína de função essencial em um complexo proteico composto por 5 classes de proteínas (sintrofina, distrobevina, distroglicana, sarcoglicana e sarcospana) que conecta o citoesqueleto da fibra muscular à matriz extracelular (Figura 9) (Werneck, Bonilla, 1990; Yiu, Korneberg, 2008). Possui um papel importante no mecanismo de estabilização, contração e relaxamento da musculatura esquelética, bem como na sinaptogenese, migração neuronal e plasticidade neuronal (Pereira, 2004).

Figura 9 Representação esquemática do complexo glicoproteico da distrofina / Mecanismo molecular das Distrofias Musculares

A distrofina liga-se ao complexo proteico associado à distrofina (DAPC) através de seu terminal C. O DAPC é composto por proteínas sarcoplasmáticas (α -distrobrevina, syntrophins e óxido nítrico sintase neuronal (nNOS)), proteínas transmembrana (β -distroglicana, os sarcoglicanos, caveolin-3 e sarcospan) e proteínas extracelulares (α -distroglicana e laminin). O terminal N da distrofina liga-se ao citoesqueleto através de filamentos F-actin. O DAPC fornece uma forte ligação mecânica entre o sistema intracelular citoesqueleto e a matriz extracelular.

Copyright 2006 Nature Publishing Group – Nature Reviews / Molecular Cell biology

A distrofina tem um papel importante na proteção da fibra muscular, porém também está presente no Sistema Nervoso Central (SNC) e pode provocar alterações de nível sináptico levando a comprometimentos cognitivos na DMD. Estruturas como cerebelo, células de Purkinje e hipocampo possuem expressão da distrofina em grande quantidade (Lidov, Byers, Watkins, Kunkel, 1990; Hendriksen, Schipper, Hoogland, Schijns, Jings, Aalbers, Vles, 2016).

Knuesel et al. (1999), investigaram a ausência de distrofina nas sinapses dos receptores de GABA (ácido gama-aminobutírico) em estudo com camundongos mdx (modelo para DMD), observando redução da atividade desse neurotransmissor nas regiões do cerebelo e hipocampo, levando a considerar que a distrofina desempenha um papel importante no

agrupamento e na estabilização dos receptores de GABA e no conjunto de sinapses inibitórias. Esta disfunção pode levar ao comprometimento cognitivo dos pacientes com DMD (Knuesel, Mastrocola, Zuellig, Bornhauser, Scahub, Fristchy, 1999). Em outro estudo, verificou-se a diminuição do número de neurônios nas regiões cortico-espinhais, além de uma mudança na estrutura e tamanho destes neurônios em camundongos mdx (Carreta, Santarelli, Vanni, Carrai, Sbricolli, Pinto et al., 2001). Achados de disfunção da distrofina no hipocampo e alterações no número de receptores pós-sinápticos em modelos animais sugerem que a ausência de distrofina pode perturbar a atividade precisa e coordenada da rede neural levando a possíveis disfunções na capacidade de aquisição da aprendizagem e na formação de memórias no hipocampo (Rae & O'Malley, 2016).

Embora estudos tenham confirmado a presença de distrofina em neurônios piramidais corticais, não há pesquisas detalhadas que investigam sua localização específica em regiões corticais cerebrais fora das principais divisões lobulares. Tais estudos são essenciais para a elucidação do papel da distrofina no cérebro e na compreensão das consequências de sua ausência sobre a cognição (Snow, Anderson & Jakobson, 2013).

As pesquisas realizadas neste campo ainda são recentes e a investigação completa das diferentes isoformas da distrofina no sistema nervoso central pode ser essencial para conhecimento da fisiopatologia do cérebro em humanos portadores de DMD. Estudos longitudinais podem favorecer a compreensão das funções cognitivas normais e dos déficits cognitivos específicos dos pacientes com DMD (Carreta et al., 2001 ; Rae et al., 2016).

1.4 Alterações neuropsicológicas na Distrofia Muscular de Duchenne

Embora a DMD seja uma doença com alterações do gene distrofina predominantemente expresso nos músculos esquelético e cardíaco, há frequentemente sua associação a problemas cognitivos, uma vez que a distrofina também se expressa no cérebro.

A deficiência intelectual é um aspecto bastante frequente nos pacientes com DMD, o que foi sugerido no século XIX por Guillaume Benjamin Amand Duchenne. A frequência de deficiência intelectual na DMD varia de 20% a 50% (D'Angelo & Bresolin, 2006), sendo essa prevalência maior do que a observada na população geral, na qual se observa proporção de aproximadamente 1% (Nardes et al., 2012). O DSM V define Deficiência Intelectual ou Transtorno do Desenvolvimento Intelectual como um transtorno com início no período do desenvolvimento e que inclui déficits funcionais intelectuais e adaptativos que envolvem domínios conceituais, sociais e práticos (Tabela 4).

Tabela 4 Critérios Diagnósticos da Deficiência Intelectual (Transtorno do Desenvolvimento Intelectual) - DSM V

Critérios Diagnósticos da Deficiência Intelectual (Transtorno do desenvolvimento Intelectual) – DSM V
A. Déficits em funções intelectuais como raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência confirmados tanto pela avaliação clínica quanto por testes de inteligência padronizados e individualizados.
B. Déficits em funções adaptativas que resultam em fracasso para atingir padrões de desenvolvimento e socioculturais em relação a independência pessoal e responsabilidade social. Sem apoio continuado, os déficits de adaptação limitam o funcionamento em uma ou mais atividades diárias, como comunicação, participação social e vida independente, e em múltiplos ambientes, como em casa, na escola, no local de trabalho e na comunidade.
C. Início dos déficits intelectuais e adaptativos durante o período do desenvolvimento.

Fonte: Adaptação DSM- V

Alterações cognitivas são frequentes em pacientes com mutações *downstream* ao exon 45 (na parte distal do gene distrofina), associadas à perda de expressão da Dp140 (D'Angelo & Bresolin, 2006), o que sugere uma correlação genótipo-fenótipo entre a mutação e o desenvolvimento do cérebro (Doorenweerd, Straathof, Dumas, Spitali, Ginjaar, Wokke et al, 2014). As causas ou a origem de deficiência intelectual na DMD podem ser complexas, pois no gene distrofina podem ocorrer efeitos cumulativos pela inativação da proteína expressa a

partir de promotores internos distintos Dp 260, Dp 140, Dp 116 e Dp 71 (Daoud, Candelario-Martínez, Billard, Avital, Khelfaoui et al., 2009). Mutações na parte mais distal da sequência do gene são associadas a um fenótipo cognitivo mais grave, especificamente, as mutações que afetam a Dp140 e a DP71 (Snow et al., 2013).

A ausência de distrofina no cérebro e vários outros mecanismos podem levar ao comprometimento intelectual de uma proporção significativa nos casos de DMD, mas não comum a todos (Rapaport, Passos-Bueno, Takata, Campiotto, Eggers, Vainzof et al., 1992). Os estudos sobre quocientes de inteligência (QIs) em pacientes com DMD revelam uma gama ampla de perfis de inteligência, desde casos de deficiência intelectual severa até função intelectual preservada ou acima da média (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). Ademais, são frequentes os achados de maior comprometimento de funções verbais em comparação a funções viso-espaciais (D'Angelo & Bresolin, 2006). Por outro lado, não foi observada associação entre progressão do dano muscular e déficits cognitivos (Nardes et al., 2012)

Indivíduos com Distrofia Muscular de Duchenne encontram-se em maior risco para dificuldades de aprendizagem da leitura e da escrita, evidenciando deficiências na consciência fonológica e prejuízos em memória verbal de curto prazo, tendo sido observadas taxas de problemas de leitura em até 40% dos pacientes acometidos (Banihani, Smile, Yoon, Dupuis, Mosleh, Snider & McAdam, 2015)

Estudos com o uso de testes neuropsicológicos diversificados destacaram déficits em outros domínios cognitivos e não somente o comprometimento das habilidades intelectuais gerais na DMD (Mento, Tarantino & Bisiacchi, 2011).

Verificou-se baixo desempenho em áreas de atenção e funções executivas afetando parte dos pacientes acometidos (Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004). Esses dados deram origem à hipótese de um perfil cognitivo mais complexo e heterogêneo. Os prejuízos em teste cognitivos não são explicados pelos déficits musculares que caracterizam o perfil clínico das crianças com DMD, com exceção naqueles que exigem a execução motora,

tal como o Trail Making Test que avalia atenção dividida (Mento et al., 2011). Déficits nas funções executivas nos pacientes com DMD podem relacionar-se com a falta de distrofina nas regiões do cérebro que envolvem processos superiores e funções executivas, tais como o córtex cerebral, especificamente as regiões pré-frontais (Spencer-Smith & Anderson, 2009).

Mento et al. (2011) observaram déficits consistentes de funções executivas em testes de planejamento e inibição (Tower of London $p = <0,001$ e Elithorn Perceptual Maze test $p = <0,005$) nas crianças com DMD que apresentaram um baixo desempenho nas tarefas cometendo mais erros nas repostas quando comparados com os controles portadores de artrite reumatóide juvenil. Considerada a grande variabilidade na disfunção cognitiva associada com DMD, pesquisas procuraram identificar mutações específicas no gene da distrofina que estariam associadas a esse comprometimento. Há evidências sobre uma associação entre a ausência ou disfunção da distrofina no músculo esquelético e no cérebro e o atraso motor e as deficiências cognitivas na DMD.

Em um estudo com neuroimagem, foi observado menor volume total do cérebro e da massa cinzenta, aumento da substância branca média e difusividade radial em pacientes com DMD comparados a controles saudáveis. Para os autores, o volume de substância cinzenta desses pacientes pode associar-se ao fato de que a distrofina de comprimento total Dp427, afetada em todos os pacientes, é frequentemente localizada no córtex cerebral, nas células piramidais do hipocampo, no córtex cerebral fetal e em células de Purkinje do cerebelo, que são estruturas que compõem uma rede que se conecta com o lobo frontal, o qual desempenha papel importante na memória humana, sendo também responsável pelas funções executivas, tais como planejamento, julgamento, inibição de respostas e tomada de decisão (Banihani et al., 2015).

Cyrułnik & Hinton (2008) consideram a possibilidade da DMD como um distúrbio cerebelar, levantando hipóteses etiopatológicas a partir dos achados de que essa mesma área encefálica, importante para a coordenação motora, também participa no funcionamento

cognitivo. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons em pacientes com DMD revelaram que o cerebelo, uma área rica em distrofina, apresenta um baixo metabolismo energético de glicose (Nardes et al., 2012). A ausência ou disfunção de distrofina durante o desenvolvimento cerebral prejudica a eficiência das vias cérebro-cerebelares, gerando um perfil de déficits cognitivos semelhantes entre crianças com alterações do cerebelo e com DMD (Zachi E.C., Taub A., Ventura D.F., 2012).

Pesquisas sobre o funcionamento neuropsicológico e neurocomportamental na DMD podem elucidar o papel da distrofina no cérebro desde o desenvolvimento até a sua maturidade, o que possibilitará a ampliação do repertório disponível de tratamentos para os indivíduos afetados (Snow et al., 2013).

Uma compreensão profunda das consequências neuropsicológicas e neurocomportamentais da DMD são de grande importância. O funcionamento psicossocial e cognitivo exerce grande impacto na qualidade de vida. Especialmente entre as crianças em idade escolar, os déficits em habilidades cognitivas e suas consequências sobre o desempenho acadêmico podem afetar negativamente a autoestima e a autoconfiança, o que sugere particular importância em uma população que lida com uma condição física devastadora e isolamento. Além disso, os fatores neurocomportamentais e psicossociais associados à doença podem afetar o entendimento e a adesão aos tratamentos médicos (Snow et al., 2013).

1.5 Aspectos clínicos e epidemiológicos do Transtorno do Espectro Autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) corresponde a um transtorno complexo do desenvolvimento caracterizado por prejuízos na interação social, na comunicação, além da ocorrência de comportamentos restritos ou repetitivos. É um distúrbio neurológico, ou seja, que afeta o desenvolvimento do cérebro, sendo sua gravidade muito diferenciada entre cada

pessoa. Estas características podem manifestar-se nas fases iniciais do desenvolvimento por volta dos 18 meses sendo mais perceptíveis aos 3 anos de idade. O TEA é considerado como uma das mais graves causas de incapacidades do desenvolvimento (APA, 2013; American Psychological Association, 2018).

Eugen Bleuler (Figura 10), psiquiatra suíço, em 1908 usou pela primeira vez o termo “autismo” para descrever um grupo de sintomas que se relacionavam à esquizofrenia. Em 1943, o psiquiatra Leo Kanner (1894-1981) (Figura 11) publicou a obra “Distúrbios Autísticos do Contato Afetivo”, onde descreveu onze casos de indivíduos que apresentavam em comum um isolamento desde o início de vida, ecolalia, resistência à mudança e estereotipias, enfatizando os déficits de relacionamento social e de comportamentos incomuns.

Figura 10 Eugen Bleuler

Fonte: https://wikivisually.com/lang-es/wiki/Eugen_Bleuler

Figura 11 Leo Kanner

Fonte: <https://pt.wikipedia.org>

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (APA, 2013) atualmente é utilizado como referência para o diagnóstico de TEA (Tabela 5). Essa edição mais recente trouxe uma nova nomenclatura para os Transtornos Globais do Desenvolvimento apresentados no DSM IV, propondo o Transtorno do Espectro do Autismo como um único diagnóstico que inclui transtorno do autismo, transtorno de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtorno global ou invasivo do desenvolvimento sem outra especificação. O DSM V propõe dois grupos de sintomas como critérios para diagnóstico de acordo com a sua gradação: (A) déficit na comunicação e interação social e (B) padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos (Araújo, Neto, 2014).

Tabela 5 Critérios Diagnósticos do Transtorno do Espectro Autista - DSM V

Critérios diagnósticos do Transtorno do Espectro Autista – DSM V
<p>A - Deficiências persistentes na comunicação e interação social:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Limitação na reciprocidade social e emocional; 2. Limitação nos comportamentos de comunicação não verbal utilizados para interação social; 3. Limitação em iniciar, manter e entender relacionamentos, variando de dificuldades com adaptação de comportamento para se ajustar as diversas situações sociais.
<p>B - Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, manifestadas pelo menos por dois dos seguintes aspectos observados ou pela história clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Movimentos repetitivos e estereotipados no uso de objetos ou fala; 2. Insistência nas mesmas coisas, aderência inflexível às rotinas ou padrões ritualísticos de comportamento verbais e não verbais; 3. Interesses restritos que são anormais na intensidade e foco; 4. Hiper ou hiporreativo a estímulos sensoriais do ambiente.
<p>C - Os sintomas devem estar presentes nas primeiras etapas do desenvolvimento. Eles podem não estar totalmente manifestados até a demanda social exceder suas capacidades ou podem ficar mascarados por algumas estratégias de aprendizado ao longo da vida.</p>
<p>D - Os sintomas causam prejuízos clinicamente significativos nas áreas social, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionamento atual do paciente.</p>
<p>E - Esses distúrbios não melhores explicados por deficiência cognitiva ou por atraso global do desenvolvimento</p>

Fonte: DSM- V

Os primeiros estudos epidemiológicos conduzidos entre os períodos de 1966 e 1991 sugeriam um índice médio de 4,4/10000 para autismo e estudos entre 1992 a 2001 apresentam índice médio de 12,7/10000. Em estudo de revisão realizado em 2009, observou-se aumento na prevalência do transtorno autista, com uma estimativa em torno de 20/10000, sendo a taxa de prevalência para todo o espectro situada dentro de um índice médio de 60/10000 (Fombonne E., 2009). Em outro estudo de revisão com estimativa geral de 62/10000, não foi observada correlação entre a taxa de prevalência para o transtorno do espectro autista e fatores geográficos, étnicos, sócio-culturais e econômicos. Os autores destacam a importância da realização de mais pesquisas, principalmente em países de baixa renda onde há um menor conjunto de dados limitando os estudos (Elsabbagh, Divan, Koh, Kim, Kauchali, Marcin, et al, 2012). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) referem que nas estimativas mais recentes no ano de 2014, 1 em cada 59 crianças foram identificadas com o transtorno do espectro do autismo, sendo este 4 vezes mais comum em meninos do que meninas (Centers for Disease Control and Prevention, 2018) (Tabela 6).

Tabela 6 Prevalência do Transtorno do Espectro do Autismo
(Rede ADDM 2000-2014 Combinando Dados de Todos os Sites)

Vigilância / Ano	Ano de Nascimento	Prevalência por 1000 Crianças (Faixa)	Cerca de 1 em X filhos
2000	1992	6,7 (4,5-9,9)	1 em 150
2002	1994	6,6 (3,3-10,6)	1 em 150
2004	1996	8,0 (4,6-9,8)	1 em 125
2006	1998	9,0 (4,2-12,1)	1 em 110
2008	2000	11,3 (4,8-21,2)	1 em 88
2010	2002	14,7 (5,7-21,9)	1 em 68
2012	2004	14,6 (8,2-24,6)	1 em 68
2014	2006	16,8 (13,1-29,3)	1 em 59

Fonte: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

O DSM V pontua que a alta taxa da frequência de TEA na população não está clara, podendo esta refletir tanto a expansão dos critérios diagnósticos do DSM-IV, quanto a maior conscientização e diferenciação na metodologia dos estudos (APA, 2013).

Diagnosticar o TEA requer uma abordagem abrangente, sistemática e estruturada. A avaliação diagnóstica não tem apenas o objetivo identificação do transtorno, uma vez que possibilita a identificação de comportamentos disruptivos, propondo tratamentos baseados nas capacidades e habilidades de desenvolvimento específicos da criança. A prevalência do TEA o revela como um dos transtornos de neurodesenvolvimento mais frequentes, o que remete a uma grande preocupação de saúde pública (Brentani, Paula, Bordini, Rolim, Sato, Portolese et al., 2013).

O Transtorno do Espectro Autista é associado a alterações precoces e importantes no processo de socialização, o que leva um impacto com efeito cascata no desenvolvimento adaptativo, comunicativo e social. A precocidade e gravidade no início dos sintomas sugerem que mecanismos biológicos sejam parte central da etiologia do transtorno. Estudos genéticos, neurobiológicos e de neuroimagem podem favorecer e melhorar a compreensão sobre estas condições e a formação do cérebro social destes indivíduos (Klin, 2006).

Em pacientes com autismo e sem deficiência intelectual (autismo de alto funcionamento) foram encontradas alterações no SNC no lobo temporal e especificamente na região da amígdala, compatíveis com os achados neuropsicológicos de seletividade no reconhecimento das expressões faciais de medo, a percepção da direção do olhar e a memória de reconhecimento de faces, sugerindo malformação como poda neuronal incompleta no início do desenvolvimento que pode estar associada a déficits sócio-cognitivos (Howard, Cowell, Boucher, Broks, Mayes, Farrant, Roberts, 2000). Outro estudo realizado com o uso de Ressonância Magnética Funcional (fMRI) em pacientes autistas em repouso também observou alterações anatômicas e funcionais bilaterais no lobo temporal, sendo esta uma

região importante para a percepção de estímulos sociais e cognição social (Zilbovicius, Meresse, Boddaert, 2006).

Estudo realizado com crianças autistas de 2 a 16 anos revelou que 90% dos meninos entre as idades de 2 a 4 anos apresentaram um volume cerebral maior que a média normal sendo que 37% preencheram critérios para macroencefalia, enquanto que as crianças e adolescentes mais velhas não apresentaram este volume alterado, sugerindo um supercrescimento precoce seguido de um crescimento anormal e retardado (Courschesne, Karns, Davis, Ziccardi, Carper, Tigue et al., 2001). Foi também observada redução no número das células de Purkinje no cerebelo e maturação anormal do sistema límbico (Ribeiro I.P., Freitas M., Oliva-Teles N., 2013).

Considerando que o TEA é um transtorno complexo e heterogêneo com diagnóstico baseado em sintomas comportamentais e clínicos, estudos recentes têm incluído o uso da fMRI e do Eletroencefalograma (EEG) para avaliações de crianças de risco levantando possíveis biomarcadores para detecção precoce a ser futuramente implementada em consultas de rotina com bebês saudáveis (Bosl, Tager-Flusberg, Nelson, 2018 ; Emerson, Adams, Nishino, Hazlett, Wolff, Zwaigenbaum et al., 2017).

Existem fortes indícios do envolvimento de fatores genéticos no TEA. Devido à sua genética complexa ainda não foi identificado um padrão de herança e, por esse motivo, acredita-se em um mecanismo multifatorial onde as alterações genéticas estão associadas a fatores ambientais. Em casos de pacientes com TEA que apresentam diferenciações no fenótipo morfológico, faz-se necessária a realização de exames complementares para a verificação de possíveis comorbidades genéticas. As síndromes genéticas mais comuns são a Síndrome do X Frágil e a Esclerose Tuberosa (Brunoni, 2014) (Tabela 7).

Tabela 7 Doenças e outras condições associadas ao autismo

Congênitas/Adquiridas	Genéticas/Metabólicas
Rubéola	Cromossomopatias (X-frágil, etc.)
Toxoplasmose	Esclerose tuberosa
Citomegalovírus	Neurofibromatose
Síndrome de Moebius	Amaurose congênita de Leber
Hipomelanose de Ito	Fenilcetonúria
Síndrome de Dandy-Walker	Histidinemia
Síndrome de Cornelia de Lange	Lipofuccinose ceróide
Síndrome de Soto	Doença celíaca
Síndrome de Goldenhar	Distúrbios do metabolismo das purinas
Síndrome de Williams	Adrenoleucodistrofia
Microcefalia	Distrofia muscular de Duchenne
Hidrocefalia	Síndrome de Angelman
Síndrome de Joubert	
Encefalite/Meningite	
Síndrome de West	
Intoxicação por chumbo	
Cirurgia de meduloblastoma de cerebelo	

Fonte: Autism and pervasive developmental disorders (Gadia, C.A., Tuchman, R., Rotta, N.T.- 2004)

1.6 Funções executivas e outros aspectos neuropsicológicos do Transtorno do Espectro Autista

As avaliações das funções cognitivas no TEA são de grande importância para um diagnóstico diferencial, pois em média 70% dos casos de autismo possuem comorbidade com o diagnóstico de deficiência intelectual, além de que os déficits cognitivos variam muito entre os indivíduos. As funções mais comumente alteradas no TEA mesmo naqueles que não apresentam deficiência intelectual são as funções executivas e sociais (Brentani et al., 2013).

As funções executivas correspondem a uma classe de funções cognitivas necessárias para adaptação ao meio. Incluem capacidades como iniciar e monitorar ações, alternar o foco

da atenção, flexibilizar o comportamento para se adaptar às demandas do contexto, planejar ações, operar informações mentalmente, controlar impulsos e inibir respostas automáticas. Estas funções são tipicamente alteradas em pacientes com lesões nos lobos cerebrais frontais e em diversos distúrbios tais como o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), esquizofrenia e TEA, entre outros (Hill, 2004).

Regiões pré-frontais do córtex, que se dividem em dorsolateral, ventromedial e orbitofrontal, são fortemente envolvidas com as funções executivas. Prejuízos nas funções que envolvem estruturas pré-frontais e áreas associativas têm sido observados em diversos estudos, nos quais os indivíduos com alterações apresentam maior impulsividade, irritabilidade, labilidade emocional, comportamentos obsessivos-compulsivos e inadequação social (Leisman, Braun-Benjamin & Melillo, 2014). Disfunções executivas contribuem para prejuízos no comportamento adaptativo, na socialização e na capacidade cognitiva geral e são relacionadas a diversos quadros psiquiátricos (Menezes, Dias & Seabra, 2011).

Déficits em funções executivas têm sido associados ao Transtorno do Espectro Autista (Pugliese, Anthony, Strang, Dudley, Wallace & Kenwoth, 2015). A função executiva mais prejudicada no TEA é a flexibilidade mental (Lawson et al., 2015; Hill, 2004), que consiste na capacidade de mudar o foco da atenção e se adaptar a situações novas (Happé & Frith, 1996). A flexibilidade mental é condição fundamental na elaboração de estratégias para a resolução de problemas cotidianos. A inflexibilidade é observada no TEA por meio de comportamentos perseverativos, atos motores repetitivos, apego a rotinas e rituais, além de interesses restritos e/ou específicos e maneirismos motores (Frith & Happé, 2005).

A função executiva de planejamento corresponde a uma operação dinâmica em que uma sequência de ações deve ser constantemente monitorada, reavaliada e atualizada. Nos pacientes com TEA, os problemas de planejamento e organização de suas vidas limitam a

adaptação e a independência mesmo dentre aqueles com inteligência acima da média (Frith & Happé, 2005). Tais dificuldades são intensificadas devido a problemas de aprendizagem no TEA (Hill, 2004).

A teoria da mente refere-se à habilidade cognitiva de identificar estados mentais dos outros indivíduos, tais como pensamentos e intenções (Fletcher-Watson, McConnell, Manola, McConachie, 2014; Hill, 2004). Tal capacidade desenvolve-se rapidamente em crianças com desenvolvimento típico e já pode ser observada na faixa dos 4 anos de idade. Dentre as características observadas no TEA mesmo em indivíduos com inteligência média ou acima, encontram-se a dificuldade em compreender as situações a partir do ponto de vista de outro indivíduo, tendência em interpretar situações de modo literal e falha em perceber o significado de aspectos não verbais contidos nas relações interpessoais, tais como a expressão facial, o tom de voz, a postura, etc. (Hill, 2004).

A teoria da mente envolve funções tais como: memória, atenção, o reconhecimento perceptual (ex: reconhecimento de faces e do olhar), a linguagem, funções executivas (ex: raciocínio), reconhecimento de emoções, empatia e imitação. Por esse motivo, o desenvolvimento da teoria da mente é dependente da maturação de vários sistemas cerebrais e moldada pelas relações sociais e pela educação. Corresponde a um exemplo da interação densa que ocorre entre o desenvolvimento do cérebro e a atuação do ambiente (Korkmaz, 2011).

A falha do autista em inferir o estado mental das outras pessoas pode associa-se à dificuldade no reconhecimento de emoções a partir da expressão facial e do tom de voz, além de problemas no reconhecimento e na memória para faces. Uma hipótese que se propõe a explicar tais dificuldades aponta falhas atencionais desses pacientes para elementos sociais tais como faces, o que pode ser observado precocemente. Enquanto bebês com desenvolvimento típico têm preferência na exploração de faces humanas, especialmente a região dos olhos e rapidamente aprendem a reconhecê-las, aqueles com sinais de autismo

tendem a observar outras regiões da face ou do ambiente que fornecem poucas informações sociais (Frith & Happé, 2005).

1.7 DMD e Transtorno do Espectro do Autismo

Estudos que contemplam a associação entre a DMD e o Transtorno do Espectro do Autismo são escassos. O perfil cognitivo dos pacientes com ambas as condições não se encontra bem estabelecido na literatura científica (Banihani et al., 2015).

Dentre os aspectos neurocomportamentais relacionados à DMD, há estudos que sugerem prejuízo nas interações sociais, associando-as a características relacionadas ao Transtorno do Espectro do Autismo, seja por meio de relato de paciente com DMD e diagnóstico de autismo (Snow et al., 2013), seja por meio da verificação da frequência do autismo na DMD (Wu, Kuban, Alfred, Shapiro & Darras, 2005) ou pela observação de sintomas de autismo nesses pacientes, tais como dificuldades em reconhecer expressões faciais (Hinton., Fee, De Vivo & Goldstein, 2007). Dificuldades no comportamento social são características comuns nas doenças neuromusculares e estas podem indicar um fenótipo comportamental (Darke J., Bushby K., Couter A.L., McConachie H., 2006).

Em estudo genético realizado com familiares de indivíduos autistas, foram encontrados dados considerados consistentes quanto a um grau de comorbidade entre o autismo e a Distrofia Muscular de Duchenne (Pagnamenta et al, 2011). Erturk., Bilguvar., Korkmaz et. al, (2010) sugerem que os sintomas da DMD podem ser iniciados com características semelhantes aos do espectro autista e posteriormente os sinais motores manifestam-se indicando assim a patologia muscular. Esta observação suporta a evidência emergente de uma sobreposição fenotípica entre estas condições e destaca a importância de um estudo mais aprofundado sobre os mecanismos do desenvolvimento neurológico e

neuropsicológico da DMD. Segundo Worden & Vignos (1962), supõem que a DMD pode corresponder a um distúrbio com múltiplos efeitos de um único gene. (Worden D.K., Vignos P.J.Jr., 1962)

Quanto à participação da distrofina, a Dp140 é associada não somente ao maior risco de deficiência intelectual ou TDAH como comorbidade, de modo que características do Transtorno do Espectro Autista são mais frequentes em pacientes com DMD mutação nessa isoforma (Banihani et al., 2015), indicando disfunções no sistema nervoso central e não somente no músculo (Wu, Kuban, Alfred, Shapiro, Darras, 2005).

Estudo realizado com 358 pacientes com DMD observou que 11,7% possuíam diagnóstico comórbido com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), 3,1% apresentaram Transtorno do Espectro do Autismo e 4,8% apresentou Transtorno Obsessivo Compulsivo (Hendriksen & Vles, 2008).

Embora as dificuldades cognitivas tenham sido mencionadas desde a descrição da DMD como doença, a associação desta ao autismo é mais recente, com relatos de casos a partir de 1984 (Tabela 8).

Tabela 8 Estudos de casos de DMD com associação ao TEA

Reference	Gender	Neuromuscular diagnosis	Age of diagnosis	Autism spectrum	Age of diagnosis
Komoto <i>et al.</i> , 1984	Male	Duchenne MD	10 months	Autism	5 years
Saccomani <i>et al.</i> , 1992	Male	Congenital MD (subtype IV)	12 years	Autism	12 years
Yoshimura <i>et al.</i> , 1989	Female	Congenital myotonic dystrophy	<1 year	Autism	10 years
Blondis <i>et al.</i> , 1996	Female	Myotonic dystrophy	10 years	Asperger's	10 years
Paul & Allington-Smith, 1997	Male	Myotonic dystrophy	16 years	Asperger's	14 years
	Male	Myotonic dystrophy	6 months	Asperger's	11 years

Fonte: *Two Children with Muscular Dystrophies Ascertained Due to Referral for Diagnosis of Autism* (Zwaigenbaum, L., Tarnopolsky, M. - 2003)

Para Erturk et. al., (2010) se a associação entre DMD e autismo continuar a ser replicada, investigações sobre os mecanismos moleculares de ação da distrofina no SNC poderão contribuir para a compreensão da fisiopatologia do autismo. Assim, achados de fraqueza muscular em crianças com autismo e comprometimento social observados na DMD podem promover encaminhamentos para tratamentos mais adequados.

Em um estudo conduzido a partir de relatos de pais de pacientes com DMD, foram verificadas dificuldades quanto à habilidade de teoria da mente em seus filhos. Segundo os autores, tais prejuízos em conjunto com comprometimento na linguagem, tendência em evitar o contato visual e dificuldades em se compreender expressões faciais constituem uma gama de características que podem compor um “continuum” na DMD, no qual as crianças situadas no extremo atingem o diagnóstico para autismo, enquanto outras situadas na extremidade mais branda não cumprem os critérios diagnósticos de autismo, mas apresentam traços em graus variados (Poysky, 2007). Os últimos correspondem a casos de penetrância incompleta de autismo na DMD, cujo estudo dessa condição promoverá avanços na compreensão de aspectos neurocomportamentais e genéticos, além de mecanismos fisiopatológicos comuns a ambas as condições.

Para verificação de estudos publicados sobre a DMD e o Transtorno do Espectro Autista, foi realizada pesquisa da literatura científica acessando-se as bases de dados Web of Science e Pub Med, conforme os seguintes critérios:

- Artigos em língua inglesa;
- Recuperados através da combinação da palavra chave *Duchenne Muscular Dystrophy* com: *Autism, cognitive function, cognitive dysfunction, social behavior, neurodevelopmental disorders* (Tabela 9).

Tabela 9 Resumo dos principais estudos com DMD e TEA

Ano Publicação	Autor	Título	Principais achados e tópicos de discussão
2003	Zwaigenbaum et al	<i>Two Children with Muscular Dystrophies Ascertained Due to Referral for Diagnosis of Autism</i>	Estudo de caso – duas crianças sendo um menino e uma menina de 5 anos encaminhados para avaliação de autismo e com a realização do exame de CPK foi confirmado diagnóstico de ambas crianças para Distrofia Muscular de Duchenne
2005	Wu et al	<i>Association of Duchenne Muscular Dystrophy With Autism Spectrum Disorder</i>	Foi realizada uma revisão dos registros de 159 pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne que foram atendidos na Clínica Neuromuscular do Hospital Infantil de Boston dentre estes foram identificados 8 casos de associação com o TEA
2006	Darke et al	<i>Survey of behaviour problems in children with neuromuscular diseases</i>	Foram aplicados questionários (Strengths and Difficulties Questionnaire –SDQ, Social Communication Questionnaire –SCQ, Children’s Communication Checklist –CCC) com cuidadores de 111 crianças entre as idades 5 a 13 anos sendo que dois quintos destas crianças atingiram acima da nota de corte para problemas de comportamento e comunicação social
2006	Hinton et al	<i>Social Behavior Problems in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy</i>	Foi utilizada a escala de comportamento Child Behavior Checklist (CBCL)e aplicado com os cuidadores de 181 meninos com DMD. A escala de comportamento social apresentou classificações clinicamente significativas (34%). Concluiu-se que os meninos com DMD podem ter um risco maior de problemas específicos de comportamento social
2008	Hendriksen et al	<i>Neuropsychiatric Disorders in Males With Duchenne Muscular Dystrophy: Frequency Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism Spectrum Disorder, and Obsessive–Compulsive Disorder</i>	Foi realizado questionário diagnóstico aplicado com os pais ou cuidadores de pacientes DMD em um grupo de 351 meninos e homens com média de idade de 11,9 anos. Foram relatados que 11,7% possuíam diagnóstico comórbido de TDAH, 3,1% apresentaram Transtorno do Espectro Autista e 4,8% Transtorno Obsessivo Compulsivo. Concluiu-se que incidência de Distúrbios Psiquiátricos em pacientes com DMD é maior do que na população normal.
2010	Erturk et al	<i>A Patient With Duchenne Muscular Dystrophy and Autism Demonstrates a Hemizygous Deletion Affecting Dystrophin</i>	Estudo de caso de um paciente primeiramente diagnosticado com Transtorno do Espectro Autista e que posteriormente foi verificada fraqueza muscular e com o exame foi comprovada deleção no exon 12 a 25. Foi observada a possível sobreposição fenotípica e possíveis mecanismos de neurodesenvolvimento atuantes na DMD.
2011	Pagnamenta et al	<i>A family with autism and rare copy number variants disrupting the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene DMD and TRPM3</i>	Estudo de caso realizado com dois irmãos diagnosticados com autismo através de entrevista com o instrumento Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI). Foram observadas duplicações nos exons 31 a 44 do gene distrofina caracterizando a Distrofia Muscular de Duchenne.
2013	Snow et al	<i>Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review.</i>	Estudo de revisão da literatura sobre o funcionamento neuropsicológico e neurocomportamental da DMD e que observa associações entre a DMD e distúrbios neuropsiquiátricos tais como o autismo.
2015	Banihani	<i>Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy</i>	Foi avaliado o perfil cognitivo e neurocomportamental de 59 meninos portadores de DMD. O QI completo < 70 foi observado em 27% dificuldade de aprendizagem em 44%, deficiência intelectual em 19%, TDAH em 32% , ansiedade em 27% e TEA em 15%. Não foram observadas correlações estatísticas significantes entre as isoformas de distrofina, porém há uma tendência de declínio do QI em grande escala com a perda cumulativa de isoformas de distrofina.

Continua

Tabela 9. Resumo dos principais estudos com DMD e TEA

Ano Publicação	Autor	Título	Principais achados e tópicos de discussão
2015	Miranda et al	<i>Altered social behavior and ultrasonic communication in the dystrophin-deficient mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy</i>	Pesquisa realizada com camundongos Mdx. Foram identificadas alterações específicas no comportamento social e comunicação ultra-sônica que sugeriram alterações nas funções executivas e nos comportamentos adaptativos. Os fatores cognitivos e emocionais podem contribuir para o desenvolvimento de traços autistas na doença DMD.
2016	Hendriksen et al	<i>Diagnosis and treatment of obsessive compulsive behavior in a boy with Duchenne muscular dystrophy and autism spectrum disorder: A case report</i>	Descrição de um estudo de caso de um menino com 9 anos de idade com diagnóstico de DMD e comorbidade com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). O histórico do paciente incluía déficits persistentes na comunicação social e padrões restritivos e repetitivos de comportamento e um diagnóstico do espectro do autismo foi formalizado.
2016	Ricotti et al	<i>Neurodevelopmental, emotional and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations</i>	Estudo realizado com 130 pacientes com DMD (idades de 5 a 17 anos) selecionados em quatro centros europeus. Estes completaram a avaliação de QI e um questionário de rastreio do desenvolvimento neurológico. Destes, 87 foram submetidos à avaliação neuropsiquiátrica abrangente usando entrevista diagnóstica estruturada e questionários realizados com os pais. No questionário de Desenvolvimento Neurológico foi observada uma pontuação média geral significativa ($p < 0,001$) em comparação com a população em geral. Foi observada Deficiência Intelectual em 34 pacientes (26%), TEA em 18 (21%), hiperatividade em 21 (24%), desatenção em 38 (44%). Níveis clínicos de problemas de internalização e externalização foram observados em 21 (24%) e 13 (15%). Pacientes com mutações mais distais do gene apresentaram maiores taxas de incapacidade intelectual e agrupamentos de sintomas.
2017	Colombo et al	<i>Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample.</i>	Foram avaliados 47 meninos com DMD, com idades entre 2-18, através de ferramentas estruturadas e validadas, incluindo escalas de Wechsler ou Griffiths para capacidade cognitiva, Child Behavior Check List (CBCL), Youth Self Report (YSR) e Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) para características emocionais e comportamentais. Pacientes considerados em risco através das pontuações obtidas realizaram entrevista clínica estruturada usando Avaliação de Desenvolvimento e Bem-Estar (DAWBA) ou o Cronograma de Observação de Autismo Diagnóstico (ADOS). Os resultados da escala total do quociente de inteligência foi de 80,38 (Abaixo da média) sendo que mutações distais foram associadas a um déficit cognitivo mais grave. Problemas internalizantes foram observados em 23,4% e TEA 14,8%.
2018	Fujino et al	<i>Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies</i>	Foram incluídos 56 meninos com DMD com idade média de 12,9 anos. Os sintomas autistas foram avaliados usando a Escala de Avaliação dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento / Transtorno do Espectro Autista (PARS), uma escala de avaliação clínica. Onze pacientes (19,6%) preencheram critério para TEA baseados nos escores da escala. Os sintomas autistas não diferiram entre os grupos conforme a mutação, exceto na subescala de comportamentos estereotipados. O estudo propõe uma alta prevalência de TEA em pacientes com distrofinopatias.

Como resultado da pesquisa bibliográfica, foram examinados 14 artigos (Tabela 9) que preencheram os critérios já descritos. Destes 8 são estudos experimentais dos quais 1 é de revisão de prontuários (Wu et. al., 2005; Darke et. al., 2006; Hinton et. al., 2006; Hendriksen et. al., 2008; Banihani et. al., 2015; Ricotti et. al., 2016; Colombo et. al., 2017; Fujino et. al., 2018), 4 estudos de casos (Zwaigenbaum et. al., 2003; Erturk et. al., 2010; Pagnamenta et. al., 2011; Hendriksen et. al., 2016), 1 de revisão da literatura (Snow et. al., 2013) e 1 com modelo animal (Miranda et. al., 2015).

Conforme os estudos revisados, meninos com DMD podem apresentar maior risco de problemas específicos de comportamento e comunicação social ou distúrbios psiquiátricos do que a população geral (Darke et al., 2006; Hinton et al., 2006; Hendriksen et al., 2008; Snow et al., 2013).

Achados da literatura prévia descrevem os perfis cognitivo e comportamental de pacientes com DMD, associando-os à maior proporção de indivíduos acometidos por transtorno do espectro autista, dificuldade de aprendizagem, deficiência intelectual, transtorno déficit de atenção e hiperatividade e transtorno obsessivo compulsivo (Wu et al., 2005; Hendriksen et al., 2008; Banihani et al., 2015; Ricotti et al., 2016; Colombo et al., 2017; Fujino et al., 2018).

Dentre os estudos que investigaram a possibilidade de associação da Distrofia Muscular de Duchenne e Transtorno do Espectro Autista, 3 descrevem casos com diagnóstico inicial de autismo, nos quais posteriormente foram confirmados o diagnóstico de DMD através da realização de exames como o CPK, indicando uma possível sobreposição fenotípica e de mecanismos de neurodesenvolvimento comuns e atuantes na no autismo e na DMD (Zwaigenbaum et al., 2003; Erturk et al., 2010; Pagnamenta et al., 2011).

Em estudo realizado com ratos mdx modelo para Distrofia Muscular de Duchenne, foram observadas alterações específicas no comportamento social e nas funções executivas que levaram à hipótese de que fatores cognitivos e emocionais podem contribuir para o

desenvolvimento de traços autistas na DMD (Miranda et al., 2015). Quanto às dificuldades comportamentais e cognitivas como a deficiência intelectual, autores sustentam a hipótese de uma tendência de maior comprometimento em pacientes com mutações mais distais do gene distrofina, sendo assim associadas a condições mais graves na doença (Banihani et al., 2015; Ricotti et al., 2016; Colombo et al., 2017), embora Fujino et al. (2018) não tenham observado diferenças nos sintomas autistas entre os grupos de pacientes com DMD conforme o local da mutação, exceto na subescala de comportamentos estereotipados.

A revisão da literatura permitiu a verificação de que os estudos que abordam sintomas de autismo e outros aspectos comportamentais da DMD são escassos, o que limita a compreensão destes e de suas implicações na doença. Divergências entre estudos também foram observadas em resultados quanto à associação do comprometimento cognitivo e comportamental e o local da mutação no gene distrofina. Mais estudos são necessários para maior compreensão de aspectos comportamentais e, portanto a avaliação das características do espectro autista em pacientes com distrofia muscular pode contribuir para este entendimento.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Examinar sintomas característicos do Transtorno do Espectro do Autismo definidos pelo DSM-V em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne por meio de escala padronizada.

2.2 Específicos

- Verificar a proporção de indivíduos com risco para autismo em amostra de pacientes com DMD;
- Identificar a proporção de indivíduos com indício de deficiência intelectual em amostra de pacientes com DMD;
- Avaliar características de autismo em pacientes com DMD sem risco para esse transtorno do desenvolvimento conforme resultado obtido através de escala padronizada;
- Avaliar a possibilidade de prejuízos em funções executivas (flexibilidade e planejamento) em pacientes com DMD sem risco para deficiência intelectual;
- Verificar a possibilidade de associação entre a posição de mutações *downstream* ao exon 45 no gene distrofina de pacientes com DMD e o risco para autismo ou deficiência intelectual, maior intensidade de características de autismo e prejuízos em funções executivas (flexibilidade e planejamento). O exon 45 foi definido como referência uma vez que a isoforma cerebral Dp140 da distrofina é transcrita a partir do exon em questão.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes

- **Grupo de pacientes com DMD:** foram avaliados 67 pacientes diagnosticados com DMD do sexo masculino, com idades de 05 a 17 anos, recrutados no Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (USP) e no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);

- **Grupo controle:** 19 crianças e adolescentes sem diagnóstico de doenças genéticas e sem suspeita de transtornos do desenvolvimento, do sexo masculino com idades de 04 a 14 anos, os quais foram recrutados em escolas através da divulgação da pesquisa.

Os critérios de exclusão de ambos os grupos consistem nos históricos de epilepsia, lesão ou cirurgia cerebral.

O grupo com DMD (n=67) apresentou média de idade de 10,7 (DP= 3,2). Nessa amostra 50 (74,62%) possuíam exames genéticos disponíveis, cujos resultados referem 29 (58%) casos de deleções, 4 (8%) duplicações, 9 (18%) mutações de ponto. A informação sobre o tipo de mutação não esteve disponível para 8 (16%) pacientes (Tabela 10).

Tabela 10 Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD

	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Min</i>	<i>max</i>
Sexo						
Masculino	67	100,00				
Idade (anos)	67	100,00	10,74	3,20	5	17
Participantes com mutação conhecida	50	74,62				
Deleção	29	58,00				
Duplicação	4	8,00				
Mutação de ponto	9	18,00				
Sem informação do tipo de mutação	8	16,00				

N, número de pacientes; DP, Desvio Padrão; Min, mínimo; Max, máximo

O grupo controle (n=19) apresentou média de 8,73 (DP= 2,94) anos de idade. Dezesesseis (84,21%) cursam o ensino regular e 3 (15,79%) freqüentam a Educação Infantil (Tabela 11).

Tabela 11 Dados demográficos dos controles

	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Sexo						
Masculino	19	100,00				
Idade (anos)	19	100,00	8,73	2,94	4	14
Escolaridade						
Educação infantil	3	15,79				
Ensino regular (anos de estudo)	16	84,21	4,43	2,50	1	9

N, número de controles; DP, Desvio Padrão; Min, mínimo; Max, máximo

3.2 Instrumentos de Avaliação

Foram utilizados os seguintes instrumentos de avaliação:

- **Escala de Avaliação do Autismo na Infância (*Childhood Autism Rating Scale - CARS*)**
 - Trata-se de uma escala com 15 itens para a identificação de sintomas de autismo e o auxílio no diagnóstico de crianças e adolescentes por meio do relato do cuidador. Os itens referem-se a sintomas de autismo relacionados a: (1) Relações Interpessoais; (2) Imitação; (3) Resposta Emocional; (4) Uso Corporal; (5) Uso de Objetos; (6) Resposta a Mudanças; (7) Resposta Visual; (8) Resposta Auditiva; (9) Resposta e uso do Paladar, Olfato e Tato; (10) Medo ou Nervosismo; (11) Comunicação Verbal; (12) Comunicação Não Verbal; (13) Nível de Atividade; (14) Nível e Consistência da Resposta Intelectual; (15) Impressões Gerais do examinador. A escala tem a propriedade de diferenciar os casos sem risco para autismo (escore total abaixo de 30) e o grau de comprometimento do autismo entre leve a moderado (escore total de 30 a 36) e severo (escore acima de 36). Neste estudo foi utilizada a versão validada para o Brasil (Pereira, 2007).
- **Teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven** – o teste de Raven corresponde a um teste de inteligência não verbal para crianças que avalia as capacidades de abstração e raciocínio lógico mediante a apresentação de estímulos visuais (Angelini, Alves, Custódio,

Duarte, & Duarte, 1999). É composto por matrizes nas quais falta um item. A tarefa consiste na identificação do item ausente dentre alternativas. Os participantes a partir de 13 anos foram submetidos ao Teste das Matrizes Progressivas de Raven (Campos, 2004), similar à versão infantil.

- **Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTABeclipse versão 3.0)**
 - o CANTAB (Cambridge Cognition, 2005) consiste em um *software* composto por 22 testes utilizados para avaliação neuropsicológica, incluindo medidas de atenção, funções executivas e memória. As respostas são indicadas pelo examinando em uma tela sensível ao toque. Vários parâmetros da resposta (item escolhido, número de erros, etc.) são armazenados pelo *software*. Para o presente estudo, foram selecionados os testes de funções executivas descritos a seguir:

Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED)

Figura 12 Tela e estímulo do IED

Examina flexibilidade mental, formação de conceitos e manutenção da atenção. O examinando aprende qual estímulo é correto através de *feedback* fornecido pelo teste após cada tentativa.

Stockings of Cambridge (SOC)

Figura 13 Tela e estímulo do SOC

Avalia planejamento de ações. O participante deve reproduzir o arranjo localizado na parte superior da tela com o menor número de movimentos.

- **Brooke Upper Extremity Functional Rating Scale** - A Escala de Brooke (Brooke et al., 1981) foi utilizada para a avaliação da motricidade dos membros superiores (braços e mãos). Tem validação exclusiva para pacientes com DMD. Os escores variam de 0 a 5 conforme grau crescente de comprometimento motor dos membros superiores, de modo que a pontuação 5 corresponde à situação de dificuldade mais grave, com nenhum movimento funcional dos dedos e das mãos.

3.3 Procedimentos

O presente trabalho corresponde a uma pesquisa exploratória conduzida conforme desenho de estudo observacional com análises quantitativas e qualitativas.

Os participantes foram avaliados em uma única sessão com um tempo aproximado de duas horas, conduzida nas instituições onde realizam o tratamento e durante os intervalos das consultas. Os participantes do grupo controle foram avaliados nas dependências do Instituto de psicologia da USP. Nesta mesma sessão foi realizada entrevista com o responsável pelo participante para coleta de dados de anamnese (protocolo semi-estruturado) e para leitura e assinatura do termo de consentimento pelo responsável (mãe, pai ou outro) (Anexos 1 e 2) e do termo de assentimento pelo participante (Anexos 3 e 4). Todos os participantes foram avaliados pela pesquisadora principal do projeto.

A escala CARS foi administrada aos responsáveis pelos participantes por meio de entrevista. O teste de Raven e os subtestes IED e SOC da bateria CANTAB foram aplicados aos pacientes com DMD e integrantes do grupo controle. A Escala de Brooke foi administrada somente aos participantes com DMD. A classificação de inteligência média ou acima conforme o teste de Raven constituiu critério de inclusão de participantes para a avaliação com os testes de IED e SOC a fim de se evitar vieses representados por prejuízos de funções

executivas associados a um déficit cognitivo mais geral. Para o grupo DMD, também foi requerida a capacidade motora de levantar o braço e tocar na tela do teste como critério de inclusão de participantes para a aplicação dos testes computadorizados.

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Psicologia da USP (CEPH-IPUSP) (registro SISNEP CAAE: 58281816.6.0000.5561). Os participantes e responsáveis foram informados adequadamente sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa.

3.3.1 Avaliação Genética

Os dados genéticos foram disponibilizados pelas equipes do Centro de Estudos do Genoma Humano (Genoma – USP) e do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). A avaliação genética foi realizada por profissionais especializados.

A pesquisadora teve acesso às informações genéticas somente após a finalização das avaliações de cada paciente com DMD, evitando assim possíveis vieses na aplicação e conclusão das mesmas. Por este motivo, o estudo também se caracteriza pelo tipo cego.

3.4 Análise dos Dados

As distribuições dos dados foram verificadas com o teste de Kolmogorov–Smirnov previamente às análises quantitativas, que foram conduzidas conforme estatística paramétrica quando confirmada a distribuição normal e não paramétrica nos demais casos.

O teste t de Student foi utilizado para a comparação dos escores obtidos nas questões da escala CARS, dos escores referentes à Escala de Brooke e da variável demográfica idade entre os subgrupos de pacientes com DMD formados a partir das observações do risco para

autismo (existente ou não) e da posição da mutação no gene distrofina (upstream ou downstream ao exon 45). Na análise desses subgrupos, o teste qui-quadrado foi administrado para comparação das proporções de pacientes que fazem uso de cadeira de rodas e que apresentaram evidência de deficiência intelectual conforme a classificação obtida no teste de Raven.

Realizou-se análise descritiva para caracterizar e comparar as diferenças entre os escores obtidos em cada questão da escala CARS dentre os subgrupos de pacientes com DMD com e sem risco para o autismo. A possível interferência da variável demográfica idade sobre os escores obtidos na escala CARS nesses subgrupos foi avaliada utilizando-se o teste de correlação de Pearson.

Os pacientes com DMD que apresentaram risco para autismo conforme a escala CARS e/ou indício de deficiência intelectual através do teste de Raven foram organizados nos 3 subgrupos (a) com risco para autismo somente, (b) com indício de deficiência intelectual somente e (c) com risco para autismo e deficiência intelectual, para os quais utilizou-se o Teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os escores da escala CARS. O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para análises post-hoc.

Na análise envolvendo pacientes com DMD e o grupo controle quanto ao desempenho nos testes de funções executivas, utilizou-se o Teste de Mann-Whitney para comparação dos escores obtidos nos testes Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) e Stockings of Cambridge (SOC) da bateria computadorizada CANTAB e a variável idade. Os pacientes com DMD submetidos aos testes de funções executivas foram divididos conforme a posição da mutação no gene distrofina (upstream ou downstream ao exon 45) e os desempenhos dos subgrupos nos testes do CANTAB também foram comparados por meio do Teste de Mann-Whitney. Utilizou-se o Teste de Correlação de Spearman para a verificação da associação entre a variável idade e os parâmetros referentes aos testes IED e SOC.

As análises quantitativas foram realizadas com os programas SPSS 21.0 (IBM) e STATISTICA 11.0 (StatSoft) e $p < 0,05$ foi considerado como nível de significância.

4- RESULTADOS

4.1 Avaliação de sintomas de autismo e da capacidade intelectual dos pacientes com DMD

Da amostra total, 54 pacientes com DMD foram submetidos à aplicação da escala CARS para avaliação de sintomas de autismo. Destes, 49 (90,7%) frequentam o ensino regular, 2 (3,7%) estão na Educação Infantil, 1 (1,85%) paciente participa de educação especial devido ao comprometimento grave de aprendizagem e 2 (3,7%) pacientes não frequentam a escola. Quanto à função motora de membros inferiores, 29 pacientes (53,7%) fazem uso de cadeira de rodas e 25 (46,3%) não a utilizam (Tabela 12).

Tabela 12 Dados demográficos dos pacientes com DMD submetidos à escala CARS

	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Min</i>	<i>max</i>
Sexo						
Masculino	54	100,00				
Idade (anos)	54	100,00	10,87	3,30	5	17
Escolaridade						
Educação infantil	2	3,70				
Ensino regular	49	90,74	5,57*	3,02	1	12
Ensino especial	1	1,85				
Não frequenta	2	3,70				
Uso de cadeira de roda						
Sim	29	53,70				
Não	25	46,30				
Escore na Escala de Brooke	54	100,00	0,66	1,18		

N, número de casos válidos; DP, Desvio Padrão; Min, mínimo; Max, máximo

*anos de estudos

Dentre os 54 pacientes com DMD, 11 (20% da amostra) atingiram o ponto de corte para autismo na escala CARS (pontuação mínima indicativa de autismo=30), dentre os quais, 7 (13%) também apresentaram classificação de deficiência intelectual (DI) pelo teste de inteligência de Raven. Dez pacientes (19%) obtiveram resultado compatível com DI, mas não atingiram o ponto de corte para autismo. Sendo assim, um total de 17 pacientes (32%) foram classificados como deficientes intelectuais. Os 33 restantes (61%) não revelaram indício de autismo ou DI (Figura 14).

Figura 14. Proporção de pacientes com indício de autismo e deficiência intelectual (DI) na amostra formada por 54 pacientes com DMD.

Os pacientes foram divididos em dois grupos conforme o resultado da escala CARS, entre aqueles que atingiram o ponto de corte 30 para autismo e os que não atingiram esta pontuação. Verificou-se diferença significativa entre os grupos quanto ao escore total na escala CARS ($p < 0,001$, teste t de Student). O grupo com risco para autismo apresentou maior proporção de integrantes com início de deficiência intelectual ($p = 0,01$, teste Qui-quadrado) e menor média de idade, mas o resultado estatístico foi marginal ($p = 0,07$, teste t de Student).

Não houve diferença significativa quanto à proporção de indivíduos que fazem uso de cadeira de rodas e ao escore na Escala de Brooke (Tabela 13).

Tabela 13 Dados comparativos de pacientes DMD conforme o ponto de corte para autismo na escala CARS

			Risco para TEA CARS $\geq$ 30		Sem risco para TEA CARS<30				
	<i>n</i>	%	<i>Média (DP)</i>	<i>N</i>	%	<i>Média (DP)</i>	<i>t</i>	χ^2	<i>P</i>
Idade	11	100,00	9,27 (4,31)	43	100,00	11,27 (2,91)	1,83		0,07*
Uso de cadeira de rodas								2,01	0,15**
Sim	3	27,30		22	51,16				
Não	8	72,70		21	48,84				
Escala de Brooke	11	100,00	0,63 (1,20)	43	100,00	0,67 (1,18)	0,09		0,92*
Classificação de DI conforme o Teste de Raven	7	63,64		10	22,26			6,62	0,01**
Escore total na escala CARS	11	100,00	33,22 (2,62)	43	100,00	23,59 (3,92)	-7,57		<0,01*

DP: Desvio Padrão. DI: Deficiência Intelectual

CARS $\geq$ 30: escore total sugestivo de autismo na escala CARS

CAR< 30: escore total abaixo do ponto de corte para autismo na escala CARS

***teste *t* de Student; ** Teste Qui Quadrado**

A Figura 15 lista a média de escores obtidos na escala CARS em cada domínio avaliado. A pontuação em cada domínio é estabelecida na faixa de 1 (indicativo de normalidade) a 4 pontos (sintomas autistas graves). Observou-se diferença significativa entre os grupos em 14 das 15 questões da escala CARS ($p<0,05$, teste *t* de Student), não havendo diferença com relevância estatística apenas na questão 6, que se refere a respostas a mudanças. Uma avaliação conforme análise qualitativa indicou que as questões com maior média no grupo com risco para autismo (escore total na escala CARS $\geq$ 30) correspondem à 3 resposta emocional, 11 comunicação verbal, 14 resposta intelectual e 15 referente às impressões gerais do avaliador. No grupo sem risco para autismo (escore total na escala

CARS<30), as questões com médias mais altas consistem na 3 referente à resposta emocional e 14, acerca da resposta intelectual. Além disso, o grupo sem risco para autismo apresentou médias mais próximas às obtidas pelo grupo com risco para autismo nas questões 8 resposta auditiva, 9 paladar, olfato e tato e 10 medo ou nervosismo, além da questão 6 sobre resposta a mudanças, para a qual não foi observada diferença significativa entre grupos conforme análise estatística quantitativa (Figura 15).

Figura 15. Média dos escores obtidos na escala CARS pelos grupos de pacientes com DMD com escore total acima e abaixo do ponto de corte.

* $p < 0,05$, teste t de Student

Aplicou-se o teste de Correlação de Pearson entre a variável idade e as questões da escala CARS nos grupos com escore total acima e abaixo do ponto de corte. Observou-se correlação negativa com significância estatística ($r = -0,31$; $p < 0,05$) apenas na questão 11 no grupo que não atingiu a pontuação de corte para autismo, indicando melhor capacidade de comunicação verbal conforme o aumento da idade (Tabela 14).

Tabela 14 Correlação entre a variável idade e as questões da escala CARS nos grupos divididos conforme o ponto de corte para autismo

	Grupo de risco para autismo CARS≥30	Grupo sem risco para autismo CARS<30
	<hr/> r <hr/>	<hr/> r <hr/>
Q1 Relações interpessoais	0,25	0,15
Q2 Imitação	-0,24	-0,04
Q3 Resposta emocional	0,08	-0,19
Q4 Uso corporal	-0,05	-0,18
Q5 Uso de objetos	0,22	-0,24
Q6 Resposta a mudanças	-0,27	-0,07
Q7 Resposta visual	0,02	-0,01
Q8 Resposta auditiva	-0,38	-0,22
Q9 Paladar, olfato e tato	0,51	-0,08
Q10 Medo ou nervosismo	-0,20	-0,05
Q11 Comunicação verbal	0,56	-0,31*
Q12 Comunicação não verbal	-0,35	-0,05
Q13 Nível de atividade	-0,25	-0,08
Q14 Resposta intelectual	0,56	0,02
Q15 Impressões gerais	0,11	-0,21
Pontuação Total	0,16	-0,19

*p<0,05, r: coeficiente de correlação de Pearson

Os três grupos com (a) risco para autismo (sem indício de DI), (b) indício de deficiência intelectual (sem risco para TEA) e (c) com risco para autismo e deficiência intelectual foram comparados conforme as questões da escala CARS com o teste de Kruskal-Wallis. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para análises post-hoc. Observamos que o grupo com risco para autismo (sem indício de DI) apresentou diferença significativa com pontuação mais alta e, portanto, mais sugestiva de comportamento autista, na questão 10 referente a medo e nervosismo ($p<0,01$). O grupo com classificação para deficiência

intelectual (sem risco para autismo) obteve resultados estatisticamente significantes com pontuações mais baixas (indicativas de menor intensidade de sintomatologia autista ou maior proximidade de comportamento compatível com desenvolvimento típico) para as questões: 2 imitação ($p=0,02$), 3 resposta emocional ($p=0,02$), 4 uso corporal ($p=0,01$), 5 uso de objetos ($p=0,01$), 9 paladar, olfato e tato ($p=0,01$), 12 comunicação não verbal ($p=0,03$), 15 impressões gerais do examinador ($p<0,01$) e na pontuação geral da escala ($p<0,01$), sendo esta última utilizada na pontuação de classificação para risco ou não de autismo. Na questão 13 referente ao nível de atividade, este grupo também apresentou escores mais baixos em comparação aos demais, mas o resultado estatístico foi marginal ($p=0,06$). O grupo com risco para TEA e DI obteve resultados significantes nas questões 8 resposta auditiva ($p=0,01$) e 11 comunicação verbal ($p<0,01$), apresentando maior intensidade de sintomas autistas em relação aos outros dois grupos avaliados (Tabela 15).

Tabela 15 Dados comparativos das questões da escala CARS entre os grupos com risco para autismo, com classificação de DI e com risco para autismo e DI

	Grupo com Risco para TEA	Grupo com Risco para DI	Grupo com Risco para TEA + DI		
	<i>MEDIANA (MÍN-MÁX)</i>	<i>MEDIANA (MÍN-MÁX)</i>	<i>MEDIANA (MÍN-MÁX)</i>	<i>KW-H</i>	<i>p</i>
Q1 Relações interpessoais	2,25 (2,0 – 3,5)	2,00 (1,5 – 2,5)	2,00 (2,0 – 3,0)	3,39	0,18
Q2 Imitação	2,00 (1,5 – 2,0)	1,50 (1,0 – 2,0)*	2,00 (1,5 – 4,0)	7,61	0,02
Q3 Resposta emocional	2,50 (2,5 – 3,0)	2,00 (1,0 – 2,5)*	2,50 (2,0- 3,0)	7,48	0,02
Q4 Uso corporal	2,00 (1,5 – 2,5)	1,50 (1,0 – 2,0)*	2,50 (1,5 – 3,0)	8,65	0,01
Q5 Uso de objetos	2,50 (2,0 – 3,0)	1,50 (1,0 – 2,5)*	2,00 (1,5 – 3,0)	8,80	0,01
Q6 Resposta a mudanças	2,25 (1,5 – 3,0)	1,50 (1,0 – 2,5)	2,00 (1,0 – 2,0)	4,31	0,11
Q7 Resposta visual	2,00 (1,0 – 2,5)	1,50 (1,0 – 2,0)	2,00 (1,5 – 2,0)	3,87	0,14
Q8 Resposta auditiva	1,50 (1,5 – 2,0)	1,50 (1,0 – 2,0)	2,00 (1,5 – 2,0)*	8,15	0,01
Q9 Paladar, olfato e tato	2,00 (2,0 – 2,5)	1,50 (1,0 – 2,5)*	2,00 (1,5 – 3,0)	8,52	0,01
Q10 Medo ou nervosismo	2,50 (2,0 – 3,0)*	1,50 (1,5 – 2,0)	2,00 (1,5 – 2,0)	10,32	<0,01
Q11 Comunicação verbal	2,00 (1,5 – 2,5)	1,50 (1,0 – 2,0)	3,00 (2,0 – 3,5)*	13,49	<0,01
Q12 Comunicação não verbal	2,00 (2,0 – 2,5)	1,25 (1,0 – 3,0)*	2,00 (1,5 – 2,5)	6,76	0,03
Q13 Nível de atividade	2,25 (1,5 – 3,0)	1,25 (1,0 – 2,5)	2,00 (1,0 – 2,5)	5,48	0,06
Q14 Resposta intelectual	2,25 (1,5 – 3,0)	2,00 (1,5 – 3,0)	3,00 (2,0 – 3,5)	3,33	0,18
Q15 Impressões gerais	2,50 (2,0 – 3,0)	1,50 (1,0 – 2,0)*	2,50 (2,0- 3,0)	14,80	<0,01
Pontuação Total	33,25 (30,5 – 35,5)	25,50 (18,5 – 29,0)*	32,50 (30,5 – 39,5)	15,05	<0,01

DP: Desvio Padrão; Q: questão na escala CARS; DI: deficiência intelectual

p-valor obtido com o teste de Kruskal-Wallis

***grupo com resultado com significância estatística**

4.2 Avaliação de sintomas de autismo e da capacidade intelectual dos pacientes com DMD conforme a mutação genética

Os pacientes com DMD que possuíam a informação do exame genético (n= 37) foram divididos em dois grupos conforme a posição da mutação no gene distrofina (seja deleção, duplicação ou mutação de ponto), de modo que um grupo foi formado por 18 pacientes com mutação upstream ao exon 45 e o outro grupo foi composto por 19 pacientes com mutação downstream ao exon 45 (exon inicial da isoforma cerebral Dp 140). Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à idade, ao uso de cadeira de rodas, ao escore na escala de Brooke e à proporção de pacientes com indício de DI (Tabela 16).

Tabela 16 Dados demográficos e clínicos dos grupos com mutação upstream e downstream ao exon 45

	MUTACÃO UPSTREAM EXON 45			MUTACÃO DOWSTREAM EXON 45			T	X ²	P
	N	%	MÉDIA (DP)	N	%	MÉDIA (DP)			
IDADE	18	100,00	9,72 (2,98)	19	100,00	10,21 (3,61)	-0,44		0,65*
USO DE CADEIRA DE RODAS								0,75	0,38**
SIM	6	33,30		9	47,40				
NÃO	12	66,70		10	52,60				
ESCALA DE BROOKE	18	100,00	0,63 (1,20)	19	100,00	0,67 (1,18)	0,09		0,92*
CLASSIFICAÇÃO DE DI CONFORME O TESTE DE RAVEN	4	22,22		8	42,10			0,85	0,35**
CARS	18	100,00	26,00 (5,66)	19	100,00	27,44 (5,90)	-0,76		0,45

DMD, ditrofia muscular de duchenne; N, número de casos válidos; DP, Desvio Padrão; DI, Deficiência Intelectual
*teste t de Student; ** Teste Qui Quadrado

As tabelas 17 e 18 listam os dados individuais dos pacientes conforme os exons acometidos, o tipo de mutação (deleção, duplicação ou mutação de ponto) e as classificações de autismo na escala CARS e de inteligência no teste de Raven. No grupo upstream, 4

pacientes com DMD atingiram a pontuação de corte para autismo e 4 foram classificados como deficientes intelectuais. Já no grupo downstream 7 pacientes atingiram a pontuação de corte para autismo e 8 foram classificados com deficiência intelectual.

Tabela 17 Dados dos pacientes com DMD do grupo upstream ao exon 45

<i>Pacientes DMD</i>	<i>Idade</i>	<i>Posição da Mutação</i>	<i>Tipo de mutação</i>	<i>Classificação de autismo na escala CARS</i>	<i>Classificação de inteligência no teste de Raven</i>
1	14	exon 42	Mutação de ponto	N.P.	Int.média
2	6	exon 10 ao 17	deleção	N.P.	Int. média
3	5	exon 21	deleção	Risco para autismo	Acima da média
4	12	exon 12 ao 29	deleção	N.P.	Int. média
5	11	exon 20 ao 25	duplicação	N.P.	Int. média
6	13	exon 3 ao 7	deleção	N.P.	Abaixo da média
7	11	exon 2	duplicação	N.P.	Abaixo da média
8	9	exon 8 ao 9	deleção	N.P.	Acima da média
9	6	exon 7	Mutação de ponto	N.P.	Int. média
10	11	exon 20	Mutação de ponto	N.P.	Int. média
11	7	exon 20	N.I.	Risco para autismo	Def. intelectual
12	13	exon 31	N.I.	N.P.	Abaixo da média
13	9	exon 40	Mutação de ponto	N.P.	Abaixo da média
14	10	exon 7 ao 8	deleção	N.P.	Abaixo da média
15	7	exon 2	Mutação de ponto	Risco para autismo	Def. intelectual
16	7	exon 2	Mutação de ponto	Risco para autismo	Def. intelectual
17	15	exon 10 ao 17	N.I.	N.P.	Def. Intelectual
18	9	exon 10 ao 17	N.I.	N.P.	Acima da média

N.P. não pontuou para autismo na Escala CARS, N.I.: não informado

Tabela 18 Dados dos pacientes com DMD do grupo downstream ao exon 45

<i>Pacientes DMD</i>	<i>Idade</i>	<i>Posição da Mutação</i>	<i>Tipo de mutação</i>	<i>Classificação de autismo na escala CARS</i>	<i>Classificação de inteligência no teste de Raven</i>
17	6	exon 45 ao 57	deleção	N.P.	Int. média
18	5	exon 45 ao 52	deleção	Risco para autismo	Def. intelectual
19	8	exon 45 ao 52	deleção	N.P.	Abaixo da média
20	16	exon 57 ao 78	deleção	Risco para autismo	Def. intelectual
21	6	exon 45 ao 52	deleção	Risco para autismo	Int. média
22	13	exon 75	Mutação de ponto	Risco para autismo	Def. intelectual
23	17	exon 45	deleção	Risco para autismo	Def. intelectual
24	8	exon 45	deleção	N.P.	Int. média
25	10	exon 46 ao 55	deleção	N.P.	Int. média
26	11	exon 46 ao 47	deleção	N.P.	Acima da média
27	7	exon 45 ao 52	deleção	N.P.	Def. intelectual
28	8	exon 63 ao 67	duplicação	Risco para autismo	Abaixo da média
29	11	exon 79	deleção	Risco para autismo	Abaixo da média
30	7	exon 49 ao 52	deleção	N.P.	Acima da média
31	10	exon 49 ao 50	deleção	N.P.	Int. média
32	14	exon 48 ao 52	N.I.	N.P.	Def. intelectual
33	16	exon 45 ao 54	deleção	N.P.	Def. intelectual
34	10	exon 46 ao 48	deleção	N.P.	Int. média
35	11	exon 45	Mutação de ponto	N.P.	Def. intelectual

N.P. não pontuou para autismo na Escala CARS, N.I.: não informado

Observou-se diferença significativa ($p=0,03$; teste t de Student) entre os grupos na questão 14 referente à resposta intelectual, na qual o grupo dos pacientes com DMD e mutação downstream ao exon 45 apresentou maior média de escores, indicando rebaixamento da capacidade intelectual em relação ao grupo com mutação upstream ao exon 45. Verificou-se resultado marginal ($p=0,05$) quanto à questão 7 relativa à resposta visual (Tabela 19).

Tabela 19 Análise das questões da escala CARS nos grupos divididos conforme a posição da mutação upstream ou downstream ao exon 45

	Upstream exon 45	Downstream exon 45		
	MÉDIA (DP)	MÉDIA. (DP)	t	P
Q1 Relações interpessoais	1,83 (0,56)	2,00 (0,50)	-0,94	0,34
Q2 Imitação	1,58 (0,86)	1,55 (0,36)	0,14	0,88
Q3 Resposta emocional	2,16 (0,59)	2,28 (0,58)	-0,63	0,53
Q4 Uso corporal	1,97 (0,69)	1,68 (0,47)	1,4	0,14
Q5 Uso de objetos	1,80 (0,66)	1,81 (0,69)	-0,04	0,96
Q6 Resposta a mudanças	1,69 (0,66)	1,78 (0,41)	-0,52	0,60
Q7 Resposta visual	1,36 (0,41)	1,65 (0,47)	-2,02	0,06
Q8 Resposta auditiva	1,55 (0,45)	1,47 (0,35)	0,61	0,54
Q9 Paladar, olfato e tato	1,88 (0,65)	1,81 (0,47)	0,38	0,69
Q10 Medo ou nervosismo	1,83 (0,45)	1,86 (0,40)	-0,24	0,80
Q11 Comunicação verbal	1,63 (0,68)	2,05 (0,76)	-1,73	0,09
Q12 Comunicação não verbal	1,50 (0,61)	1,52 (0,42)	-0,15	0,88
Q13 Nível de atividade	1,50 (0,59)	1,65 (0,50)	-0,87	0,38
Q14 Resposta intelectual	1,91 (0,49)	2,34 (0,68)	-2,15	0,03*
Q15 Impressões gerais	1,72 (0,52)	1,92 (0,67)	-1,00	0,32
Pontuação Total	26,00 (5,66)	27,44 (5,90)	-0,76	0,45

DP: Desvio Padrão

p-valor obtido com o teste t de Student

4.3-Avaliação das funções executivas de flexibilidade e planejamento dos pacientes DMD

Quanto às análises de funções executivas, foram avaliados 15 pacientes com DMD (5 a 17 anos) e 19 controles (4 a 14 anos de idade). Não houve diferença significativa entre grupos quanto à idade ($U=112$, $p=0,29$, teste de Mann-Whitney). Todos os participantes submetidos aos testes de funções executivas apresentaram classificação de inteligência média ou acima no teste de Raven como critério de inclusão para participação nessa etapa do estudo.

Os pacientes com DMD apresentaram menor número de estágios completos no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) (Figura 16) e maior número de erros ajustados (corrigidos conforme o número de tentativas administradas pelo teste) (Figura 17) (teste de Mann-Whitney, $p<0,05$), indicando menor capacidade de flexibilidade cognitiva em relação ao grupo controle.

Figura 16. Boxplots representando os números de estágios completos no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) pelos grupos DMD e controle (Teste de Mann-Whitney, $p<0,01$).

Figura 17. Boxplots representando os números de erros totais ajustados cometidos no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED) pelos grupos DMD e controle (Teste de Mann-Whitnev, $p=0.03$).

A Figura 18 mostra a comparação dos desempenhos do grupo com DMD e grupo controle no teste Stockings of Cambridge (SOC). Os pacientes com DMD apresentaram menor número de problemas resolvidos com movimentos mínimos (teste de Mann-Whitney, $p<0.01$), indicando prejuízo na capacidade de planejamento.

Figura 18. Boxplots representando os números de problemas resolvidos com movimentos mínimos no teste Stockings of Cambridge (SOC) pelos grupos DMD e controle (Teste de Mann-Whitney, $p < 0,01$).

Não foram observadas diferenças significantes com relação ao tempo das respostas entre o grupo DMD e o grupo controle ($p > 0,05$; teste de Mann-Whitney) nas tarefas do teste SOC. O teste indica os tempos médios de pensamento inicial (decorrido a partir da apresentação do estímulo na tela até o 1º toque na mesma) e de pensamento subsequente (decorrido após o 1º toque na tela até o final da tarefa) para todas as condições dos itens do teste, que requerem 2, 3, 4 ou 5 movimentos mínimos para resolução (Tabela 20).

Tabela 20. Comparação entre o tempo médio inicial de raciocínio e o tempo de raciocínio subsequente realizado pelos participantes e controles da DMD na tarefa de solução de problemas SOC que exigem 2, 3, 4 ou 5 movimentos mínimos

	Grupo DMD	Grupo Controle	<i>U*</i>	<i>p</i>
	<i>Med. (min-máx)</i>	<i>Med. (min-máx)</i>		
Tempo médio de pensamento inicial (2 movimentos)	0 (0 – 4.96)	0.44 (0 – 4.73)	77.5	0.69
Tempo médio de pensamento inicial (3 movimentos)	2.04 (0 – 10.28)	2.01 (0 – 5.75)	74.5	0.59
Tempo médio de pensamento inicial (4 movimentos)	2.50 (0.74 – 5.00)	2.44 (0.94 – 5.37)	82.0	0.86
Tempo médio de pensamento inicial (5 movimentos)	2.65 (5.25)	1.42 (0 – 6.93)	60.0	0.21
Tempo (s) médio de pensamento subsequente (2 movimentos)	2.45 (0 – 4.50)	0.27 (0 – 5.11)	53.0	0.11
Tempo (s) médio de pensamento subsequente (3 movimentos)	2.20 (0.40 – 13.82)	2.26 (0 – 7.69)	83.0	0.90
Tempo (s) médio de pensamento subsequente (4 movimentos)	3.78 (0.56 – 10.89)	1.92 (0 – 19.82)	55.0	0.13
Tempo (s) médio de pensamento subsequente (5 movimentos)	1.75 (0 – 12.51)	2.05 (0.19 – 9.40)	72.0	0.51

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne, SOC: Stockings of Cambridge, Med: mediana, min: mínimo, máx: máximo, s: seconds

*Mann–Whitney U test

Foi utilizado o teste de Correlação de Spearmann entre a variável idade e os resultados obtidos nos testes Intra-Extra Dimensional Set-Shift (IED) e Stokings of Cambridge (SOC), porém não foi observada diferença significativa entre o grupo de pacientes DMD e o grupo controle (Tabela 21).

Tabela 21. Análise de correlação de Spearmann entre a variável idade e os resultados dos testes SOC e IED entre participantes com DMD e controles

Testes	Grupo DMD		Grupo Control	
	rS	P	rS	P
IED				
Etapas concluídas	0,48	0,06	0,07	0,77
Erros totais (ajustados)	-0,48	0,06	-0,01	0,96
SOC				
Problemas resolvidos em movimentos mínimos	0,59	0,01	0,39	0,10
Tempo médio de pensamento inicial (2) movimentos	0,41	0,27	0,11	0,65
Tempo médio de pensamento inicial (3) movimentos	0,29	0,44	0,12	0,61
Tempo médio de pensamento inicial (4) movimentos	-0,14	0,71	-0,17	0,49
Tempo médio de pensamento inicial (5) movimentos	0,66	0,06	-0,19	0,44
Tempo(s) de pensamento médio subsequente (2) movimentos	-0,14	0,72	0,19	0,44
Tempo(s) de pensamento médio subsequente (3) movimentos	-0,20	0,60	-0,19	0,43
Tempo(s) de pensamento médio subsequente (4) movimentos	-0,36	0,34	-0,34	0,15
Tempo(s) de pensamento médio subsequente (5) movimentos	0,43	0,25	-0,27	0,26

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne, IED: Intra-Extra Dimensional Set Shift, SOC: Stokings of Cambridge; rS: coeficiente de Spearman, s: segundos

Para análise dos resultados obtidos na bateria CANTAB também dividimos os participantes em dois grupos DMD conforme as mutações do gene distrofina, sendo 5 pacientes com mutação upstream ao exon 45 e 10 com mutação downstream ao mesmo exon. Entre os grupos, não foi observada diferença significativa nas tarefas (Tabela 22).

Tabela 22. Análise dos resultados obtidos nos testes do CANTAB dentre os pacientes com DMD e mutações upstream e downstream ao exon 45

	Mutação Upstream exon 45	Mutação Downstream exon 45		
	<i>Med. (min. – Máx.)</i>	<i>Med. (min. – Máx.)</i>	<i>U</i>	<i>P</i>
IED				
Estágios completos	7 (0 – 9)	7 (0 – 9)	23	0,81
Erros ajustados	63 (11- 213)	63 (11- 213)	25	0,99
SOC				
Problemas resolvidos	5 (0 – 7)	1,5 (0 – 9)	21	0,62
com movimentos mínimos				

Med. Mediana; min. Mínimo; máx. Máximo; IED. Intra - Extra Dimensional Set - Shift; SOC. Stockings of Cambridge ; U. Teste Mann – Whitney; p-valor obtido com o teste de Mann - Whitney

5- DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar as características compatíveis ao espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. Os participantes acometidos foram submetidos às avaliações de sintomas de autismo, inteligência não verbal, funções executivas e habilidades motoras.

Dentre os pacientes com DMD submetidos à escala CARS (n= 54), 20% da amostra apresentou risco para autismo, o que sugere uma alta proporção neste grupo, uma vez que a prevalência de autismo na população geral encontra-se em torno de 1% (Elsabbagh et al., 2012) e, no Brasil, a prevalência de TEA foi estimada em 2,72/1000 (Paula, Ribeiro, Fombone & Mercadante, 2011). A alta proporção de casos de TEA dentre pacientes com DMD também foi descrita em estudo recente realizado no Japão, no qual em uma amostra formada por 56 pacientes com DMD, 19,6% preencheram critérios diagnósticos para Transtorno do Espectro Autista (Fujino et al., 2018). Segundo Wu, Kuban, Allred, Shapiro e Darras (2005), a alta proporção de TEA encontrada dentre pacientes com DMD em relação à população geral sugere que os portadores desse tipo de distrofia são uma população de risco para comorbidades como o Autismo. Segundo Mrazova et al. (2016), a associação entre a Distrofia Muscular de Duchenne e o Transtorno do Espectro Autista ocorre com maior frequência do que até então se tem relatos, uma vez que o cérebro possui um dos mais altos níveis de expressão da distrofina, perdendo apenas para os músculos. Os autores sugerem a atuação de mecanismos de ação ainda desconhecidos nessa associação.

No presente estudo, verificou-se que 32% dos pacientes apresentaram resultado do teste de inteligência na faixa indicativa de deficiência intelectual. Essa proporção demonstra conformidade com a literatura prévia segundo a qual a prevalência de deficiência intelectual na DMD encontra-se entre 20% a 50% de acordo com os achados de diversos estudos (revisão de D'Angelo & Bresolin, 2006; Snow et al., 2013). Segundo o DSM-V, a Deficiência

Intelectual pode apresentar como comorbidade transtornos mentais e do neurodesenvolvimento tais como: Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtornos Depressivo e Bipolar, Transtornos de Ansiedade, Transtorno do Espectro Autista, entre outros. O diagnóstico diferencial estabelece que o Transtorno do Espectro Autista pode ser diagnosticado em uma pessoa com Deficiência Intelectual quando a comunicação e a interação sociais estiverem significativamente prejudicadas em relação às habilidades não verbais, o que difere do diagnóstico da Deficiência Intelectual sem TEA como comorbidade, uma vez que para este grupo não deve ocorrer discrepância entre a capacidade de comunicação social e habilidades intelectuais (APA, 2013).

Observamos em nossa amostra que 13% (n=7) dos pacientes com classificação diagnóstica para DI também apresentaram risco para TEA. Banihani et al. (2015) também reportaram comorbidade entre TEA e DI em 11,1% de uma amostra formada por 59 meninos com DMD. Os autores investigaram o perfil cognitivo e neurocomportamental dos participantes, identificando as proporções de 15% de transtorno do espectro autista, 19% de deficiência intelectual, 44% de dificuldade de aprendizagem, 32% de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e 27% de ansiedade. Em outro estudo prévio realizado com 47 pacientes com DMD, os autores identificaram o Transtorno do Espectro Autista em 14,8% da amostra usando o protocolo padronizado *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) e observaram a ocorrência de deficiência intelectual dentre 36,2% da amostra dos pacientes com DMD (Colombo, Nobile, Tesei, Civati, Gandossini, Mani, et al., 2017).

Condições secundárias que afetam múltiplas funções corporais na DMD tais como o transtorno do espectro autista, além de déficits cognitivos, constipação, ansiedade, depressão, obesidade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade reforçam a importância de um monitoramento dos pacientes com distrofia muscular por uma equipe multidisciplinar que possa auxiliar no tratamento e na prevenção de tais condições, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares (Bushby et al., 2010)

Na comparação entre os grupos com e sem risco para autismo do presente estudo, observou-se diferença significativa em 14 das 15 questões da escala CARS o que leva a uma diferenciação clara entre os dois grupos quanto aos comportamentos autistas, sendo estes mais intensos e presentes no grupo de risco para TEA, o que levou esse grupo a atingir a pontuação de corte para autismo. Esta diferença expressiva entre os grupos não ocorreu na questão 6 que se refere a resposta a mudanças, de modo a sugerir mesma frequência ou intensidade de comportamento inflexível (característico dentre pacientes autistas) também no grupo sem risco para autismo. Este achado remete a três hipóteses. Por um lado, os pacientes sem risco para TEA podem apresentar comportamento inflexível em intensidade semelhante ao grupo com risco para autismo, o que apresenta conformidade com os nossos resultados de desempenho rebaixado no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift da bateria CANTAB e sugere a presença de sintomas elevados de autismo também em pacientes com DMD sem o diagnóstico desse transtorno do desenvolvimento. Por outro lado, também se deve considerar a hipótese da influência do impacto da DMD sobre às rotinas e ao cotidiano dos pacientes acometidos. Esses pacientes são expostos a tratamento e cuidados intensivos seguindo rotinas necessárias para organização. Esta organização das rotinas de forma constante e necessária pode ter proporcionado uma oportunidade de aprendizado e ajuste dos comportamentos tornando-os mais amenos no grupo de risco para autismo observado no estudo. Outra reflexão a respeito do resultado encontrado quanto à característica de inflexibilidade semelhante entre os grupos é a de que esta esteja associada a ausência da distrofina no cérebro destes indivíduos que possuem em comum a DMD, levando a hipótese de que a proteína distrofina seja relevante para o desenvolvimento desta capacidade cognitiva. Estudos futuros são necessários para melhor compreensão da natureza dos comportamentos inflexíveis dentre pacientes com DMD que se encontram ou não no espectro autista.

O grupo com risco para autismo apresentou proporção de classificação para deficiência intelectual significativamente maior do que o grupo sem risco, o que remete à

discussão acerca da comorbidade entre essas condições. A deficiência intelectual é característica comum no TEA (Zafeiriou, Ververi, Vargiami, 2006; APA, 2013). As características clínicas de TEA e DI são sobrepostas e a importância das habilidades sociais são os melhores discriminadores entre ambas. A compreensão das semelhanças e diferenças entre estes grupos se faz necessária para melhor compreensão dos fatores de risco e avanço quanto aos métodos diagnósticos atuais (Pedersen, Pettygrove, Lu, Andrews, Meaney, Kurzius-Spencer, et al, 2017).

Os resultados obtidos reforçam as hipóteses descritas na literatura segundo as quais crianças portadoras de DMD apresentam características comportamentais associadas ao Transtorno do Espectro Autista (Snow et al., 2013) e os achados de comorbidade entre Distrofia Muscular de Duchenne e Transtorno do Espectro do Autismo (Pagnamenta et al., 2011). Erturk et. al., (2010) sugerem que a patologia da DMD pode iniciar-se com características semelhantes às do espectro autista e posteriormente evoluem para uma patologia muscular. Os autores destacam a importância de um estudo mais aprofundado sobre os mecanismos do desenvolvimento neurológico e neuropsicológico na DMD.

Segundo Poysky (2007), o conjunto de características autistas podem formar um “continuum” no qual as crianças situadas em um extremo explicam a prevalência de TEA observado na doença; porém, também pode haver um número de portadores de DMD na outra extremidade com características mais brandas que não cumprem os critérios diagnósticos para o autismo, mas que apresentam traços em graus variados. No presente estudo, uma análise descritiva intragrupo permitiu a identificação das questões 3 (Resposta Emocional) e 14 (Resposta Intelectual) com maior pontuação na escala CARS dentre pacientes com DMD sem risco para autismo. Além disso, a avaliação qualitativa dos resultados também apontou para uma menor diferença entre grupos (com e sem risco para autismo) quanto às questões 8 (Resposta Auditiva), 9 (Paladar, Tato e Olfato) e 10 (Medo e Nervosismo). Embora a maior proporção de DI dentre pacientes com DMD esteja bem estabelecida na literatura científica,

são necessários estudos futuros para maior elucidação acerca de respostas emocionais e de medo desajustadas e alterações sensoriais dentre pacientes com DMD não autistas e a verificação da hipótese da penetrância incompleta do autismo na DMD.

Quanto à avaliação da variável idade com relação às questões da escala CARS, o grupo que não atingiu o ponto de corte para autismo apresentou correlação negativa com significância estatística para a questão 11 referente à comunicação verbal, sugerindo melhora dessa capacidade conforme o aumento da idade. No grupo com risco para autismo não foi observada esta correlação, indicando a persistência do déficit na comunicação verbal com o aumento da idade. Os déficits na comunicação social verbal e não verbal correspondem a uma característica importante e se encontram dentre os primeiros critérios de diagnóstico para TEA no DSM-V. A ausência ou restrição da comunicação receptiva e expressiva podem ser um dos agravantes para as pontuações significativas nas questões da escala CARS apresentadas pelo grupo de risco para TEA levando a déficits nas interações sociais, de modo a prejudicar o comportamento adaptativo e a funcionalidade dos pacientes com DMD. Déficits cognitivos, sociais e de linguagem receptiva e expressiva foram observados em bebês e jovens portadores de Distrofia Muscular de Duchenne em comparação com crianças com desenvolvimento típico. Estes achados não são comumente incluídos em estudos de tratamento neuromuscular e se os mesmos fossem reconhecidos precocemente, poderiam auxiliar nas interações terapêuticas e nos serviços de intervenção precoce (Connolly A.M., Florence J.M., Craddock M.M., Malkus E.C., Schierbecker J.R., Siener S.A., 2013).

Três grupos formados a partir de pacientes com (a) risco para TEA, (b) pontuação indicativa de deficiência intelectual e (c) risco para TEA e DI foram comparados quanto às questões da escala CARS observando-se diferenças significativas e importantes para distinções dos comportamentos entre os mesmos. O grupo com risco para TEA (sem DI) obteve escores significativamente mais altos na questão 10 referente a medo e nervosismo, demonstrando desajustes nas respostas, que podem ser excessivas ou ausentes frente a

situações de medo incomum ou de perigo real que crianças com desenvolvimento típico apresentariam receio. Muitas vezes, estes acontecimentos desencadeiam reações auto e hetero agressivas e atitudes desafiadoras que causam rupturas na vida social da criança e da família.

No grupo com risco para TEA e DI verificamos resultados significativos com pontuações mais altas e, portanto, maior intensidade de sintomas de autismo em relação aos demais grupos na questão 8 referente à resposta auditiva demonstrando reações ausentes ou excessivas diante de sons variados e na questão 11 pertinente à comunicação verbal que avalia não somente a presença ou ausência da fala, mas também suas peculiaridades, como uso de frases ou palavras idiossincráticas ou bizarras, ecolalia e linguagem com interesses restritos ou sem intenção de socialização. Assim, a presença da deficiência intelectual como comorbidade ao TEA pode incidir como fator agravante para alterações sensoriais auditivas e prejuízos verbais. Déficits na comunicação causam prejuízos e limitações nos contatos sociais levando estes indivíduos à necessidade de apoio e dependência de cuidadores e familiares de forma constante e substancial.

Com relação ao grupo que obteve pontuação para deficiência intelectual (sem TEA), foram observados escores significativamente mais baixos, com padrões de respostas mais próximas dos comportamentos considerados como adequados segundo a escala CARS. Distinguiram-se dos outros dois grupos nas seguintes questões: 2 (Imitação), 3 (Resposta Emocional), 4 (Uso Corporal), 5 (Uso de objeto), 9 (paladar, olfato e tato), 12 (Comunicação não verbal), 13 (Nível de atividade) e 15 (Impressões gerais). Esse grupo também obteve escores mais baixos na questão 13 que se refere ao nível de atividade, embora o resultado estatístico tenha sido marginal, demonstrando uma tendência ao comportamento mais próximo das crianças e adolescentes com desenvolvimento típico. O perfil diferenciado apresentado pelo grupo com indício de DI demonstra relevância clínica e revela a escala CARS como um instrumento útil na diferenciação de casos de autismo e deficiência intelectual em situações de dúvida diagnóstica entre esses transtornos do desenvolvimento

dentre pacientes com DMD. Estudos futuros são necessários para avaliar a possibilidade dessa propriedade da escala CARS em amostras formadas por indivíduos não acometidos pela DMD.

Na comparação entre pacientes com DMD divididos conforme o local da mutação no gene distrofina, o grupo com mutação downstream ao exon 45 (o que indica mutação afetando as isoformas Dp140, Dp116 e Dp71) obteve escores significativamente mais altos na questão 14 da escala CARS, sugerindo maior dificuldade intelectual em relação aos pacientes com mutação upstream ao exon 45, embora não tenha sido encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à proporção de casos indicativos de DI conforme o teste de Raven. O resultado de maior dificuldade intelectual dentre indivíduos com mutação downstream ao exon 45 corrobora estudos prévios nos quais as mutações nas isoformas presentes predominantemente no cérebro (Dp140 e Dp71) foram relacionadas à deficiência intelectual (Chieffo, Brogna, Berardinelli, D'Angelo, Mallardi, D'Amico et al., 2015; Doorenweerd et al, 2014; D'Angelo & Bresolin, 2006).

A etiologia da deficiência intelectual na DMD é complexa e pode ser baseada nos efeitos cumulativos da inativação da distrofina e de outros produtos do gene expressos a partir dos promotores internos. No caso a perda da Dp71, pode haver prejuízo das funções neuronais e cognitivas, o que foi observado em pesquisa realizada com camundongos, na qual foram verificados distúrbios comportamentais seletivos, déficits inibitórios e prejuízos na aprendizagem espacial e na memória. Para os autores, a inativação da Dp71 em associação com outros produtos do gene pode levar ao aumento da gravidade da deficiência intelectual (Daoud, Candelario-Martínez, Billard, Avital, Khelfaoui, et al., 2009).

O grupo com mutação downstream ao exon 45 obteve escores mais altos na questão 7 relativa à resposta visual, embora o resultado estatístico tenha sido marginal. Esse achado indica uma tendência de maior ocorrência de sintomas visuais dentre pacientes com mutações distais no gene distrofina e sugere a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas a esse

respeito. Mutações downstream ao exon 30 (Dp 427, Dp260, Dp140), foram associadas a um resultado anormal do eletroretinograma além de um comprometimento na visão de cores em pesquisas que investigaram os mecanismos visuais em pacientes com DMD (Barboni M.T., Nagy B.V., de Araújo Moura A.L., Damico F.M., da Costa M.F., Kremers J., Ventura D.F., 2013; Costa M.F., Oliveira A.G., Feitosa-Santana C., Zatz M., Ventura D.F., 2007). Em um estudo que avaliou as características oculares e o perfil neuropsiquiátrico de 16 meninos com DMD, foram identificadas correlações entre genótipo e fenótipo, de modo que crianças que apresentaram mutações distais (downstream ao exon 30) e problemas comportamentais como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, problemas emocionais e TEA, apresentaram prejuízos com maior gravidade nos exames eletrofisiológicos do que os meninos com mutações mais proximais (upstream ao exon 30) do gene distrofina, sugerindo um possível efeito cumulativo pela perda progressiva das isoformas sobre o neurodesenvolvimento e desfechos mais graves na doença DMD. Os autores destacam que o eletroretinograma (ERG) pode ser um potencial biomarcador para a função da distrofina no sistema nervoso central (Ricotti, Jagle, Theodorou, Moore, Muntoni, Thompson, 2016).

Na comparação dos escores totais na escala CARS, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com mutação upstream e downstream ao exon 45. Estudos futuros com maior número de participantes e maior poder estatístico são necessários para elucidação acerca das conseqüências comportamentais e cognitivas das mutações em porções distais do gene distrofina. Quando há comprometimento das isoformas da distrofina de menor tamanho, os pacientes são mais gravemente afetados, com presença de TEA e atraso profundo na fala (Ricotti et al., 2016).

Em estudo recente, a escala clínica PARS (*Pervasive Developmental Disorders/Autism Spectrum Disorders Rating Scale*) de classificação dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento e Transtornos do Espectro Autista foi aplicada entre pais e cuidadores de pacientes com DMD, os quais foram divididos em dois grupos, um dos quais com mutação

upstream ao exon 30 com expressão na Dp427 e o outro com mutação entre os exons 31 e 62 com expressões afetadas na Dp427, Dp260, Dp140 e Dp116. Observou-se que dentre 56 pacientes avaliados, 11 (19,6%) preencheram critério para autismo e 6 (10, 7%) apresentaram TEA e deficiência intelectual. Para os autores, a comorbidade entre TEA e DI pode estar associada à perda cumulativa das isoformas da distrofina. Verificou-se maior intensidade de sintomas de autismo infantil somente quanto à subescala de comportamento estereotipado nos pacientes com mutação entre os exons 31 e 62 em relação aos pacientes com mutações upstream o exon 30 (Fujino et al., 2018).

Estudo realizado com ratos mdx deficientes em distrofina verificou que mutações que afetam a Dp427, comum em todos os pacientes DMD, parecem ser suficientes para alterações significativas e distúrbios específicos no comportamento social e na comunicação, mesmo não ocorrendo mutações que afetem outras isoformas cerebrais e que estão associadas à deficiência intelectual (Miranda, Nagapin, Bozon, Laroche, Aubin, Vaillend, 2015).

No presente estudo não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com risco e sem risco para TEA bem como entre os grupos com mutação upstream e downstream ao exon 45 quanto às habilidades motoras de membros superiores e inferiores verificadas pela escala de Brooke e o número de cadeirantes, respectivamente. Esse resultado remete a uma homogeneidade da amostra total quanto às habilidades motoras. Resultado observado em estudo propõe que o aumento nos problemas de comportamento observados em pacientes com DMD não se encontram associados ao avanço das dificuldades motoras com a necessidade do uso de cadeira de rodas e o nível intelectual (Hinton V.J., Nereo N.E., Fee R.J., Cyrulnik S.E., 2006).

Quanto ao estudo das funções executivas na DMD, são freqüentes os achados de prejuízos de memória operacional (Leaffer et al., 2016; Mento et al., 2011; Hinton et al., 2007; Hinton et al., 2004; Hinton et al., 2000; Bresolin et al., 1994) e fluência verbal (Mento et al., 2011; Wicksell et al., 2004). Por outro lado, Hinton et al. (2001) não encontraram

diferenças significantes entre pacientes com DMD e controles quanto à fluência verbal e abstração verbal, de modo a demonstrar a falta de consistência entre estudos quanto à descrição de déficits neuropsicológicos específicos associados à Distrofia Muscular de Duchenne.

Estudos acerca dos componentes de flexibilidade e planejamento das funções executivas nesses pacientes são escassos. Déficits na flexibilidade cognitiva foram verificados em modelo animal (ratos mdx) sem a distrofina de tamanho total (Dp427) (Remmelink et al., 2016), porém, não foram observados no trabalho de Chaussenot et al. (2015), o que ilustra a falta de consenso entre estudos. Em pesquisas com humanos, foram encontrados prejuízos na capacidade de planejamento em crianças e adolescentes com DMD por meio do teste Torre de Londres (análogo não computadorizado do Stockings of Cambridge) seja na comparação com controles sem alterações motoras (Wicksell et al., 2004) ou em relação a grupo controle formado por pacientes com artrite reumatóide juvenil (Mento et al., 2011).

No presente estudo, o subgrupo com DMD submetido à avaliação de funções executivas apresentou déficit na flexibilidade cognitiva, observado através de menor número de categorias completas no teste Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED). Também obteve maior número de erros ajustados (corrigidos conforme o número de tentativas administradas), de modo a reforçar a dificuldade nessa função. Também se observou dificuldade de planejamento dentre os pacientes com DMD através do menor número de problemas resolvidos com movimentos mínimos no Stockings of Cambridge (SOC). Nesta tarefa, o desempenho dos pacientes não sofreu interferência ou foi prejudicada por lentificação no movimento dos membros superiores em relação ao grupo controle, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de resposta.

No autismo, os prejuízos de funções executivas são associados ao comportamento característico do transtorno. Uma revisão da literatura que contemplou 26 publicações com enfoque na avaliação neuropsicológica no TEA apontou a inflexibilidade cognitiva como a

disfunção cognitiva mais freqüente nesses pacientes (Borges, Trentini, Bandeira & Dell'Aglio, 2008). Déficits de flexibilidade são relacionados à dificuldade de modificar o comportamento e se adaptar conforme às demandas do contexto, o que no autismo, manifesta-se por meio de comportamentos repetitivos e estereotipados (Hill, 2004), além de apego a rotinas, compreensão literal das situações e dificuldade de solucionar problemas cotidianos. O nível elevado de ansiedade também pode favorecer o desenvolvimento de déficits cognitivos, principalmente com relação à flexibilidade mental e à capacidade de adaptabilidade, ocasionando pensamento rígido, comportamentos de oposição e temperamento explosivo (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe et al., 2010).

Os pacientes que realizaram as tarefas de funções executivas também foram divididos conforme a posição da mutação (upstream e downstream ao exon 45), não tendo sido encontrada diferença significativa entre grupos quanto ao desempenho nos testes. Para estudos futuros, recomenda-se a inclusão de amostras com maior número de participantes para a verificação da possibilidade da associação entre a posição da mutação genética de pacientes com DMD e o desempenho em funções executivas.

A pesquisa em questão procurou realizar um estudo exploratório e preliminar através da análise dos resultados de amostras por conveniência, de modo a fornecer subsídios para que pesquisas subsequentes possam ser realizadas com maior compreensão e precisão. As principais limitações do estudo foram:

- (a) o tamanho reduzido das amostras avaliadas que limitou o poder de análise quantitativa. Quanto aos pacientes com DMD, esse fator reflete a dificuldade de locomoção dos mesmos;
- (b) a falta de informações sobre o exame genético de parte dos pacientes, o que limitou a análise sobre a posição das mutações genéticas;
- (c) a não inclusão de um instrumento para avaliação de sintomas de autismo diretamente com o paciente, de modo a complementar a avaliação com dados coletados com pais e cuidadores com o uso da escala CARS;

(d) a não inclusão de um teste de inteligência que contemple habilidades verbais, de modo a complementar a avaliação de inteligência não verbal, embora o teste de Raven utilizado no presente estudo tenha sido considerado uma avaliação cognitiva amplamente usada e bem normatizada (Ricotti V., Mandy W.P.L., Scoto M., Pane M., Deconinck N., Messina S., et al., 2015).

Em síntese, os achados deste estudo promoveram (a) a identificação da proporção de indivíduos com risco para Transtorno do Espectro Autista e/ou Deficiência Intelectual em uma amostra de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, (b) a comparação entre os diversos sintomas de autismo em condição intragrupo por meio de qualitativa, (c) a diferenciação de características comportamentais de subgrupos de pacientes com DMD (com risco para TEA; com indício de DI ou com risco para ambas as condições) avaliadas por meio de escala padronizada que avalia sintomas de autismo, (d) a verificação de prejuízos de funções executivas (flexibilidade e planejamento) dentre pacientes com DMD e (e) análises referentes aos sintomas de autismo, ao risco para DI e aos prejuízos nas funções de flexibilidade e planejamento em função da mutação genética dos pacientes com DMD.

6- CONCLUSÕES

O estudo proporcionou as seguintes conclusões que devem ser consideradas dentre as limitações apresentadas:

1. Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne apresentam características que se associam ao Transtorno do Espectro Autista;
2. A DMD corresponde à condição de risco para Transtorno do Espectro Autista e Deficiência Intelectual;
3. A Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS) mostrou-se como instrumento útil para a diferenciação entre casos de TEA e DI em pacientes com DMD;
4. Pacientes com DMD apresentam prejuízos nas funções executivas de flexibilidade e planejamento;
5. Não há evidências de associação entre prejuízos motores e sintomas de autismo ou deficiência intelectual na DMD;
6. Mutações downstream ao exon 45 do gene distrofina e alterações nas isoformas de menor tamanho, são mais frequentemente associadas ao autismo e à deficiência intelectual na DMD.

REFERÊNCIAS

- Aartsma-Rus, A., van Deuketom, J.C.T., Fokkema, I.F., van Ommem, B.B., den Dunnen, (2006). Entries en the leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database:. *Muscle and Nerve*, 34:135–144.
- Angelini, A. L., Alves, I. C. B., Custódio, E. M., Duarte, W. F. & Duarte, J. L. M. (1999). Manual. Matrizes progressivas coloridas de Raven: escala especial. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia.
- American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM V- APA. (2013). *American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM V*. Washington: VA: American Psychiatric Publishing.
- American Physiological Association. (2018). Fonte: American Physiological Association : <http://www.apa.org/topics/autism/index.aspx>
- Araújo, A.C., Neto, F.L. . (29 de janeiro de 2014). A Nova Classificação Americana para os Transtornos Mentais - o DSM - 5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva - Vol XVI* , pp. 67 - 82.
- Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A and McAdam L. (2015). Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy *Journal of Child Neurology*. *Journal of Child Neurology*, Vol. 30 paginas 1472-1482.
- Barboni M.T., Nagy B.V., de Araújo Moura A.L., Damico F.M., da Costa M.F., Kremers J., Ventura D.F. (7 de May de 2013). ON and OFF electroretinography and contrast sensitivity in Duchenne muscular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, pp. 3195 - 3204.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1):37-46.

- Baumgarthner, M., Ruiz, D.A. (2008). Distrofia Muscular de Duchenne (Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica LXV (586)*, pp. 315 - 318.
- Bishop SL, Thurm A, Farmer C, et al. (2016). Autism Spectrum Disorder, Intellectual Disability and Delayed Walking. *Pediatrics*, 137.
- Borges JL, Trentini CM, Bandeira DR, Dell`Aglia DD. (2008). Avaliação neuropsicológica dos transtornos psicológicos na infância . *Psico-USF*, 13(1), 125-133.
- Bosl, W.J.,Tager-Flusberg, H., Nelson, C.A. (01 de May de 2018). *EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach* . Fonte: Nature: <http://www.nature.com/scientificreports>
- Brentani H., Paula C.S., Bordini D., Rolim D., Sato F., Portolese J., Pacífico M.C., McCracken J.T. (2013). Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment . *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 62 - 72.
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, Perani D, Grassi F, Turconi A, Mazzucchelli F, Gallotti D, et al. (1994). Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 359-369.
- Brooke, M.H., Griggs, R.C., Mendell, J.R., Fenichel, G.M., Shumate, J.B. et al. (1981). Clinical trial in Duchenne dystrophy.1. The design of the protocol. *Muscle Nerve*, 4, 186-97.
- Brunoni, D. (novembro de 2014). “*Diagnóstico etiológico dos transtornos do espectro do autismo: quando e quais exames pedir?*”. Fonte: Blucher Medical Proceedings: <http://www.proceedings.blucher.com.br/evento/2cisepe>
- Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D., Case, L.E.,Clemens , P.R., Cripe, L., et al. (30 de november de 2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neuro - Vol 9*, pp. 77 - 93.

- Camacho-Salas A, Nunez Enamorado N, Zamora B, Hernandez-Lain A, Simon-De Las Heras R. (2014). Transtornos del neurodesarrollo como forma de presentación de la distrofia muscular de Duchenne. *Revista Neurologia*, 58(4) 187-188.
- Campos, F. (2004). Teste das Matrizes Progressivas: Escala geral séries A, B, C, D e E. Manual. Rio de Janeiro: CEPa.
- Cambridge Cognition (2005). CANTABeclipse Test Administration Guide / Manual version 2.0.0. Cambridge: Cambridge Cognition Limited.
- Caromano, F. ((<https://site.usp.br/distrofia/trajetoria-genoma-duchenne>)1999). Características do Portador de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). *Arq. Ciencia Saúde Unipar* 3(3), pp. 211-218.
- Carreta, D., Santarelli, M., Vanni, D., Carrai, R., Sbricolli, A., Pinto, F., Minciacchi, D. (9 de January de 2001). The organization of spinal projecting brainstem neurons in an animal model of muscular dystrophy - A retrograde tracing study on mdx mutant mice. *ELSEVIER - Brain Research* 895 , pp. 213 - 222.
- Centers for Disease Control and Prevention. (26 de April de 2018). Fonte: Centers for Disease Control and Prevention - Autism Spectrum Disorder (ASD): <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco. (Novembro de 2018). Fonte: Distrofias Musculares tipo Duchenne (DMD) e tipo Becker (DMB): <http://genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/distrofias-musculares-tipo-duchenne-dmd-e-tipo-becker-dmb>
- Chaussonot R, Edeline JM, Le Bec B, Massiou N, Laroche S, Vaillend C. (2015). Cognitive dysfunction in the dystrophin-deficient mouse model of Duchenne muscular dystrophy: A reappraisal from sensory to executive process. *Neurobiol Learn Mem.*, 111-122.

- Chieffo, D., Brogna, C., Berardinelli, A., D'Angelo, G., Mallardi, M., D'Amico, A. et al. (14 de August de 2015). EarlyNeurodevelopmental FindingsPredict SchoolAgeCognitiveAbilitiesinDuchenne MuscularDystrophy:ALongitudinalStudy. *PLoS ONE* 10 (8), pp. 1 - 7.
- Chinelli, A. P. (09 de novembro de 2015). Fonte: USP: <https://site.usp.br/distrofia/trajetoria-genoma-duchenne>
- Colombo, P., Nobile, M., Tesei, A., Civati, F., Gandossini, S., Mani, E., et al. . (20 de February de 2017). Assessing mental health in boys with Duchennemuscular dystrophy: Emotional, behavioural andneurodevelopmental profile in an Italian clinicalsample. *European Journal of Paediatric Neurology*, pp. 639 - 647.
- Connolly A.M., Florence J.M., Cradock M.M., Malkus E.C., Schierbecker J.R., Siener S.A. (July de 2013). Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscular Disorders* vol 23, pp. 529 - 539.
- Costa M.F., Oliveira A.G., Feitosa-Santana C., Zatz M., Ventura D.F. (June de 2007). Red-green color vision impairment in Duchenne muscular dystrophy. *The American Journal of Human Genetics* vol 80, pp. 1064 - 1075.
- Courschesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A.,Tigue, Z.D., et al. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57.
- Cyrulnik, S.E. & Hinton, V.J. (2008). Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? . *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32 (3): 486–496 .
- D'Angelo, M.G. & Bresolin, N. (2006). Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve*, 34: 16-33.

- Daoud F, Candelario-Martínez A, Billard J-M, Avital A, Khelfaoui M, et al. (2009). Role of Mental Retardation-Associated Dystrophin-Gene Product Dp71 in Excitatory Synapse Organization, Synaptic Plasticity and Behavioral Functions. *PloS ONE* 4 (8).
- Darke J., Bushby K., Couter A.L., McConachie H. (2006). Survey of behaviour problems in children with neuromuscular diseases. *European Journal of Paediatric Neurology*, pp. 129 - 134.
- Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, Spitali P, Ginjaar IB, Wokke BH et al. (2014). Reduced Cerebral Gray Matter and Altered White Matter in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *American Neurological Association*, 403-411.
- Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, et al. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5(3): 160-179.
- Emerson, R.W., Adams, C., Nishino, T., Hazlett, H.C., Wolff, J.J., Zwaigenbaum, L., et al. (07 de June de 2017). Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Sci Transl Med* . doi:10.1126/scitranslmed.aag2882, pp. 1 - 19.
- Emery, A.E. (2001). *The muscular dystrophies*. New York: New York: Oxford University Press.
- Erturk O., Bilguvar K., Korkmaz B. et. al. (2010). A patient with Duchenne Muscular Dystrophy and Autism demonstrates a hemizygous deletion affecting dystrophin. *American Journal of Medical Genetics*, 152A: 1039-1042.
- Fletcher-Watson S, McConnell F, Manola E, McConachie H; Hill E.L.; Happé F., (2014; 2005). Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD) (Review); Executive dysfunction in autism; Autism spectrum. *The Cochrane Collaboration; TRENDS in Cognitive Sciences; Current Biology*.

- Fombonne E, (2009). Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *International Pediatric Research Foundation, Inc. Vol.65*, 591 - 598.
- Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. (2001). Prevalence of pervasive developmental disorders in British nationwide survey of child mental health. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(7): 827-829.
- Freitas, M., Santos, A., Oliveira, J., & Maia, D. (fevereiro de 2013). Perfil epidemiológico e funcional de pacientes com distrofia muscular de Duchenne atendidos em clínicas de fisioterapia na cidade de Aracaju. *Interfaces Científicas -Saúde e Ambiente • Aracaju • V.1 • N.2*, pp. 21-32.
- Frith, & Happé. (2005). Autism spectrum disorder. *Current Biology*, Vol 15 No 19.
- Fujino, H., Saito, T., Matsumura, T., Shibata, S., Iwata, Y., Fujimura, H., Imura, O. (28 de March de 2018). *Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies*. Fonte: Neurological Sciences: <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3341-2>
- Gadia, C.A., Tuchman, R., Rotta, N.T. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Jornal de Pediatria*, pp. 83 - 94.
- Golfeto J, Veiga M, Souza L, Barbeira C. (2002). Propriedades psicométricas do Inventário da Depressão Infantil (CDI) aplicado em uma amostra de escolares de Ribeirão de Preto. *Revista Psiquiatria Clínica* , 29(2): 66-70.
- Haenggi, T. & Fritschy, J.M. (2006). Role of dystrophin and utrophin for assembly and. *Cell. Mol. Life*, 63: 1614-1631.
- Happé, F., & Frith, U. (1996). The Neuropsychology of Autism. *Brain*, 1377-1400.
- Hendriksen, J.G.M., Vles, J.S.H. (19 de March de 2008). Neuropsychiatric Disorders in Males With Duchenne Muscular Dystrophy: Frequency Rate of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism Spectrum Disorder, and Obsessive–Compulsive Disorder. *Journal of Child Neurology*, pp. 1 - 5.

- Hendriksen, R.G.F., Schipper, S., Hoogland, G., Schijns, O.E.M.G., Jings, J.T.A., Aalbers, M.W., Vles, J.S.H. . (08 de July de 2016). Dystrophin and Distribution and Expression in Human and Experimental Temporal Lobe Epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience- vol 10 - 174*.
- Hill. (January 2004). Executive dysfunction in autism. *TRENDS in Cognitive Sciences*, Vol.8 No.1.
- Hinton V.J., Nereo N.E., Fee R.J., Cyrulnik S.E. (October de 2006). Social Behavior Problems in Boys with Duchenne. *Developmental and Behavioral Pediatrics - Vol. 27 - No. 5*, pp. 1 - 7.
- Hinton V.J., Fee R.J. De Vivo D.C.,Goldstein E. (2007). Poor facial affect recognition among boys with duchenne muscular dystrophy. *J. Autism Dev. Disord*, 37, 1925-1933.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Fee RJ, Goldstein E, Stern Y. (2000). Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy. *Learning Disabilities of the Research & Practce*, 146-154.
- Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. (2001). Selective in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 45-54.
- Howard, M.A., Cowell, P.F., Boucher, J., Broks, P., Mayes, A., Farrant, A., Roberts, N. (11 de September de 2000). Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *NeuroReport*, pp. 2931 - 2935.
- Imbornoni, L., Price, E.T., Andrews, J., Meaney, F.J., Ciafaloni, E. and Cuniff, C. (14 de july de 2014). Diagnostic and Clinical Characteristics of Early-Manifesting Females with Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. *American Journal of medical genetics*, pp. 2769 - 2774.

- Klin A. (2006). Autism and Asperger syndrome: an overview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 3 - 11.
- Knuesel, I., Mastrocola, M., Zuellig, R.A., Bornhauser, B., Scahub, M.C., Fristchy, J-M. (September de 1999). SHORT COMMUNICATION Altered synaptic clustering of GABAA receptors in mice lacking dystrophin (mdx mice). *European Journal of Neuroscience*, Vol. 11, pp. 4457 - 4462.
- Komoto, J., Usui, S., Otsuki, S.,Terao, A. (1984). Infantile Autism and Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Autism and Developmental Disorders* - Vol 12 - n° 2, pp. 191 - 192.
- Korkmaz, B. (2011). Theory of Mind and Neurodevelopmental Disords of Children. *Pediatric Research*, 101 - 108.
- Lawson RA, Papadakis AA, Higginson CI, Barnett JE, Willis MC, Strang JF, Wallace GL, Kenworthy L. (2015). Everyday Executive Function Impairments Predict Comorbid Psychopathology in Autism Spectrum and Attention Deficit Hyperactivity Disorders. *Neuropsychology*, Vol. 29, No. 3, 445– 453.
- Leaffer EB, Fee RJ, Hinton VJ. (2016). Digit Span Performance in Children with Dystrophinopathy: A Verbal Span or Working Contribution? *J Int Neuropsychol*, 777-784.
- Leisman G., Braun-Benjamin O., Melillo R. . (2014). Cognitive-motor inteactions of the basal ganglia in development. *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol 8.
- Lidov, H.G.W., Byers, T.J., Watkins, S.C., Kunkel, L.M. (1990). Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons. *Nature*- vol 348, 725 - 727.
- Menezes A, Dias NM, Seabra AG. (2011). Disfunção Executiva no Transtorno Obsseivo-Compulsivo e na Síndrome de Tourette. *Neuropsicol*, vol 5.

- Mento G., Tarantino V., Bisiacchi P.S. (2011). The Neuropsychological Profile of Infantile Duchenne Muscular Dystrophy. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(8), 1359-1377.
- Miranda, R., Nagapin, F., Bozon, B., Laroche, S., Aubin, T., Vaillend, C. (2015). Altered social behavior and ultrasonic communication in the dystrophin-deficient mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy . *Molecular Autism*, pp. 6 - 60.
- Mrazova L, Vondracek P, Danhofer P, Pejcochova J, Jurikova Z, Honzik T, Zamecnik J and Oslejskova H; . (2016). Triple Trouble: A case report of an unusual combination of duchenne muscular dystrophy, epilepsy and autism. *Autim Open Access*, volume 6.
- Movimento Duchenne. (Novembro de 2018). Fonte: A causa da DMD: www.movimentoduchenne.com.br
- Muntoni, F., Torelli, S., Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology*, 2:731-740.
- Nardes F, Araújo A, Ribeiro MG,. (2012). Mental Retardation in Duchenne muscular Dystrophy. *Jornal de Pediatria*, vol 88 n°1.
- Nelson CE, Hakin CH, Oustereout DG, Thakore PI, Moreb EA, Rivera RMC et al. (2015). In vivo genome editing improves muscle function in mouse model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Science*, 10.1126/science.aad5143.
- Otto, P., Netto, R., & Otto, P. (2013). Genética Médica. In: P. Otto, R. Netto, & P. Otto. São Paulo: Roca.
- Pagnamenta A.T., Richard H., Mohammed Y. (2011). A family with autism and rare copy number variants disrupting the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene DMD and TRPM3. *J.Neurodevelop Disord*, 3, 124-131.
- Paula, C.S., Ribeiro, S.H., Fombone, E., Mercadante, M.T. (21 de February de 2011). Brief Report: Prevalence of Pervasive Developmental Disorder in Brazil: A Pilot Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders* - vol 41, pp. 1738 - 1742.

- Pedersen, A.L., Pettygrove, S., Lu, Z., Andrews, J., Meaney, F.J., Kurzius-Spencer, M. et al. (August de 2017). DSM Criteria that Best Differentiate Intellectual Disability from Autism Spectrum Disorder. *Child Psychiatry & Human Development* - vol 48, pp. 537 - 545.
- Pereira, A.M. (2007). Autismo Infantil: Tradução e Validação da CARS (Childhood Autism Rating Scale) par uso no Brasil. *Tese*, pp. 1 - 114.
- Pereira, C. C. (2004). *Distrofia Muscular de Duchenne: imunoexpressão da distroglicana na musculatura esquelética e associação com performance cognitiva*. São Paulo.
- Poysky. (2007). Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 17, 986-994.
- Pugliese CE, Anthony L, Strang JF, Dudley K, Wallace GL, Kenwoth L. (2015). Increasing Adaptative Behavior Skill Deficits from Childhood to Adolescence in Autism Spectrum Disorder: Role of Executive Function. *J Autism Dev Disord*, 1579-1587.
- Rae, M.G., and O'Malley, D. (29 de June de 2016). Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules. *J Neurophysiol* 116, pp. 1304 - 1315.
- Rao VK, Kuntz NL. (2015). Delay in Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatric Neurology Briefs*, Volume 9 n° 1.
- Rapaport, D., Passos-Bueno, M.R., Takata, R.I., Campiotto, S., Eggers, S., Vainzof, M., et al. (29 de April de 1992). A Deletion including the brain promoter of the duchenne muscular dystrophy gene is not associated with mental retardation . *Neuromuscular Disorders* - Vol 2, pp. 117 - 120.
- Rommelink E, Aartsman A, Smit AB, Verhage M, Loos M & van Putten M. (2016). Cognitive flexibility deficits in a mouse model for the absence of full-length dystrophin. *Genes, Brain and Behavior*, 15: 558-567.

- Ribeiro I.P., Freitas M., Oliva-Teles N. (2013). As Perturbações do Espectro do Autismo – Avanços da Biologia Molecular - Artigo de Revisão. *NASCER E CRESCER revista de pediatria do centro hospitalar do porto - Vol XXII - N1*, pp. 19 - 24.
- Ricotti V., Mandy W.P.L., Scoto M., Pane M., Deconinck N., Messina S., et al. (14 de September de 2015). Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology*, pp. 77 - 84.
- Ricotti, V., Jagle, H., Theodorou, M., Moore, A.T., Muntoni, F., Thompson, D.A. (2016). Ocular and neurodevelopmental features of Duchenne muscular dystrophy: a signature of dystrophin function in the central nervous system. *European Journal of Human Genetics* , pp. 562 - 568.
- Sarlo LG, Silva AFA, Costa EM. (2009). Diagnóstico molecular da distrofia muscular duchenne . *Revista Científica da FMC*, vol 4 n°1.
- Snow, W. M., Anderson, J.E., Jakobson, L.S. (2013). Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (37) 743-752.
- Spencer-Smith M., Anderson V. (2009). Healthy and abnormal development of the prefrontal cortex. *Dev. Neurorehabil.*, (12), 279,297.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests*. (3rd ed.). New York : Oxford.
- Theadom, A. R. (16 de december de 2014). Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review . *Neuroepidemiology*, pp. 259-268.
- Vainzof, M. & Zatz, M. (2003). Protein defects in neuromuscular diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36: 543-555.
- Wechsler, D. (1991). WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: Manual / David Wechsler, 3ª ed.; Adaptação e Padronização de uma Amostra Brasileira, 1ª

- ed.; Vera Lúcia Marques de Figueiredo. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.
- Werneck, L.C., Bonilla, E. (1990). Distrofina na diferenciação das distrofias de Duchenne e Becker. *Arq Neuro-Psiquiátrico*, 454-464.
- Werneck, L.C., Lemos, S.M.L., Magdalena, N. (1988). Distrofia Muscular de Ducehenne em menina com translocação cromossômica. *Arq. Neuro-Psiquiátrico* 46(4), pp. 401 -405.
- Wicksell R K, Melin M, Eeg-Olofsson O. (2004). Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Meicine and Child Neurology*, 46(3): 154-9 .
- Worden D.K., Vignos P.J.Jr. (June de 1962). Intellectual function in childhood progressive muscular dystrophy. *Pediatrics* vol29, pp. 68 - 77.
- Wu J.Y., Kuban K.C., Alfred E., Shapiro F., Darras B.T. (2005). Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J. Child Neurol.*, 20, 790-795.
- Zachi E.C.,Taub A., Ventura D.F. (janeiro - abril de 2012). Perfil comportamental e competência social de crianças e adolescentes com distrofia muscular de Duchenne. *Estudos de Psicologia Vol 17, n 1*, pp. 179 - 186.
- Zafeiriou, D.I., Ververi, A., Vargiami, E. (6 de September de 2006). Childhood autism and associated comorbidities - Review. *Brain & Development*, pp. 257 - 272.
- Zatz, M. (2002). A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1): 85-99.
- Zilbovicius, M., Meresse, I., Boddaert, N. (2006). Autism: Neuroimaging. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21 - 28.
- Zwaigenbaum, L., Tarnopolsky, M. (April de 2003). Two Children with Muscular Dystrophies Ascertained Due to Referra for Diagnosis of Autism. *Journal of Autism anda Developmental Disords - Vol 33 - n° 2* , pp. 193 - 194.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne"

Pesquisadora: Luciana Madanelo

Orientadora do projeto de pesquisa: Dra. Elaine Zachi

Seu(sua) filho(a) está convidado(a) a participar como integrante do grupo controle (sem a doença) de um estudo com pacientes com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). O presente estudo tem como objetivo avaliar características de autismo em pacientes com DMD e verificar a possibilidade de associação entre tais características e a posição da mutação no gene distrofina.

Serão utilizados testes neuropsicológicos computadorizados para avaliação de planejamento e flexibilidade, testes para avaliação de inteligência, escalas de comportamento e avaliação da motricidade e inventário de depressão. Estes compõem uma bateria de avaliação que demanda, aproximadamente, 60 (sessenta) minutos para a aplicação.

Os testes não são invasivos, mas podem oferecer risco mínimo ou desconforto relativos a fadiga e/ou sensibilidade nos olhos devido ao uso do computador, o que será minimizado ou sanado com intervalos para descanso entre os testes, se necessário. Caso os efeitos não sejam tolerados, a testagem será interrompida e a participação do voluntário será anulada, sem que haja penalidade ou prejuízo ao mesmo e ao seu responsável.

Após a conclusão da pesquisa, os dados coletados serão armazenados em meio impresso e eletrônico no Instituto de Psicologia da USP, Bloco D, sala 202.

Para participação neste estudo:

- Você e seu(sua) filho(a) ficam livres para esclarecerem quaisquer dúvidas antes e durante o curso do estudo;
- Você e seu(sua) filho(a) terão a liberdade de se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento antes do término da mesmo, sem qualquer penalização ou prejuízo. A participação é voluntária;
- Os resultados serão sigilosos e o nome de seu(sua) filho(a) não será divulgado. Apenas os resultados dos exames serão divulgados em publicações científicas;

ANEXO 1- Termo de Consentimento Controle (página 2 de 2)

- Você e seu(sua) filho(a) receberão um relatório com os resultados obtidos e poderão agendar entrevista devolutiva com a pesquisadora para o esclarecimento dos mesmos, se desejarem;
- Salientamos que este estudo não oferece qualquer medida de intervenção. Caso seja detectada alguma alteração grave nos exames, será realizada orientação quanto ao tipo de acompanhamento profissional recomendado.

“Após ter lido as informações anteriores (ou alguém ter lido para mim), estou ciente de que o estudo será útil para fins científicos e autorizo a utilização dos resultados para a análise dos dados e divulgação dos resultados em publicações científicas”.

Pesquisador responsável: Dr^a Elaine Cristina Zachi

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721, Bloco A, sala D9, Cidade Universitária
São Paulo / SP – Telefone: (11) 3091-1914

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721, Bloco G, sala 27, Cidade Universitária São Paulo
/ SP - Telefone: (11) 3091-4182.

Este documento possui duas vias, sendo uma retida pelo participante da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

Assinatura do Responsável pelo Participante

Assinatura do Pesquisador

Nome da criança ou do adolescente: _____

Documento de identidade da criança ou do adolescente: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço (rua e nº): _____

Complemento: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefones: _____

Nome do responsável: _____

Documento de identidade: _____ Parentesco: _____

e-mail: _____

São Paulo, ____ de ____ de ____

ANEXO 2- Termo de Consentimento Paciente (página 1 de 2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne"

Pesquisadora: Luciana Madanelo

Orientadora do projeto de pesquisa: Dra. Elaine Zachi

Seu(sua) filho(a) está convidado(a) a participar de um estudo com pacientes com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). O presente estudo tem como objetivo avaliar características de autismo em pacientes com DMD e verificar a possibilidade de associação entre tais características e a posição da mutação no gene distrofina.

Serão utilizados testes neuropsicológicos computadorizados para avaliação de planejamento e flexibilidade, testes para avaliação de inteligência, escalas de comportamento e avaliação da motricidade e inventário de depressão. Estes compõem uma bateria de avaliação que demanda, aproximadamente, 60 (sessenta) minutos para a aplicação.

Os testes não são invasivos, mas podem oferecer risco mínimo ou desconforto relativos a fadiga e/ou sensibilidade nos olhos devido ao uso do computador, o que será minimizado ou sanado com intervalos para descanso entre os testes, se necessário. Caso os efeitos não sejam tolerados, a testagem será interrompida e a participação do voluntário será anulada, sem que haja penalidade ou prejuízo ao mesmo e ao seu responsável.

Após a conclusão da pesquisa, os dados coletados serão armazenados em meio impresso e eletrônico no Instituto de Psicologia da USP, Bloco D, sala 202.

Para participação neste estudo:

- Você e seu(sua) filho(a) ficam livres para esclarecerem quaisquer dúvidas antes e durante o curso do estudo;
- Você e seu(sua) filho(a) terão a liberdade de se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento antes do término da mesmo, sem qualquer penalização ou prejuízo. A participação é voluntária;
- Os resultados serão sigilosos e o nome de seu(sua) filho(a) não será divulgado. Apenas os resultados dos exames serão divulgados em publicações científicas;
- Você e seu(sua) filho(a) receberão um relatório com os resultados obtidos e poderão agendar entrevista devolutiva com a pesquisadora para o esclarecimento dos mesmos, se desejarem;

ANEXO 2- Termo de Consentimento Paciente (página 2 de 2)

- Salientamos que este estudo não oferece qualquer medida de intervenção. Caso seja detectada alguma alteração grave nos exames, será realizada orientação quanto ao tipo de acompanhamento profissional recomendado.

“Após ter lido as informações anteriores (ou alguém ter lido para mim), estou ciente de que o estudo será útil para fins científicos e autorizo a utilização dos resultados para a análise dos dados e divulgação dos resultados em publicações científicas”.

Pesquisador responsável: Dr^a Elaine Cristina Zachi

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721, Bloco A, sala D9, Cidade Universitária
São Paulo / SP – Telefone: (11) 3091-1914

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721, Bloco G, sala 27, Cidade Universitária São Paulo / SP - Telefone: (11) 3091-4182.

Este documento possui duas vias, sendo uma retida pelo participante da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

Assinatura do Responsável pelo Participante

Assinatura do Pesquisador

Nome da criança ou do adolescente: _____

Documento de identidade da criança ou do adolescente: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço (rua e nº): _____

Complemento: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefones: _____

Nome do responsável: _____

Documento de identidade: _____ Parentesco: _____

e-mail: _____

São Paulo, ____ de ____ de ____

ANEXO 3- Termo de Assentimento Controle (página 1 de 2)

TERMO DE ASSENTIMENTO

"Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne"

Pesquisadora: Luciana Madanelo

Orientadora do projeto de pesquisa: Dra. Elaine Zachi

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, que é uma doença que enfraquece os músculos. Seus pais permitiram que você participe. Você será integrante do grupo controle, que é formado pelos participantes que não têm a distrofia muscular.

Queremos saber se alguns pacientes com a distrofia muscular agem de modo parecido com pacientes autistas, que são aqueles pacientes que têm muita dificuldade de se relacionar e se comunicar com outros e podem apresentar alguns comportamentos estranhos como, por exemplo, movimentos repetitivos com as mãos e com o corpo. Os resultados do estudo ajudarão os médicos e os outros profissionais da saúde a entender melhor os pacientes com distrofia e, com isso, a melhorar os tratamentos oferecidos.

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 06 a 17 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir. Se concordar, você vai passar por uma sessão de avaliação com duração de 60 (sessenta) minutos em que vamos aplicar testes para avaliar as suas capacidades de raciocínio, atenção, planejar movimentos, resolver problemas e rapidez de movimentos. Alguns testes são perguntas que a pesquisadora vai fazer para você, enquanto outros serão feitos no computador e parecem vídeo-game. Você também vai responder a um questionário sobre depressão, para sabermos se você sente tristeza profunda freqüentemente. A sua mãe, o seu pai ou responsável vai responder a questionários sobre

ANEXO 3- Termo de Assentimento Controle (página 2 de 2)

seu comportamento, para saber, por exemplo, se você é envergonhado(a) ou se fica nervoso(a) com facilidade.

O uso do material comentando acima é considerado seguro, mas é possível que você fique cansado ou com os olhos irritados devido ao uso do computador. Se isso acontecer, vamos fazer intervalos para descanso entre os testes e se você não melhorar, vamos parar com a avaliação. .

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Quando terminarmos a pesquisa, os resultados vão ser publicados para outras pessoas saberem o que encontramos, mas sem identificar as crianças e os adolescentes que participaram. Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar a mim, pesquisadora Luciana Madanelo.

Eu _____ aceito participar da pesquisa "Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne". Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir não vai ter problema. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador

ANEXO 4- Termo de Assentimento Paciente (página 1 de 2)

TERMO DE ASSENTIMENTO

"Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne"

Pesquisadora: Luciana Madanelo

Orientadora do projeto de pesquisa: Dra. Elaine Zachi

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, que é uma doença que enfraquece os músculos. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber se alguns pacientes com a distrofia muscular agem de modo parecido com pacientes autistas, que são aqueles pacientes que têm muita dificuldade de se relacionar e se comunicar com outros e podem apresentar alguns comportamentos estranhos como, por exemplo, movimentos repetitivos com as mãos e com o corpo. Os resultados do estudo ajudarão os médicos e os outros profissionais da saúde a entender melhor os pacientes com distrofia e, com isso, a melhorar os tratamentos oferecidos.

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 06 a 17 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir. Se concordar, você vai passar por uma sessão de avaliação com duração de 60 (sessenta) minutos em que vamos aplicar testes para avaliar as suas capacidades de raciocínio, atenção, planejar movimentos, resolver problemas e rapidez de movimentos. Alguns testes são perguntas que a pesquisadora vai fazer para você, enquanto outros serão feitos no computador e parecem vídeo-game. Você também vai responder a um questionário sobre depressão, para sabermos se você sente tristeza profunda freqüentemente. A sua mãe, o seu pai ou responsável vai responder a questionários sobre seu comportamento, para saber, por exemplo, se você é envergonhado(a) ou se fica nervoso(a) com facilidade.

ANEXO 4- Termo de Assentimento Paciente (página 2 de 2)

O uso do material comentando acima é considerado seguro, mas é possível que você fique cansado ou com os olhos irritados devido ao uso do computador. Se isso acontecer, vamos fazer intervalos para descanso entre os testes e se você não melhorar, vamos parar com a avaliação. .

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Quando terminarmos a pesquisa, os resultados vão ser publicados para outras pessoas saberem o que encontramos, mas sem identificar as crianças e os adolescentes que participaram. Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar a mim, pesquisadora Luciana Madanelo.

Eu _____ aceito participar da pesquisa "Avaliação de características do espectro autista em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne". Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir não vai ter problema. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador