UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ELAINE CRISTINA ZACHI

Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

São Paulo
2009

ELAINE CRISTINA ZACHI

Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de concentração:
Neurociências e Comportamento
Orientadora: Prof[a] Dora Fix Ventura

São Paulo

2009

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

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

Zachi, Elaine Cristina.
Avaliação neuropsicológica de pacientes com distrofia muscular de Duchenne / Elaine Cristina Zachi; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2009.
113 p.
Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Distrofias musculares 2. Neuropsicologia 3. Testes neuropsicológicos 4. Cognição 5. Medidas de inteligência I. Título.

RC935.M7

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaine Cristina Zachi
Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de concentração: Neurociências e Comportamento
Orientadora: Profa. Dra. Dora Fix Ventura

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Aos pacientes da ABDIM, pelo exemplo de superação e de valorização da vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Dora Fix Ventura, pelo exemplo de liderança e de dedicação à ciência e que nos anos de convicência, muito tem me ensinado, contribuindo para o meu crescimento científico, cultural e pessoal.

À neuropsicóloga Anita Taub, pela atenção e apoio durante o processo do trabalho e que muito me influenciou na escolha da Neuropsicologia como área de atuação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

À Munira Tanezi Guilhon e Sá pela gentil disponibilização de sala para testagem de pacientes na ABDIM e pela criação e manutenção das condições para a realização do estudo.

À Maria Helena Gomide pelo grande colaboração no recrutamento de pacientes na ABDIM.

À Luana de Medeiros Botelho pelas proveitosas discussões de casos na ABDIM.

À Rosana Palermo Schweter pelo forte apoio no contato com os pais e os pacientes da ABDIM durante a fase inicial do trabalho.

Ao Dr. Nestor Norio Oiwa, pela grande colaboração na análise de dados.

Ao Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa, pelos esclarecimentos sobre genética.

À Profa. Dra. Mayana Zatz, pelo exemplo de dedicação à ciência e aconselhamento em momento decisivo da conclusão do trabalho.

Aos Profs. Drs. Luiz Eduardo Ribeiro do Valle e Paulo Sérgio Boggio pelas sugestões e demais contribuições no exame de qualificação.

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

À Maria Clara Moura, pela indicação de participantes.

À bióloga Daniela Bonci, pela forte colaboração em momento crítico da análise dos resultados.

À Daniela Tsubota Roque, pelo apoio no recrutameno de participantes.

Aos pacientes com DMD e demais participantes, assim como os responsáveis pelos mesmos, que tornaram possível a realização deste trabalho.

“Há mais coisas entre o céu e a terra, do que supõe a vossa vã filosofia”

William Shakespeare

RESUMO

ZACHI, E.C. (2009). **Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.** 2009. 113f. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é provocada por mutações no gene distrofina. Este gene codifica a proteína distrofina, que exerce papel importante na manutenção da estabilidade da membrana da fibra muscular. Os objetivos do estudo consistiram em examinar o desempenho neuropsicológico de pacientes com DMD e verificar a influência de deleções *downstream* ao exon 45 sobre o mesmo. Foram avaliados os perfis de inteligência de 63 pacientes com DMD por meio das Escalas Wechsler de Inteligência ou o Teste de Raven. A faixa etária do grupo variou de 6 a 26 anos de idade e a escolaridade, 1 a 16 anos de estudo formal. Os pacientes com escores de inteligência normais (n=34) foram comparados com controles quanto às funções neuropsicológicas. O grupo controle foi composto por 34 jovens do sexo masculino pareados por idade. Os testes incluíram medidas de memória verbal (Teste de Aprendizado Verbal de Rey), habilidade viso-espacial (Teste de Organização Visual de Hooer), funções executivas (fluência verbal e Teste de Wisconsin de Classificação de Cartas). A avaliação também incluiu testes da bateria *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)* para o exame de*:* tempo de reação simples *(Simple Reaction Time);* tempo de reação com dupla escolha *(Choice Reaction Time),* atenção visual sustentada *(Rapid Visual Processing)*, amplitude atencional/memória operacional (*Spatial Span*, ordem direta e inversa), memória visual de curto e longo prazo *(Pattern Recognition Memory)*, reconhecimento de estímulos complexos apresentados simultaneamente ou após intervalo *(Delayed Matching to Sample)*, memória espacial *(Spatial Recognition Memory)* e tomada de decisão *(Information Sampling Task)*. O Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi administrado para exame de sintomas de depressão e o Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) foi utilizado como medida de alterações de comportamento. Utilizou-se a análise de variância (*one-way* ANOVA) na comparação entre grupos. As covariáveis foram controladas por meios estatísticos. Os pacientes com DMD obtiveram medias de QIs com 1 desvio padrão abaixo da media da população. Após controle para covariáveis, os pacientes com DMD mostraram desempenhos significantemente inferiores nos testes de Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Dígitos e no Teste de Wisconsin (número de erros totais, erros perseverativos, respostas de nível conceitual e categorias completas). Também mostraram tempos de reação mais longos *(Simple Reaction Time)*, menor amplitude atencional tanto na ordem direta, quanto inversa *(Spatial Span)* e menor número de acertos no teste de tomada de decisão (*Information Sampling Task*) ($p<0,05$). A proporção de pacientes com deleções no gene distrofina foi de 54% (34/63). Não foi encontrada associação entre os resultados de inteligência e dados genéticos. Comparados com controles, os 14 pacientes com deleção *downstream* ao exon 45 e QI≥80 mostraram dificuldades mais específicas. O tempo de reação foi discutido conforme a complexidade da tarefa. Os participantes do grupo controle apresentaram escores mais altos no BDI e CBCL, indicando maior ocorrência de sintomas. Possíveis fatores relacionados foram discutidos. Há evidências de que as deleções *downstream* ao exon 45 (relacionadas à isoforma cerebral da distrofina Dp140) estão envolvidas com a menor eficiência de tomada de decisão dentre os pacientes com DMD. Os achados também sugerem a associação entre a DMD e disfunções frontais.

Palavras-chave: Distrofia muscular. Neuropsicologia. Testes neuropsicológicos. Cognição. Medidas de inteligência.

ABSTRACT

ZACHI, E.C. (2009). **Neuropsychological assessment of patients with Duchenne Muscular Dystrophy.** 2009. 113f. Thesis (Doutoral), Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is caused by mutations in the dystrophin gene. This gene codes for dystrophin, a protein important for maintaining the stability of muscle-fiber membranes. The objectives of the study were to examine neuropsychological performance in patients with DMD and the influence of deletions in the dystrophin gene (the Dp140 regulatory region) on neuropsychological function. General intelligence was investigated in 63 DMD patients using the Wechsler Intelligence Scale or the Raven's Matrices Test. The age range for DMD participants was from 6 to 26 years, with a range of 1 to 16 years of formal education. The participants who had intellectual scores in the normal range (n=34) were compared to controls in terms of neuropsychological function. The control group was composed of 34 male age-matched subjects. Patients were divided into groups according to the region of mutation in the dystrophin gene and those with delection downstream of exon 45 were also compared to controls. The battery included the Wechsler scale subtests and measures of verbal memory (Rey Auditory Verbal Learning Test), viso-perceptual skills (Hooper Visual Organization Test), executive function (FAS, animals and Wisconsin Card Sorting Test). The assessment also included tests of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to examine reaction time (Simple Reaction Time and Choice Reaction Time), sustained attention (Rapid Visual Processing), working memory (Spatial Span, forward and reverse), short and long term visual memory (Pattern Recognition Memory), recognition memory for complex stimuli presented simultaneously or after short interval (Delayed Matching to Sample), spatial memory (Spatial Recognition Memory), and decision making (Information Sampling Task). The Beck Depression Inventory (BDI) was administered for depression symptoms assessment and the Child Behavior Checklist (CBCL) was used as a measure of disruptive behavior. Analysis of variance (one-way ANOVA) was used. Covariates were controlled statistically. The DMD patients had mean IQs about one standard deviation lower than population means. Verbal IQ was significantly lower than Performance IQ. After controlling for covariates, significant difference ($p<0.05$) appeared between DMD patients and controls and DMD was associated to lower IQs (Full Scale, Verbal, and Performance) and worse performances on Arithmetic, Vocabulary, Comprehension, Digit Span, Wisconsin Test (total errors, perseverative errors, conceptual level responses, and categories completed), Spatial Span (forward and reverse recall), and on the number of correct trials on Information Sampling Task. They also showed slower simple reaction times (*Simple Reaction Time*). The proportion of patients with dystrophin gene deletions was 54% (34/63). No relationship was established between intelligence results and genetic data. Compared to controls, 14 patients with delection downstream of exon 45 and normal IQs showed more specific deficits. Reaction time was discussed in terms of complexity of the task. Controls showed significant higher BDI and CBCL scores than DMD patients. Possible related factors were discussed. There is evidence to indicate that delections downstream of exon 45 (related to cerebral dystrophin isoform Dp140) are involved in decision making impairment in patients with DMD. The findings suggest that DMD may be related to frontal dysfunction.

Keywords: Muscular disorders. Neuropsychology. Neuropsychological tests. Cognition. Intelligence measures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Edição de 1848 do American Phrenological Journal, New York 2

Figura 2. Guillaume Benjamin Amand Duchenne 7

Figura 3. Representação do gene distrofina alocado na região Xp21 do cromossomo X e distribuído em aproximadamente 2,5 milhões de bases 14

Figura 4. Organização esquemática e composição do complexo glicoproteico da distrofina na junção neuromuscular 17

Figura 5. Aplicação do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas 47

Figura 6. Caixa de respostas do CANTABeclipse 49

Figura 7. Tela e estímulo do SRT 50

Figura 8. Tela e estímulo do CRT 50

Figura 9. Tela e estímulo do RVP 50

Figura 10. Tela e estímulo do SST 51

Figura 11. Tela e estímulo do PRM 51

Figura 12. Tela e estímulo do DMS 51

Figura 13. Tela e estímulo do SRM 51

Figura 14. Tela e estímulo do SSP 52

Figura 15. Tela e estímulo do DMS 52

Figura 16. Distribuição e classificação dos quocientes de inteligência geral, verbal e de execução dos pacientes com DMD 55

Figura 17. Proporções das classificações de QITs exclusivos e combinados com QIs obtidos pela conversão dos percentis obtidos com o Teste de Raven 56

Figura 18. Linhas de regressão na associação entre idade e QIs 57

Figura 19. Dispersão dos quocientes de inteligência dos pacientes com DMD e controles 60

Figura 20. Linhas e equações de regressão na associação entre escolaridade e QIs de pacientes com DMD 62

Figura 21. Análise de variância das médias de escores neuropsicológicos obtidos por pacientes com DMD e deleção downstream ao exon 45 e controles 63

Figura 22. Representação gráfica dos sítios de deleção do gene distrofina de 34 pacientes com DMD, divididos conforme o QI (≥80 ou <80)..... 73

Figura 23. Linhas de regressão na associação entre o 1o exon deletado e QIs..... 74

Figura 24. Linhas de regressão na associação entre o último exon deletado e QIs 75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da distrofia muscular de Duchenne..... 10

Tabela 2. Promotores e isoformas da proteína distrofina..... 15

Tabela 3. Dados demográficos do grupo controle..... 22

Tabela 4. Números de ocorrências e proporções dos dados genéticos dos pacientes com DMD..... 36

Tabela 5. Descrições e referências dos instrumentos de avaliação utilizados..... 36

Tabela 6. Descrições qualitativas dos escores em QI..... 38

Tabela 7. Subtestes verbais e de execução do WISC-III utilizados no presente estudo..... 39

Tabela 8. Médias e desvios padrões dos QIs obtidos por pacientes com DMD..... 41

Tabela 9. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD e participantes do grupo controle..... 42

Tabela 10. Médias e desvios padrões dos QIs obtidos por pacientes com DMD..... 54

Tabela 11. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD e participantes do grupo controle..... 59

Tabela 12. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com DMD e controles..... 59

Tabela 13. Análise de variância das médias de escores neuropsicológicos obtidos por pacientes com DMD e controles..... 65

Tabela 14. Análise de variância das médias das variáveis neuropsicológicas da bateria computadorizada CANTAB obtidas por pacientes com DMD e controles..... 67

Tabela 15. Análise de variância das médias de escores obtidos por pacientes com DMD e controles nos inventários de humor e comportamento..... 68

Tabela 16. Equações de regressão linear geradas por covariáveis e escores neuropsicológicos de pacientes com DMD e controles..... 69

Tabela 17. Dados demográficos e clínicos de pacientes com DMD com deleção upstream e downstream ao exon 45..... 76

Tabela 18. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com deleção upstream e downstream ao exon 45 76

Tabela 19. Dados demográficos e clínicos de pacientes com DMD com deleção downstream ao exon 45 e controles 77

Tabela 20. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com DMD com deleção downstream ao exon 45 e controles 78

Tabela 21. Análise de variância das médias das variáveis neuropsicológicas da bateria computadorizada CANTAB obtidas por pacientes com DMD com deleção downstream ao exon 45 e controles 79

Tabela 22. Análise de variância das médias das variáveis neuropsicológicas da bateria computadorizada CANTAB obtidas por pacientes com DMD com deleção downstream ao exon 45 e controles 81

Tabela 23. Análise de variância das médias obtidas na Escala de Beck de Depressão e CBCL por pacientes com DMD e deleção downstream ao exon 45 e controles 82

Tabela 24. Equações de regressão linear geradas com as covariáveis e outros escores neuropsicológicos 83

LISTA DE ABREVIATURAS

ABDIM	Associação Brasileira de Distrofia Muscular
AME	Atrofia Muscular Espinhal
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CANTAB	*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*
CBCL	Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência
CRT	*Choice Reaction Time*
DMB	Distrofia Muscular de Becker
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
Ck	enzima creatino-quinase
DMS	*Delayed Matching to Sample*
Dp	proteína distrofina *(dystrophin protein)*
FAS	teste de fluência verbal fonética
GABA	ácido gama-aminobutírico
IST	*Information Sampling Task*
Kb	kilobase
KDa	kilodalton
LTD	depressão de longo prazo *(long term depression)*
Mb	megabase
PC	Paralisia Cerebral
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PRM	*Pattern Recognition Memory*
QI	Quociente de Inteligência
QIE	Quociente de Inteligência de Execução
QIT	Quociente de Inteligência Total
QIV	Quociente de Inteligência Verbal

RNA	ácido ribonucléico
RNAm	RNA mensageiro
RMf	ressonância magnética funcional
RVP	*Rapid Visual Processing*
SPECT	tomografia por emissão de fóton único
SRM	*Spatial Recognition Memory*
SRT	*Simple Reaction Time*
SST	*Stop Signal Task*
USP	Universidade de São Paulo
WAIS-III	Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ª edição
WISC-III	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças 3ª edição

SUMÁRIO

1. Introdução.....1

1.1 Neuropsicologia 1

1.2 Distrofia Muscular de Duchenne 6

1.21 O gene distrofina e a DMD 12

1.3 Alterações neuropsicológicas e DMD: dados da literatura prévia 19

1.3 Objetivos 34

2. Materiais e Métodos 35

2.1 Participantes 35

2.2 Procedimentos 37

2.21 Avaliação Genética 38

2.3 Instrumentos de avaliação 38

2.31 Escala Wechsler de Inteligência para Crianças 3ºed. 41

2.32 Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ºed. 44

2.23 Teste das Matrizes Progressivas – Escala Geral 45

2.34 Teste de Aprendizado Verbal de Rey (RAVLT) 45

2.35 Teste de Organização Viso-perceptiva de Hooper 46

2.36 Teste de Fluência Verbal 46

2.37 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas 46

3.38 Inventário de Depressão de Beck (BDI) 47

2.39 Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência 48

2.310 Bateria neuropsicológica computadorizada *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTABeclipse)* 49

2.311 *Brooke Upper Extremity Functional Rating Scale* 53

2.4 Análise de Dados 53

3. Resultados 54

3.1 Avaliação de inteligência dos pacientes com DMD 54

3.2 Comparação do desempenho neuropsicológico e de medidas comportamentais de pacientes com DMD e controles 58

3.3 Avaliação das deleções genéticas e resultados neuropsicológicos 71

4. Discussão 86

5. Conclusões 98

Anexos 109

1. INTRODUÇÃO

1.1 Neuropsicologia

A Neuropsicologia é um ramo da Neurociência, conjunto de disciplinas que abordam o sistema nervoso por meio dos mais variados métodos. Também corresponde à especialidade da Psicologia que lida com a relação entre sistema nervoso (especialmente o cérebro) e as funções mentais (Lent, 2008). Tal como campo pertencente à Neurociência e à Psicologia, a Neuropsicologia estuda a relação entre o comportamento e o funcionamento cerebral em condições normais ou patológicas decorrentes de fatores congênitos, lesões adquiridas ou disfunções (Gil, 2002) de natureza elétrica ou química.

O texto a seguir tem como objetivo fornecer um panorama geral e resumido do surgimento e da evolução da Neuropsicologia, apontando alguns dos marcos históricos importantes e os aspectos do contexto atual.

O desenvolvimento da Neuropsicologia, assim como das demais neurociências, remete aos estudos do cérebro, do comportamento e da consciência ao longo da História. Desde a Antigüidade, o estudo do cérebro intrigou cientistas das mais variadas especialidades, principalmente através de observações anatômicas, na tentativa de localizar as funções cerebrais. A partir do reconhecimento do córtex cerebral com zonas definidas anatomicamente, tornou-se viável a idéia de que as funções mentais são relacionadas a diferentes regiões do córtex (Lent, 2008).

No século XIX, o anatomista austríaco Franz Joseph Gall (1758-1828), apoiando-se na hipótese de localização estreita, popularizou a chamada frenologia (phrenos=mente, logos=estudo), propondo um método para previsão de traços de personalidade e de desenvolvimento de faculdades mentais e morais através do formato do crânio. Os mapas frenológicos (figura 1) indicavam as regiões da superfície cerebral e respectiva função mental ou comportamento a que se acreditavam associados (Luria, 1981). Embora o modelo

tenha sido popular durante o século XIX, foi amplamente questionado e posteriormente abandonado devido à ausência de bases científicas ou observações clínicas. Porém, Gall trouxe importante contribuição ao estudo do cérebro a partir da compreensão de que o mesmo não funciona como um órgão unitário, mas sim, subdividido em unidades.

Figura 1. Edição de 1848 do *American Phrenological Journal*, New York. As divisões no crânio representam áreas do mapa frenológico.
Fonte: www.answers.com/topic/phrenology

Na segunda metade do século XIX, ainda com tendência localizacionista, porém caracterizada por pesquisas científicas e seguindo o modelo lesional, novos estudos promoveram avanços na área da neurologia comportamental. Neste contexto, o anatomista Paul Broca, (1824-1880) foi pioneiro na identificação do terço posterior do giro frontal inferior no hemisfério esquerdo como área cerebral envolvida na fala expressiva. Posteriormente, o psiquiatra Carl Wernicke (1848-1904) constatou que o giro temporal superior esquerdo se

associa à capacidade de compreender a fala audível, descrevendo o caso de um paciente com afasia de compreensão (Luria, 1981).

Ao longo de sua história, a Neuropsicologia experimental resultou de avanços provenientes de estudos em pacientes únicos com distúrbios particulares (Feinberg & Farah, 1997), importantes pela observação e descrição de alterações cerebrais e respectivas manifestações comportamentais. Os períodos após a Primeira e a Segunda Guerra Mundial foram marcados pela tentativa de compreensão do modo como diferentes tipos de lesões cerebrais podem influenciar o comportamento e o desenvolvimento de métodos de reabilitação (Pontes & Hübner, 2008).

O psicólogo canadense Donald Olding Hebb (1904-1985), considerado um dos fundadores da Neuropsicologia, foi pioneiro na compreensão da contribuição dos neurônios de processos psicológicos e de circuitos neuronais. Em seu livro mais famoso, "A Organização do Comportamento", de 1949, Hebb propôs uma nova perspectiva até então na associação entre cérebro e comportamento, segundo a qual o comportamento somente pode ser compreendido segundo meios científicos por meio das funções cerebrais (Brown & Milner, 2003). Segundo a teoria de aprendizagem hebbiana, existe um mecanismo básico da plasticidade sináptica no qual um aumento na eficiência sináptica surge a partir da estimulação repetida e persistente da célula pós-sinápticas. A teoria explica alguns tipos de aprendizagem no qual a ativação simultânea de células leva a um crescimento na força sináptica (aprendizagem hebbiana).

A partir do século XX, a tendência estritamente localizacionista da atividade mental foi questionada e a noção de "sistema funcional" foi difundida pelo neurologista Alexander Romanovich Luria (1901–1978), considerado o fundador da vertente soviética da Neuropsicologia e um marco para esta área do conhecimento. Esta nova teoria acerca do funcionamento cerebral desenvolveu-se pela observação do impacto comportamental de lesões em diferentes regiões do cérebro, permitindo correlacionar disfunções físicas e alterações do comportamento. Segundo o conceito de sistema funcional, as funções mentais

são organizadas em “sistemas funcionais complexos”, formados por estruturas nervosas com papéis específicos que atuam em concerto para a execução de determinada habilidade mental. Um sistema funcional pode ser perturbado em casos de uma lesão em área cerebral específica ou múltiplas lesões em regiões diferentes (Luria, 1981).

Inicialmente, a pesquisa em neuropsicologia se baseou nas alterações decorrentes de lesões, por meio da descrição de casos únicos. O sintoma era o ponto de partida para a compreensão da função alterada. Neste contexto, um dos objetivos principais da avaliação neuropsicológica era o de localizar lesões cerebrais (Fuentes, Malloy-Diniz, Camargo, Cosenxa & col., 2008).

No contexto do pós Segunda Guerra Mundial, a pesquisadora inglesa Brenda Milner (1918-) trouxe inúmeras contribuições para a Neuropsicologia. Por meio de suas pesquisas conduzidas no Canadá, Milner foi pioneira no estudo dos efeitos de lesões do lobo temporal medial sobre a memória, com a descrição do paciente H.M., que teve a remoção bilateral de parte do córtex temporal medial, amígdala e parte do hipocampo visando à extinção de crises epilépticas. Como seqüela, o paciente não era capaz de formar novos registros mnemônicos, não se lembrava de fatos e eventos ocorridos imediatamente antes da cirurgia, mas podia recuperar memórias anteriores. A descrição do caso trouxe, na década de 60, grande perspectiva para a compreensão da memória e sua dissociação entre curta e longa duração (Magila & Xavier, 2000). Os estudos de Milner proporcionaram não somente a noção de sistemas múltiplos de memória, mas outras contribuições como compreensão as funções dos lobos frontais e a especialização dos hemisférios cerebrais. Em estudos mais recentes, com a utilização de neuroimagem, Milner concentrou trabalhos na identificação de áreas cerebrais relacionadas à memória espacial e à linguagem.

A verificação de que as funções mentais complexas se relacionam ao funcionamento de áreas cerebrais atuantes em concerto possibilitou a associação entre cérebro e comportamento, o que constitui a base da Neuropsicologia, que pode ser considerada uma

ciência de século XX. O termo “Neuropsicologia” foi disseminado de maneira sistemática a partir de 1913 (Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004).

Acompanhando o avanço das novas tecnologias e de recursos que possibilitam a investigação do cérebro em funcionamento, como a ressonância magnética funcional (RMf), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), desenvolveram-se instrumentos de investigação neuropsicológica de aplicação à pesquisa experimental, com medidas quantitativas de desempenho, possibilitando uma melhor compreensão das relações cérebro-comportamento. O uso de instrumentos padronizados nos permite comparar o funcionamento cognitivo de indivíduos saudáveis com indivíduos em condições patológicas específicas através de seu desempenho nos testes neuropsicológicos.

Por meio de medidas comportamentais, os testes padronizados auxiliam o pesquisador na investigação do funcionamento neuropsicológico, que pode ser afetado por trauma crânio-encefálico, distúrbios vasculares, metabólicos ou endócrinos, doenças degenerativas, processos infecciosos, neoplasias, privação de oxigênio e exposição a agentes tóxicos (Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004).

A avaliação neuropsicológica constitui uma investigação ampla do comportamento, o que é realizado por meio de entrevista de anamnese, a aplicação de testes que podem compor baterias fixas (mais utilizadas em pesquisa) ou flexíveis, inventários de comportamento e humor (Andrade, Santos & Bueno, 2004), além de outros métodos, como a avaliação qualitativa do comportamento. Deve abranger uma investigação sistemática das diversas funções cognitivas: atenção, funções executivas, memória, linguagem, funções intelectuais, entre outras (Miotto, Lucia & Scaff, 2007).

1.2 Distrofia Muscular de Duchenne

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética recessiva causada por mutação em um único gene no cromossomo X (Cyrulnik & Hinton, 2008; Emery, 1989). Também classificada como miopatia (doença muscular), a DMD compõe o conjunto das distrofias musculares progressivas, caracterizadas pela degeneração irreversível da musculatura esquelética (Zatz, 2002).

Em 1861, no contexto de estudos de estimulação elétrica dos músculos, o neurologista francês Guillaume Benjamin Amand Duchenne (1801-1875) (figura 2) descreveu seu primeiro caso da doença, a qual recebeu o seu nome. Em 1968, a apresentação detalhada de 13 casos proporcionou uma descrição compreensiva dos aspectos clínicos e a progressão da doença por observações em microscópio (Jay & Vajsar, 2001).

As principais contribuições de Duchenne referem-se à descrição da condição e aos achados de histologia muscular (Emery, 2001). Duchenne notou o alargamento dos músculos dos pacientes e fibrose, chegando a propor o termo “paralisia muscular pseudohipertrófica” para designar a doença. Descreveu 3 estágios de comprometimento muscular: o primeiro caracterizado por debilidade dos movimentos; outro no qual se observa hipertrofia aparente e finalmente paralisia. Suas amostras de biópsia de músculo mostraram acumulação gradual de fibras e substituição do músculo por gordura em estágios mais avançados. Também referiu o prognóstico severo da doença. Em 1871, observou lesão da medula (Jay & Vajsar, 2001).

Figura 2. Guillaume Benjamin Amand Duchenne
Fonte: www.ufv.br/dbg/trab2002/HRSEXO/HRS004.htm

Entretanto, Duchenne não foi pioneiro na apresentação desta forma de distrofia. Outros médicos e estudiosos descreveram aspectos da doença previamente. Uma das principais apresentações dos aspectos clínicos da DMD foi realizada pelo médico inglês Edward Meryon (1809-1880), na década anterior às publicações de Duchenne. Meryon enfatizou o acometimento de indivíduos do sexo masculino, o caráter hereditário, observações microscópica pós-morte de alterações musculares e o exame da coluna vertebral que se mostrou normal (Emery, 2001). Em 1864, Meryon publicou um livro com título *Practical and Pathological Researches on the Various Forms of Paralysis* no qual descreveu uma família com 4 primos afetados. No exame dos músculos durante a necropsia, observou glóbulos de óleo, degeneração granular e destruição de fibras, sugerindo substituição gordurosa e alteração miofibrilar (Jay & Vajsar, 2001).

Existem, pelo menos, 30 formas de distrofia muscular (Vainzof & Zatz, 2003). Dentre estas, destaca-se a distrofia de Becker (DMB) por ser alélica (localizada no mesmo loco) à DMD; porém caracterizada por sintomas mais brandos e pela freqüência 10 vezes menor. Na DMB (descrita em 1955), os pacientes podem andar após os 16 anos e a progressão é variável (Zatz, 2002).

A DMD corresponde à forma mais severa e comum de distrofia muscular, com incidência aproximada de 1 para cada 3.500 nascimentos masculinos (Manzur & Muntoni, 2009; van Deutekom & van Ommen, 2003). Em cerca 2/3 dos indivíduos afetados o gene defeituoso é transmitido pela mãe, enquanto 1/3 dos casos de DMD resulta de mutações espontâneas (D'Angelo & Bresolin, 2006). Mais de 90% das mulheres portadoras de mutações no gene da distrofina são assintomáticas (Emery, 2001). Entretanto, parte das portadoras podem apresentar fraqueza muscular assimétrica leve a moderada, aumento da enzima creatino-quinase (Ck) e/ou envolvimento cardíaco, geralmente subclínico, embora haja relatos de insuficiência cardíaca grave (Yiu & Kornberg, 2008).

A criança afetada pode permanecer assintomática nos primeiros anos de vida. Porém, é freqüente algum atraso no desenvolvimento motor (Emery, 2001). Fraqueza muscular inicialmente nos membros inferiores e posteriormente nas extremidades superiores (Yiu & Kornberg, 2008) é o sintoma predominante observado geralmente a partir dos 3 anos de idade (D'Angelo & Bresolin, 2006). A criança tem dificuldades de levantar-se de uma posição sentada ou deitada, além de quedas freqüentes, dificuldade para subir escadas e pular. Também podem apresentar hipertrofia das panturrilhas (Vainzof & Zatz, 2003). A fraqueza nos joelhos e extensores do quadril resulta no movimento conhecido como sinal de Gowers (descrito em 1879 pelo neurologista inglês William Gowers), em que os meninos apóiam-se em suas coxas empurrando-as para baixo com as mãos para alongar os quadris e o tronco para se levantar. Isto é facilmente observado nas situações em que a criança se levanta ao estar sentada no chão (Emery, 2001).

A degeneração muscular progressiva causa incapacidade física e a necessidade do uso de cadeira de rodas a partir de cerca dos 12 anos de idade (Zatz, 2002). Em grande parte dos casos, o paciente sobrevive até a segunda década de vida, com óbito decorrente de insuficiência cardíaca ou respiratória (Vainzof & Zatz, 2003; Luz, Marques & Santo Neto, 2002). Entretanto, o avanço das técnicas de tratamento como ventilação mecânica e o uso

de corticoesteróides tem proporcionado o aumento da sobrevida dos pacientes, de modo a alcançar a terceira década de vida (Manzur & Muntoni, 2009).

Embora o músculo esquelético seja o mais visivelmente afetado na DMD, os músculos lisos e cardíaco também são acometidos (Emery, 2001). Insuficiência respiratória crônica devido à doença pulmonar restritiva é inevitável em todos os pacientes. Osteoporose e fraturas de ossos longos decorrentes de quedas são comuns (Yiu & Kornberg, 2008). Geralmente o paciente desenvolve escoliose na fase de dependência constante da cadeira de rodas, o que progride de modo rápido e prejudica a respiração, a alimentação, o sentar e o conforto. A progressão da curvatura da espinha fornece indicação para cirurgia (Manzur & Muntoni, 2009).

A doença cardíaca consiste em cardiomiopatia dilatada evidente após os 10 anos de idade decorrente de fibrose cardíaca e distúrbios no ritmo e condução (Nigro, Comi, Politano, & Bain, 1990). Cerca de 90% dos pacientes com DMD acima de 18 anos são acometidos pela cardiomiopatia dilatada, que tem sido responsável pelo óbito de 20% dos mesmos. Este número que pode aumentar nos próximos anos devido à diminuição de morte de causa respiratória em decorrência dos avanços no tratamento desta natureza (Manzur & Muntoni, 2009).

As principais características da DMD são listadas na tabela 1 a seguir:

Tabela 1. Características da distrofia muscular de Duchenne

- Hereditariedade, doença ligada ao cromossomo X
- Mutações no gene Xp21
- Deficiência da proteína distrofina
- Fraqueza muscular progressiva
- Concentrações altas da enzima creatino-quinase (Ck)
- Primeiros sintomas entre os 2 e 4 anos de idade
- >95% necessitam de cadeira de rodas a partir dos 12 anos de idade
- Óbito na 2ª ou 3ª década de vida
- Insuficiência respiratória
- Envolvimento cardíaco freqüente
- Deformidades ortopédicas
- Hipertrofia das panturrilhas
- Retardo mental variável

Modificado de Jay & Vajsar, 2001

Uma forma de suspeita da doença ocorre quando o nível da enzima creatinina fosfoquinase é elevado (podendo indicar lesão ou estresse no músculo esquelético) em meninos com atraso no desenvolvimento ou observado em procedimentos neonatais (Araújo et al., 2004). O diagnóstico da DMD também é realizado com base na biópsia muscular, eletromiografia ou análise de DNA (Zatz, 2002; Emery, 2001). Conforme dados da literatura (Araújo, Deco, Klôh, Costa, Góis & Guimarães, 2004; Emery, 2001; Zatz, 2002), o diagnóstico é confirmado por:

(a) Nível da enzima creatino-quinase (Ck) no sangue: elevado nos casos de DMD. Com a progressão da doença, os níveis são reduzidos gradualmente e podem chegar a valores normais em estágios avançados da doença.

(b) Eletromiografia: importante na diferenciação entre distúrbios miogênicos e neurogênicos. Devido à natureza invasiva, é menos usada em crianças pequenas.

(c) Análise de DNA: realizada em amostra sangüínea, examina-se a presença de deleção no gene distrofina. O procedimento também é importante para a detecção de portadoras na família.

(d) Biópsia muscular: caracterizada pela ausência da proteína distrofina. A amostra é examinada histologicamente, por imunohistoquímica para distrofina. O procedimento é indicado nos casos em que não há histórico familiar de herança recessiva ligada ao cromossomo X e/ou em que o gene distrofina não apresenta deleção. Permite diferenciar a DMD de outras miopatias. Outras alterações na biópsia muscular incluem alteração no tamanho da fibra, degeneração da fibra muscular e regeneração e substituição do músculo por tecido conjuntivo e gordura (Manzur & Muntoni, 2009).

A detecção de deleções ou duplicações por estudos genéticos de DNA permitem a identificação de portadores, o aconselhamento familiar e o diagnóstico pré-natal da DMD. Porém, mutações de ponto em um gene muito grande como a distrofina podem dificultar a detecção por meio das técnicas convencionais (Jay & Vajsar, 2001). A confirmação do diagnóstico é importante não somente com implicações no prognóstico, mas também para um aconselhamento genético adequado para a família nos casos de casais de risco (Zatz, 2002).

Atualmente não existe cura para DMD. Entretanto, o manejo e a vigilância dos sintomas das complicações ortopedias, cardíacas e respiratórias permitem antecipação, detecção precoce e tratamento (Yiu & Kornberg, 2008). A monitoração do peso e o aconselhamento nutricional para evitar a obesidade, são importantes especialmente para pacientes tratados diariamente com cortico-esteróides (Manzur & Muntoni, 2009).

A administração de corticoesteróides tem se mostrado efetiva na diminuição do processo inflamatório relacionado à doença com efeito positivo sobre as complicações da DMD, sejam estas de natureza ortopédica, cardíaca ou respiratória, apesar dos efeitos adversos (Yiu & Kornberg, 2008; Guimarães et al., 2004). O tratamento da cardiomiopatia inclui o uso convencional de diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (Emery, 2002). Fisioterapia motora e o suporte respiratório são indicadas para a prevenção de complicações e em conjunto com o uso de medicamentos têm proporcionado o aumento

da expectativa de vida e melhora na qualidade de vida dos pacientes (Yiu & Kornberg, 2008; Guimarães et al., 2004).

Experimentos com animais e medicamentos transgênicos que agem diretamente nos nucleotídeos das distrofinas dos genes defeituosos têm produzido resultados promissores na pesquisa da cura da doença (van Deutekom & van Ommen, 2003). A terapia genética (baseada na transferência de material genético) tem sido estudada com dois modelos animais (ratos *mdx* e cães distróficos da raça *Golden Retriever*) com objetivo de restaurar a distrofina no músculo; porém, algumas técnicas já se encontram em fase de experimentação com humanos (Manzur & Muntoni, 2009).

Além disso, apesar da polêmica quanto ao uso de células-tronco (não diferenciadas) em experimentos, sua descoberta trouxe novas perspectivas no tratamento de diversas doenças, dentre as quais se inclui a DMD, uma vez que permite a recuperação de órgãos e tecidos afetados por doenças ou traumas pela ação de células normais que chegam através da corrente sangüínea (Zatz, 2002).

1.21 O gene distrofina e a DMD

A DMD é causada por mutação no gene distrofina, localizado no braço curto do cromossomo X, na região Xp21. Há 3 tipos de mutação causadora da doença: deleção (falta de um segmento cromossômico), duplicação (existência de um segmento cromossômico extra) e mutação de ponto (alteração do material genético em sítios específicos) (Snustad & Simmons, 2008). As deleções correspondem a 65-72% dos casos, com maioria localizada na região dos exons 45 a 53. As duplicações são encontradas em 7% dos pacientes, com maior freqüência na região proximal do exons 2 a 20. Os casos remanescentes são atribuídos a mutação de ponto que podem acometer uma única base ou único nucleotídeo do DNA (Yiu & Kornberg, 2008).

O gene distrofina (também conhecido como gene DMD) é o maior descrito em seres humanos com 2,5Mb (megabases de DNA genômico) em extensão e um mRNA de 14Kb (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003; Emery, 2001). Trata-se do maior gene conhecido em seres humanos (Aartsma-Rus, van Deuketom, Fokkema, van Ommem, B.B. & den Dunnen, 2006), o que corresponde a aproximadamente 0,1% do genoma humano (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). É composto por 79 exons (porções de DNA que codificam proteínas). Os introns (regiões não codificadores de proteínas) ocupam pelo menos 98% do gene; o que implica que pouco mais de 1% está envolvido na codificação de proteína (Emery, 2001).

O gene distrofina codifica uma proteína muito grande, também denominada distrofina, com peso de 427 kiloDaltons (kDa) e constituída por 3685 aminoácidos (Haenggi & Fritschy, 2006; Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003; Emery, 2001). A distrofina contém um terminal carboxila e um terminal amino (Manzur & Muntoni, 2009). Além da proteína distrofina de tamanho total (Dp427) composta por 79 exons, o gene codifica outras isoformas com tamanhos menores designadas conforme o peso em KiloDaltons (Haenggi & Fritschy, 2006; Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003; Emery, 2001). Há pelo menos 4 isoformas de tamanho menor geradas por promotores internos (Dp260, Dp140, Dp116, Dp71) e 3 de mesmo tamanho (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003; Mehler, 2000). A figura 3 ilustra as isoformas da distrofina.

Por convenção, deleções no gene que ocorrem posteriormenete a um exon de referência são chamadas de deleções "*downstream*", enquanto aquelas que ocorrem anteriormente são denominadas deleções "*upstream*" (Alberts et al., 1989).

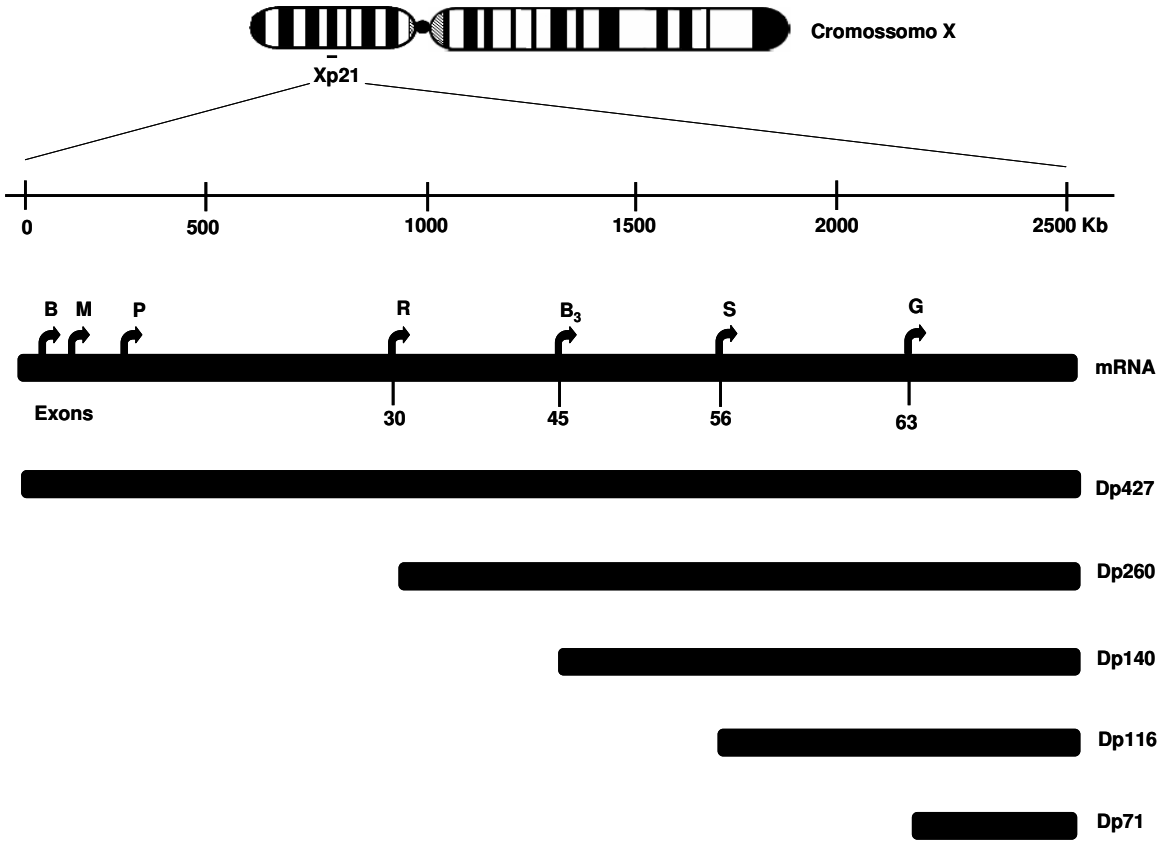

Figura 3. Representação do gene distrofina alocado na região Xp21 do cromossomo X e distribuído em aproximadamente 2,5 milhões de bases. As setas indicam os vários promotores encontrados no RNAm da distrofina: cérebro (B); músculo (M) e Purkinje (P). R, B_3, S e G representam os promotores da Dp260 (retinal); Dp140 (cérebro); Dp116 (células de Schawann) e Dp71(*general),* respectivamente.

Modificado de Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003 e Piller et al., 1999

O RNAm transcrito pelo gene distrofina de tamanho total (Dp427) é predominantemente expresso nos músculos esquelético e cardíaco e pouco no cérebro. As isoformas de mesmo tamanho são derivadas de 3 promotores independentes no cérebro, músculo e neurônios cerebelares Purkinje. O nome de cada promotor refere-se ao sítio de expressão principal, mas não único. Portanto, o promotor do cérebro ("B", derivado de *brain promoter*) tem expressão principalmente em neurônios corticais e do hipocampo no cérebro, enquanto os músculo esquelético e cardíaco têm menor expressão. O promotor de Purkinje ("P") é expresso com maior freqüência nas células cerebelares de Purkinje e em menor concentração nos músculos esqueléticos. O promotor "M" é expresso nos músculos esqueléticos e cardiomiócitos e em menor quantidade nas células gliais do cérebro (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). As isoformas menores são derivadas de 4 promotores. A

tabela 2 lista os símbolos e os padrões de expressão dos principais promotores da distrofina.

Tabela 2. Promotores e isoformas da proteína distrofina

Isoformas	Padrões de expressão
Dp427 B	Neurônios do córtex cerebral, hipocampo (região CA), músculo esquelético e cardíaco.
Dp427 M	Músculo esquelético e cardíaco; células gliais e córtex cerebral fetal.
Dp427 P	Neurônios cerebelares de Purkinje e músculo esquelético.
Dp260 (R *retinal*)	Transcrita a partir do exon 30. Presente na retina, cérebro e músculo cardíaco.
Dp140 (B_3 *brain*)	Transcrita a partir do exon 45. Presente no cérebro, coluna espinhal e rim. Expressa predominantemente durante o desenvolvimento cerebral do feto.
Dp116 (S *Schawann cells*)	Transcrita a partir do exon 56. Presente em células de Schwann.
Dp71 (G *general*)	Transcrita a partir do exon 63. Presente em vários tecidos: córtex cerebral, glândula pituitária, bulbo olfatório, giro denteado hipocampal, regiões do neocórtex, células tronco embrionárias, retina, rim, pulmão e músculo cardíaco.

Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003; Emery, 2001; Bardoni et al., 2000; Mehler, 2000

A distrofina é proteína do citoesqueleto[1] da membrana celular, constitui-se por filamentos e se localiza na superfície interna do sarcolema[2]. No músculo esquelético ou cardíaco, a distrofina (ou o seu homólogo autossômico, utrofina) liga-se a um amplo complexo glicoprotéico que compreende 5 classes de proteínas (sintrofina, distrobrevina, distroglicano, sarcoglicana e sarcospano) e envolve o sarcolema. Este complexo forma uma ponte através do sarcolema e flexivelmente conecta o citoesqueleto de actina a componentes da matriz extracelular[3] (Yiu & Kornberg, 2008; Muntoni, Haenggi & Fritschy,

[1] Estrutura dinâmico presente nas células eucariotas formada por filamentos e responsável pela forma e execução de movimentos intracelulares de organelas e vesículas.
[2] Bainha tubular elástica que envolve e suporta cada fibra dos músculos estriados.
[3] Massa que une as células dos animais em diversos tecidos composta por proteínas e glicoproteínas, atuando como elementos estruturais das células.

2006; Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). O terminal carboxila da distrofina liga o complexo distrofina-glicopreteínas ao sarcolema e o terminal amino conecta-se à actina do citoesqueleto (Manzur & Muntoni, 2009). Defeitos no complexo distrofina-glicoproteínas foram encontrados em várias distrofias musculares (Jay & Vajsar, 2001). A figura 4 ilustra o complexo glicoproteico associado à distrofina.

Um dos principais papéis do complexo distrofina-glicopreteínas é estabilizar o sarcolema e proteger as fibras musculares de danos associados a contrações longas e necrose (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). Outras funções consistem no controle de sinalização de moléculas como a síntese de óxido nítrico neuronal e homeostase de cálcio intracitoplasmática (Manzur & Muntoni, 2009). A distrofina é essencial para proteção do sarcolema contra o estresse gerado por repetidas contrações através da ligação indireta entre actina citoesqueletal e a matriz extracelular, o que garante a integridade das fibras musculares (Muntoni, Haenggi & Fritschy, 2006). No músculo, as glicoproteínas associadas à distrofina (DGC), são necessárias para maturação e manutenção da sinapse neuromuscular (Sekiguchi, 2005).

Pacientes com DMD têm pouca ou nenhuma distrofia (Yiu & Kornberg, 2008). As mutações no gene distrofina causam alteração na leitura do gene resultando na redução severa ou ausência total da distrofina no músculo esquelético e cardíaco (Manzur & Muntoni, 2009), resultando em uma proteína instável com a perda da função (Yiu & Kornberg, 2008).

Não há uma relação simples entre o tamanho da deleção e o quadro clínico resultante. Há uma grande variabilidade de fenótipo. Por outro lado, deleções com diferentes tamanhos e posições podem resultar em um mesmo fenótipo severo da doença (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003).

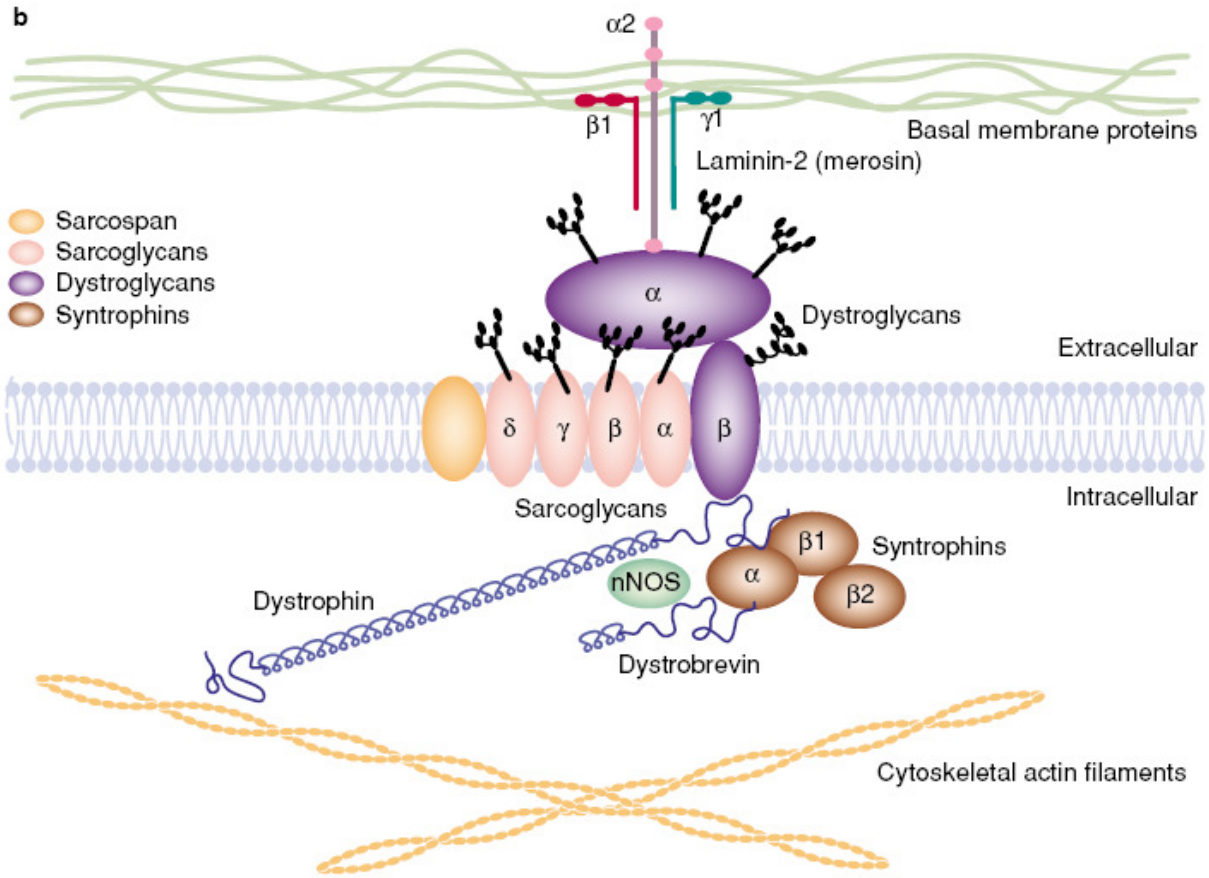

Figura 4. Organização esquemática e composição do complexo glicoproteico da distrofina na junção neuromuscular. Distrofina ou utrofina ligam-se ao filamento de actina. Distrofina ou utrofina são associadas com proteínas que podem ser classificadas como complexo distroglicano, complexo sarcoglicano e o complexo citoplasmático.
Fonte: Wells, Ferrer & Wells, 2002

O papel da proteína distrofina no SNC ainda não se encontra bem estabelecido na literatura científica (D'angelo & Bresolin, 2006; Sekiguchi, 2005). Complexos glicoproteicos similares aos encontrados no músculo são presentes no cérebro. No tecido cerebral, a distrofina mostra um padrão de expressão específico a regiões. A distrofina é expressa no córtex, cerebelo e hipocampo nas regiões CA-1 e CA-3. O tronco cerebral tem distrofina somente no núcleo facial e complexo trigeminal. A seqüência de aminoácidos da distrofina expressa no córtex cerebral não é completamente a mesma expressa no músculo. A diferença está no primeiro exon, o qual codifica 11 aminoácidos no músculo e apenas 3 no córtex cerebral (Sekiguchi, 2005).

Dados de experimentos com ratos *mdx* mostraram anormalidade de parvalbumina e calbindin, que são proteínas de ligação de cálcio e marcadores de um subgrupo de neurônios GABAérgicos. Assim, há a possibilidade de que a falta da distrofina perturba a

homeostase de cálcio em um subgrupo de neurônios GABA. Isto sugere um mecanismo comum no córtex cerebral e no músculo para afetar a expressão de proteínas de ligação cálcio pela falta da distrofina. No cerebelo, os ratos *mdx* tiveram aumento significativo do número de uma proteína de ligação distrobrevina (membro do complexo glicopretéico), além de redução da depressão de longo prazo nas células de Purkinje (Sekiguchi, 2005).

A deficiência da distrofina total (Dp427) em ratos *mdx* levam a déficits de aprendizagem e memória, caracterizados pela lentificação na aprendizagem de procedimento e problemas na consolidação de longo prazo em tarefas não espaciais, mas sem alterações no comportamento de exploração de novos objetos ou na memória de curto prazo para objetos e experiências. Embora prejuízos mais brandos sejam observados tanto nos ratos mutantes do tipo *mdx* quanto em outro tipo, *mdx3,* que carece de todos os produtos do gene distrofia (incluindo as isoformas expressas no cérebro: Dp140 e Dp71), este último mostra dificuldade discreta de aprendizagem e nenhuma alteração eletrofisiológica evidente. Esses achados em experimentos com ratos direfem daqueles observados em humanos, os quais mostram déficits cognitivos mais graves. Esta discrepância sugere que a distrofina pode não ser o único fator associado à dificuldade em crianças com DMD (D'angelo & Bresolin, 2006).

Experimentos com ratos *mdx* também mostraram alterações no metabolismo de glicose e nas células quanto à redução do número de receptores $GABA_A$ em sinapses inibitórias, o que se associou com a diminuição da amplitude e freqüência de correntes pós-sinápticas inibitórias espontâneas em células de Purkinje quando comparados com controles. Também verificada alteração na plasticidade nas células cerebelares de Purkinje pela redução da depressão de longo prazo (LTD). Além disso, os neurônios hipocampais piramidais preparados de ratos *mdx* tiveram menor probabilidade de recuperação após dano por hipóxia em relação aos ratos controles. Portanto, o cérebro deficiente em distrofina parece menos resistente a adversidades do meio (Cyrulnik & Hinton, 2008).

Em autópsias de pacientes humanos com DMD acompanhada por distúrbios intelectuais foram encontradas anormalidades celulares como a ausência de distrofina nas densidades pós-sinápticas do córtex cerebral ou a ausência completa da distrofina no em neurônios cerebrais e cerebelares. Exames de neuroimagem evidenciaram redução do metabolismo de glicose em áreas normalmente ricas em distrofina, incluindo cerebelo, estruturas temporais mediais, área sensóriomotora e neocórtex temporal (Cyrulnik & Hinton, 2008).

1.3 Alterações neuropsicológicas e DMD: dados da literatura prévia

A discussão a respeito da possibilidade de déficits cognitivos associados à DMD remete à descrição da doença em 1868, na qual Duchenne apresentou 5 casos de meninos afetados com déficit de inteligência e diferentes gravidades. Este debate tem sido intensificado devido a dados incongruentes e não conclusivos sobre a prevalência e a natureza de déficits cognitivos em indivíduos com DMD (Anderson, Head, Rae & Morley, 2002).

Os estudos referentes aos Quocientes de Inteligência (QIs) de pacientes com DMD são freqüentes. A gama de perfis de inteligência é ampla. Enquanto uma parte dos pacientes apresenta retardo mental severo, outros têm a função intelectual preservada (Muntoni, Torelli & Ferlini, 2003). De modo geral, pacientes com DMD têm média de QI em torno de 80, correspondente a 1 desvio padrão abaixo da população geral (Cotton, Voudoris & Greenwood, 2001), correspondente ao valor 100 (Anderson, Head, Rae & Morley 2002). Além disso, os perfis intelectuais de pacientes com DMD mostram distribuição normal (Cyrulnik & Hinton, 2008) e considerável variabilidade (Cotton Voudoris & Greenwood, 2001).

A prevalência de retardo mental na população geral encontra-se em torno de 9%, enquanto para os indivíduos acometidos pela DMD as estimativas variam de 20% a 50% (D'Angelo & Bresolin, 2006).

Conforme estudos de revisão, na avaliação de inteligência de pacientes com DMD também são freqüentes os achados de QI Verbal (QIV) inferior ao QI de Execução (QIE), referente às habilidades viso-espaciais. Além disso, não há uma associação entre progressão do dano muscular menores QIEs. Por outro lado, observou-se melhora do QIV com o aumento da idade, sugerindo maturação e consolidação tardias das habilidades verbais em DMD (Cotton, Voudoris & Greenwood, 2001). Além disso, embora os QIs estejam concentrados em torno de 80, não se restringem aos valores próximos desta faixa, evidenciando heterogeneidade e a possibilidade de associação entre o desempenho intelectual e características genéticas inerentes à doença.

Considerando estudos de neuroimagem que mostram evidências de associação entre alterações cerebelares, memória operacional, linguagem, processos fonológicos e leitura Cyrulnik & Hinton (2008) hipotetizaram a DMD como um distúrbio cerebelar. Para as autoras, a ausência de distrofina durante o desenvolvimento cerebral prejudica a eficiência das vias cérebro-cerebelares gerando um perfil de déficits cognitivos semelhantes de crianças com alterações do cerebelo e com DMD.

Para verificação do conhecimento prévio acerca da DMD e disfunções neuropsicológicas, realizou-se revisão da literatura científica acessando-se as bases de dados Embase, MedLine e Web of Science, conforme os seguintes critérios:

- artigos em língua inglesa;
- publicados a partir de 1980;
- cuja metodologia inclui a utilização de instrumentos padronizados de avaliação cognitiva e/ou comportamental de pacientes com DMD;

- recuperados através da combinação da palavra-chave *Duchenne Muscular Dystrophy* com os descritores: *neuropsychological function, cognitive function, cognitive dysfunction, reaction time, decision making, mood, behavior, depression*.

Como resultado, foram examinados 29 artigos (tabela 3) que preencheram os critérios descritos.

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados e tópicos de discussão
1 Desguerre et al., 2009	• DMD=75	• 70 pacientes foram classificados em 4 subgrupos: A (comprometimento motor e intelectual severo – 20%); B (comprometimento motor severo e condição intelectual intermediária – 28%, DMD clássica); C (inteligência normal e comprometimento motor tardio – 22%) e D (comprometimento motor puro – 30%).
2 Cyrulnik et al. 2008	• DMD=20 (3 a 6 anos) • Controles=20 (3 a 9 anos)	• Pacientes com DMD obtiveram escores significantemente menores do que os controles em todas as medidas (vocabulário, linguagem receptiva e expressiva, memória narrativa, atenção visual seletiva, habilidades viso-espaciais, habilidades motoras finas e comportamento adaptativo). • Dados da escala de comportamento adaptativo mostraram atraso na comunicação, atividade diária, socialização e habilidades motoras dentre os pacientes com DMD. • Os achados sugerem déficits mais generalizados nas crianças mais jovens em relação às maiores.
3 Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007	• DMD=50 (6 a 14 anos) • PC=23 (6 a 9 anos) • Controles não afetados=24 (6 a 15 anos)	• QIVs de pacientes com DMD inferiores aos dados normativos. • Sem diferença entre QIV's de pacientes com DMD e de controles não afetados ou PCs. • Em relação aos controles não afetados, pacientes com DMD tiveram pior desempenho em atividades que requerem recuperação imediata de informações verbais, mas não quanto à aprendizagem do material verbal. • Comparados com PCs, pacientes com DMD demonstraram melhores escores de vocabulário. • Sem diferenças entre grupos em testes de gramática e compreensão de relações semânticas. • DMD parece associada a déficit de memória operacional, mas não de consolidação ou recuperação de informações verbais em longo prazo.
4 Hinton, Nereo, Fee & Cyrulnik, 2006	• DMD=181 (6 a 16 anos) • PC=42 (6 a 16 anos) • Controles não afetados=86 (6 a 16 anos)	• Comparados com dados normativos do Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL), pacientes com DMD obtiveram maior freqüência de problemas sociais em relação aos demais perfis examinados pelo inventário. • Pacientes com DMD obtiveram escores significantemente menores no teste de inteligência e maior freqüência de problemas sociais e de atenção em relação aos controles não afetados. • Comparados com pacientes com PC, os participantes com DMD tiveram maior freqüência de problemas sociais.
5 Hinton, De Vivo, Fee, Goldstein & Stern, 2004	• DMD=26 (8 a 16 anos) • Controles=26 (8 a 16 anos)	• Não observada diferença entre grupos quanto ao vocabulário. • Comparados com controles, os pacientes com DMD obtiveram resultados inferiores em habilidades acadêmicas realizadas (leitura, cálculo, compreensão) e quanto à amplitude atencional verbal. • Autores sustentam a hipótese de que o déficit de memória operacional verbal prejudica as demais aquisições em pacientes com DMD.

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados e tópicos de discussão
6 Giliberto, Ferreiro, Dalamon & Szijan, 2004	• DMD ou BMD=126 (idades não informadas)	• Deleções identificadas em 51 pacientes (48 com DMD), dos quais, 47 foram submetidos ao exame de inteligência. • Pacientes foram subdivididos em um grupo com deleções distais (n=30) e proximais (n=17). • 23/47 pacientes (49%) com retardo mental. • O grupo de pacientes com deleções distais (exons 44-54) apresentou mais casos de retardo mental em relação ao grupo com deleções proximais (exons 3-19).
7 Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004	• DMD=20 (7 a 14 anos) • Controles=17 (7 a 14 anos)	• Comparados com controles, pacientes com DMD mostraram desempenhos significantemente piores em memória verbal e visual quanto à recuperação espontânea de curto prazo, amplitude atencional verbal e visual e funções executivas (planejamento e fluência verbal). • Sem diferença significante entre grupos quanto às habilidades intelectuais gerais, memória sob reconhecimento e planejamento viso-espacial. • Autores sugerem déficit especifico de memória de curto prazo, com papel crítico no desenvolvimento intelectual de pacientes com DMD.
8 Roccela, Pace, & De Gregorio, 2003	• DMD=9 (3 a 5 anos)	• 2 pacientes em QI<70. • Conforme avaliação genética, todos os pacientes têm deleções no gene distrofina (4 casos na região central e 5 na porção proximal). • Testes projetivos indicaram: isolamento, auto-depreciação, marginalização, sintomas depressivos, insegurança, preocupações hipocondríacas, ansiedade, baixa adaptação ao ambiente e labilidade afetiva. • Distúrbios psicológicos parecem um prolongamento de um processo iniciado com o diagnóstico da DMD e continua em um quadro latente e lento com a evolução. Perda da marcha é o momento crítico.
9 Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001	• DMD=41 (6 a 16 anos) • Controles=41 (6 a 16 anos)	• Pacientes com DMD obtiveram escores significantemente rebaixados em relação aos controles quanto a amplitude atencional verbal, memória lógica, compreensão de instruções e de convenções sociais e habilidades acadêmicas (leitura, escrita e matemática). • Sem diferença significante de desempenho entre grupos quanto a habilidades intelectuais gerais, funções viso-espaciais, memória verbal e visual, fluência verbal fonética e semântica, nomeação e capacidade de abstração verbal. • Autores sugerem déficit especifico de memória de curto prazo na DMD com implicações nas aquisições acadêmicas.

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados e tópicos de discussão
10 Nakafuji & Tsuji, 2001	• DMD=18 (6 a 20 anos) • Controles=28 (6 a 20 anos)	• Sem diferença significante entre pacientes com DMD e controles em tarefas de aprendizagem perceptual-motora.
11 Bardoni et al., 2000	• DMD=12 (3 a 19 anos) • BMD=28 (14 a 74 anos)	• Associação entre deleção na isoforma Dp140 e retardo mental em pacientes com DMB e tendência dentre pacientes com DMD.
12 Felisari et al., 2000	• DMD=66 (3 a 20 anos)	• Associação entre retardo mental e deleções nas porções distais do gene distrofina envolvendo a isoforma Dp140.
13 Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2000	• DMD=80 (6 a 16 anos) • Controles=41 (6 a 16 anos)	• 11% de pacientes com QIV estimado<70. • Pacientes com DMD obtiveram escores significantemente menores em memória operacional verbal, compreensão e memória narrativa. • Sem diferença no desempenho de pacientes com DMD e controles no teste de Informação, Semelhanças, memória verbal e visual de longo prazo. • Pacientes com DMD têm perfil cognitivo específico, caracterizado por dificuldade em atividades que requerem atenção a informação complexa verbal. • A disfunção cerebral em DMD é heterogênea.
14 Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998	• DMD=21 (8 a 13 anos) • AME=11 (8 a 13 anos) • Controles=42 (6 a 12 anos)	• Habilidade de leitura dos pacientes com DMD significantemente inferior ao grupo com AME e controles, considerando-se a idade cronológica. • Pacientes com DMD obtiveram QIVs significantemente inferiores aos pacientes com AME. Sem diferenças entre os grupos DMD e AME quanto ao QIEs. • Pacientes com DMD tiveram desempenho significantemente inferior na leitura de “não palavras”, sugerindo déficit similar à dislexia.

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados e tópicos de discussão
15 Moizard et al, 1998	• DMD=49 (10 a 16 anos)	• Pacientes com mutações (deleção ou duplicação) na D140 apresentaram escores rebaixados quanto ao QIV e à habilidade de leitura em relação ao grupo sem alteração na expressão dessa isoforma. • Sem diferença entre grupos quanto ao QIT, QIE, e memória verbal. • Algumas seqüências localizadas na parte distal do gene distrofina e em particular as Dp140 e DP71 expressadas no cérebro podem estar associadas ao déficit cognitivo da DMD.
16 Bushby et al. ,1995	• DMD=74 (a partir de 6 anos)	• Dos 74 pacientes examinados: 14 (17%) pacientes obtiveram QITs <70; 57 (77%) pacientes têm deleções detectáveis por cDNA e 1 tem duplicação; QIEs significantemente mais altos do que QIVs. • Sem correlação entre o número de exons deletados e QITs. • Sem diferenças entre médias de QITs dos grupos com e sem deleção. • Houve diferença estatística de QITs entre o grupo com *upstream* e *downstream* ao exon 30. Estes últimos com os menores QITs. • Sem evidência de uma região particular da distrofina ser especificamente responsável pelo QI rebaixado.
17 Tracey et al., 1995	• DMD=19 (6 a 13 anos) • Controles=19 (7 a 11 anos)	• Pacientes com DMD obtiveram resultados significantemente inferiores aos dos controles em todas as medidas da escala Wechsler (QIT, QIV, QIE e os índices de resistência à distração, organização perceptual, velocidade de processamento e compreensão verbal).
18 Bresolin et al., 1994	• DMD=50 (3 a 20 anos)	• 31% dos pacientes com DMD com retardo mental. • QIV inferior ao QIE nos pacientes mais jovens. • Dificuldade de linguagem correlacionada com escores rebaixados em memória operacional verbal e viso-espacial. • 64% dos pacientes apresentaram deleção do gene distrofina, mas sem correlação com resultados de testes.

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados e tópicos de discussão
19 Billard et al., 1992	• DMD=24 (12 a 16 anos) • AME=17 (atrofia muscular espinhal) (12 a 16 anos)	• Pacientes com DMD obtiveram resultados significantemente rebaixados em relação a pacientes com AME quanto ao QIT, QIV, memória lógica e reconhecimento verbal. • QIV significantemente inferior ao QIE em pacientes com DMD. • Sem diferença significante entre grupos quanto ao QIE, fluência verbal, recuperação espontânea imediata e tardia de lista de palavras e de estímulos visuais.
20 Appleton et al. , 1991	• DMD=64 (2 a 22 anos)	• QIVs significantemente inferiores aos QIEs. • Sem correlação entre macrocefalia e escores de inteligência.
21 Rapaportet et al., 1991	• DMD=162 (faixa de idade não informada)	• 50% dos pacientes submetidos à avaliação de inteligência obtiveram QI<70. • Sem diferença significante entre a média de QI de pacientes com e sem deleções dectadas. • 70% (19/27) dos pacientes com deleção no exon 52 apresentaram QI<70, o que sugere possível associação entre a região e a manifestação de retardo mental.
22 Ogasawara, 1989	• DMD=44 (12 a 20 anos) • AME=10 (12 a 19 anos)	• Pacientes com DMD obtiveram média de QITs significantemente inferiores ao grupo com AME. • Sem diferenças estatísticas entre grupos quanto ao QIV e ao QIE. • O grupo com DMD mostrou desempenho significantemente rebaixado em relação ao grupo com AME em medidas de memória operacional verbal. • Dificuldades de memória operacional são fundamentais no rebaixamento intelectual em DMD.
23 Anderson, Routh, & Ionasescu, 1988	• DMD=10 (6 a 16 anos) • Controles=10 (6 a 16 anos)	• Pacientes com DMD obtiverem médias de QITs, QIVs e QIEs significantemente inferiores aos controles. • Os piores desempenhos de pacientes com DMD nos testes Aritmética e Dígitos. • Em tarefa que requer memória para a posição serial de estímulos visuais, não houve diferença entre grupos na recuperação dos itens apresentados recentemente. Porém, os pacientes com DMD tiveram desempenho significantemente inferior na recuperação dos primeiros itens apresentados. • Pacientes com DMD podem processar memória imediata, mas há uma dificuldade de reter a informação por segundos após a sua apresentação.

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Tabela 3. Referências dos estudos revisados e principais achados

Referência	Participantes	Principais achados
24 Dorman Hurley & D'Avignon, 1988	• DMD=25 (10 a 19 anos)	• QIV significantemente inferior ao QIE nos pacientes mais jovens.
25 Whelan, 1987	• DMD=39 (média=11 ± 2 anos) • AME=12 (média=11 ± 3 anos)	• Sem diferenças significantes entre grupos nos testes de inteligência, Vocabulário, Semelhanças, Cubos, Dígitos, Símbolos, fluência verbal, memória verbal e viso-espacial, velocidade e coordenação motora. • Testes de memória imediata, memória viso-espacial e fluência verbal estiveram fora da faixa normal em ambos os grupos. • Alta variabilidade dos resultados, o que sugere a existência de subtipos de DMD quanto ao desempenho neuropsicológico, de modo que a população acometida não deve ser tratada como um grupo homogêneo.
26 Fitzpatrick, Barry, & Garvey, 1986	• DMD=23 (2 a 17 anos) • Controles=22 (4 a 16 anos)	• 3 pacientes com QI<70 e 2 com QI entre 70 e 79. • Baixa inteligência não foi fator protetor contra distúrbios psiquiátricos em DMD. • Distimia, depressão maior e tendência ao isolamento com freqüência significantemente maior entre pacientes com DMD. • Depressão diagnosticada somente em pacientes acima de 9 anos.
27 Miller, Tunnecliffe, & Douglas, 1985	• DMD=25 (8 a 27 anos)	• Pacientes com menor idade obtiveram QIV''s significantemente inferiores aos pacientes com maior idade.
28 Sollee, Latham, Kindlon, & Bresnan, 1985	• DMD=25 (6 a 16 anos)	• Pacientes com menor idade obtiveram resultados significantemente inferiores aos pacientes com maior idade quanto ao QIT, QIV, QIE, subtestes Informação, Vocabulário, Dígitos, Completar Figuras e Arranjo de Figuras e no teste de nomeação. • Pacientes mais velhos tiveram desempenho significantemente inferior no teste de destreza manual. • Sem diferenças entre grupos (≤10 anos e >11 anos) em tarefas de compreensão sintática, linguagem receptiva e integração viso-motora.
29 Leibowitz & Dubowitz, 1981	• DMD=57 (3 a 13 anos)	• QIVs significantemente inferiores aos QIEs • Dados conformam a hipótese de déficit intelectual, especialmente das funções verbais; mas não progressivo e não afeta todos os indivíduos • Desempenho de leitura heterogêneo, com média 1,5 desvios padrões abaixo da média. • O questionário de comportamento mostrou predominância de "perfil anti-social".

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; PC, Paralisia Cerebral; AME, Atrofia Muscular Espinhal; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução; CBCL, Comportamentos da Infância e Adolescência

Conforme os estudos revisados, o rebaixamento do QI dentre pacientes com DMD consistiu um achado freqüente (Hinton, Nereo, Fee & Cyrulnik, 2006; Giliberto et al., 2004; Felisari et al., 2000; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2000; Tracey et al., 1995; Buschby et al, 1995; Bresolin et al., 1994; Apleton, Bushby, Gardner, Medwin & Kelly, 1991; Rapaport et al., 1991; Ogasawara, 1989; Fitzpatrick, Barry & Garvey, 1986; Anderson, Routh & Ionasescu, 1988; Solle, Latham, Kindlon & Bresnan, 1985).

Com a finalidade de se reduzir os efeitos do comprometimento motor sobre as medidas neuropsicológicas, alguns autores incluíram a participação de pacientes com comprometimento motor decorrente de outras condições: Atrofia Muscular Espinhal (AME) e Paralisia Cerebral (PC). Comparados com indivíduos com AME, pacientes com DMD apresentaram QIs significantemente mais baixos (Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998) e desempenhos rebaixados em tarefas que requerem memória lógica, reconhecimento verbal (Billard et al., 1992) e memória operacional verbal (Ogasawara, 1989).

Por outro lado, outros achados são divergentes, segundo os quais não foram observadas diferenças com relevância estatística entre pacientes com DMD e AME quanto aos QIVs e QIEs (Ogasawara, 1989) e nos testes de Vocabulário, Semelhanças, Cubos, Dígitos, Símbolos, fluência verbal, habilidade viso-espacial, velocidade e coordenação motora (Whelan, 1987). Além disso, Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo (2007) não encontraram diferenças significantes entre os QIVs de pacientes com DMD e com PC.

Achados da literatura prévia mostram dissociação entre QIV e QIE dentre pacientes com DMD, com maior prejuízo dos componentes verbais (Cotton, Voudoris & Greenwood, 2005; Billard et al, 1998; Moizard et al, 1998; Bresolin et al, 1994; Appleton et al., 1991; Anderson et al., 1988; Leibowitz & Dubowitz, 1981). A DMD também foi associada a dificuldades verbais proeminentes quanto à linguagem

expressiva e compreensiva (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Hinton et al, 2000), compreensão de convenções sociais (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001), leitura e escrita (Hinton, De Vivo, Fee, Goldstesin & Stern, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Moizard et al., 1998; Leibowitz & Dubowitz, 1981) e habilidade para cálculos (Hinton, De Vivo, Fee, goldstein & Stern, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Anderson, Routh & Ionasescu, 1988). Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand (1998) verificaram dificuldade na leitura de "não palavras" dentre os pacientes com DMD, sugerindo déficit semelhante ao observado na dislexia. Segundo Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern (2001) e Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern (2000), trata-se de déficit verbal específico caracterizado por dificuldade em atividades que requerem atenção à informação verbal complexa, o que prejudica a aquisição acadêmica.

Além disso, as dificuldades nas habilidades verbais representadas pelo QIV são proeminentes nos pacientes mais jovens (as idades variam conforme os estudos) (Cotton et al., 2005 e 2001; Bresolin et al., 1994; Miller, Sollee, Latham, Kindlon & Bresnan, 1985; Tunnecliffe & Douglas, 1985; Dorman, 1988) o que sugere a não progressão do prejuízo. Conforme os estudos de Dorman, Hurley & D'Avignon (1988), Miller, Tunnecliffe & Douglas (1985) e Sollee, Latham, Kindlon & Bresnan (1985) a dissociação entre QIV e QIE com maior comprometimento das habilidades verbais foi verificado somente dentre os pacientes mais jovens. Por outro lado, Cyrulnik et al. (2008) examinaram crianças mais jovens com DMD, de 3 a 6 anos, verificando desempenhos significantemente inferiores aos dos controles em diversas atividades, tanto verbais quanto viso-espaciais. Os autores sugerem a ocorrência de prejuízos mais generalizados em crianças mais jovens, que posteriormente se tornam específicos das habilidades verbais.

Dentre os estudos que investigaram a possibilidade de alterações neuropsicológicas não restritas aos aspectos intelectuais gerais de pacientes com

DMD, foram descritos prejuízos de memória semântica (Giliberto et al., 2004; Wicksell et al, 2004), memória espontânea verbal e viso-espacial de curto e longo prazo (Wicksell et al, 2004), funções executivas quanto à fluência verbal e ao planejamento de ações (Wicksell et al., 2004), compreensão de convenções sociais (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2000) e memória narrativa (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2000).

Em contraste aos achados descritos acima, não foram verificadas diferenças com relevância estatística entre os desempenhos de pacientes com DMD e controles no que se refere às habilidades intelectuais gerais (Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001), à aprendizagem verbal e visual (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001), prendizagem perceptual-motora (Nakafuji & Tsuji, 2001), memória verbal e visual sob reconhecimento e planejamento viso-espacial (Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004), compreensão de convenções sociais (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2000), fluência verbal fonética e semântica, nomeação e capacidade de abstração (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001).

Quanto às dificuldades verbais descritas em pacientes com DMD, vários autores sustentam a hipótese de déficit específico de memória verbal imediata e memória operacional (medida com tarefa de repetição de números na ordem direta e inversa), o que prejudicaria as demais funções verbais e o processamento intelectual geral (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007; Hinton, De Vivo, Fee, Goldstein & Stern, 2004; Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998; Ogasawara, 1989), mas não a consolidação ou recuperação de longo prazo (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007). Com base no modelo de memória de Baddeley e Hitch (1974), Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo (2007) sugerem que a DMD prejudica a capacidade de *loop* fonológico, de modo que menos informação verbal pode ser

processada após ouvida. Assim, os pacientes teriam dificuldades em lidar com apresentações ou instruções longas devido ao período curto no *loop* fonológico. Isto produziria interferência precoce na aquisição da linguagem e sua expressão e ainda poderia explicar os baixos QIVs, uma vez que as instruções padronizadas dos testes não permitem repetições.

Conforme os estudos mencionados, verificam-se resultados incongruentes e não conclusivos quanto às funções afetadas na DMD, o que sugere a necessidade de maior investigação. Além disso, deve-se considerar a questão da heterogeneidade dentre os pacientes com DMD, verificada tanto nos aspectos neuropsicológicos, quanto no comprometimento muscular é proeminente (Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001). A alta variabilidade dos dados aponta para diferenças individuais na DMD, o que sugere a existência de subgrupos distintos dentre a população com DMD, que não deve ser tratado como um grupo homogêneo. A identificação de subgrupos mediante integração genótipo/fenótipo com perfis neuropsicológicos na DMD proporcionaria implicações importantes quanto ao prognóstico e ao manejo clínico.

Um estudo recente estabeleceu subgrupos formados a partir de 70 pacientes classificados em 4 subgrupos: A (comprometimento motor e intelectual severo – 20%); B (comprometimento motor severo e condição intelectual intermediária – 28%, DMD clássica); C (inteligência normal e comprometimento motor tardio – 22%) e D (comprometimento motor puro – 30%) (Desguerre et al., 2009).

Estudos referentes aos aspectos comportamentais são escassos e demonstraram isolamento, auto-depreciação, insegurança, ansiedade, labilidade afetiva e depressão (Roccella, Pace & Gregório, 2003), especialmente nos pacientes mais velhos (Fitzpatrick, Barry & Garvey, 1986). Segundo Roccella, Pace & Gregório (2003), a perda da marcha é o momento crítico para a manifestação de distúrbios

psicológicos. Cyrulnik et al. (2008) verificaram atraso nas áreas da comunicação, atividades diárias e socialização em pacientes na faixa etária de 3 a 6 anos.

Mediante a aplicação do Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL), Hinton, Nereo, Fee & Cyrulnik (2006) mostraram que pacientes com DMD tiveram maior freqüência de *problemas sociais* em relação aos dados normativos e comparados com pacientes com PC. Os problemas sociais no CBCL incluem itens referentes a dependência aos adultos, queixa de solidão, sentir ciúmes com facilidade, aborrecer-se com facilidade, não sentir-se querido pelas outras crianças, e problemas de fala. Comparados com controles não afetados, jovens com DMD tiveram maior freqüência de *problemas de atenção* além dos *problemas sociais*.

Quanto à relação entre aspectos neuropsicológicos e dados genéticos, achados prévios mostraram maiores proporções de retardo mental (definido por QI<70) associado a deleções distais do gene distrofina, especialmente nas isoformas da proteína distrofina Dp140 (Giliberto, Ferreiro, Dalamon & Szijan, 2004; Bardoni et al., 2000, Felisari et al., 2000) e Dp71 (Moizard et al., 1998, 2000). Porém, nem todos os pacientes têm deleções detectáveis nas Dp71 e Dp140 e poderia se esperar que estes pacientes não tivessem déficits verbais ou viso-espaciais, o que não necessariamente corresponde à realidade. Portanto, há a necessidade de mais estudos sobre estas e outras isoformas presentes no cérebro (Cotton, Voudoris & Kenwood, 2001).

Em outro estudo, o exon 52 foi relacionado ao retardo mental com a observação do QI<70 em 70% de uma amostra composta por 27 pacientes com DMD e deleção no exon referido (Rapaport et al., 1991). Pacientes com deleção *downstream* ao exon 30 (referente à Dp260) obtiveram QIs significantemente inferiores aos dos pacientes com deleção *upstream* ao mesmo exon (Bushby et al., 1995).

Por outro lado, não foram verificadas diferenças de QIs entre pacientes com e sem deleção detectadas (Bushby et al. ,1995; Breslolin et al., 1994; Rapaport et al.

1991). Também não foi encontrada associação entre o número de exons deletados e QIs (Bushby et al., 1995; Bresolin et al., 1994).

Observa-se que poucos estudos abordam os aspectos genéticos da DMD em associação com déficits neuropsicológicos, o que limita a compreensão da doença. Além disso, a maioria destes estudos limitou-se à verificação da associação entre habilidades intelectuais gerais e os dados genéticos. Somente um estudo (Moizard et al., 1998) mostrou que pacientes com deleção ou duplicação na Dp140 apresentaram dificuldade de leitura além de menores QIVs em relação ao grupo sem mutação nesta isoforma, mas sem a abordagem de outros aspectos neuropsicológicos. Segundo os autores, não houve diferença ignificante entre os grupos com e sem deleção na isoforma cerebral nos testes de memória verbal aplicados (lista de palavras e memória lógica).

Uma vez que as funções intelectuais englobam as principais funções cognitivas (Miotto, Lucia & Scaff, 2007), o exame exclusivo da associação entre dados genéticos e habilidades intelectuais gerais deve ocultar possíveis prejuízos em funções específicas associados a alterações genéticas. Portanto, a avaliação neuropsicológica detalhada associada aos resulados de exames genéticos pode contribuir para esta compreensão.

1.3 Objetivos

- Examinar as funções intelectuais gerais de pacientes com DMD.
- Examinar a possibilidade de alterações neuropsicológicas e de comportamento/humor em pacientes com DMD.
- Examinar a possibilidade de rebaixamento intelectual e outras alterações neuropsicológicas específicas em pacientes com DMD e deleção na Dp140 (correspondente a deleção *downstream* ao exon 45 da distrofina), o que confere o caráter inédito ao estudo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Participantes

Participaram do estudo 63 pacientes com diagnóstico de DMD e 38 indivíduos não afetados pela doença, que formaram o grupo controle.

Os pacientes com DMD (sexo masculino, 6 a 26 anos de idade) foram encaminhados pela Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM), onde fazem acompanhamento médico, fisioterapêutico, ocupacional e pedagógico. Para inclusão no grupo foi necessário o diagnóstico de DMD, condição de comunicação adequada coma a pesquisadora e a freqüência na escola por período mínimo de 6 meses. Os critérios de exclusão consistiram nos históricos de trauma crânio-encefálico, epilepsia, tumor, perda da consciência ou parada cárdio-respiratória.

Todos os pacientes com DMD que freqüentavam a instituição no contexto do estudo (n=73) foram examinados. Entretanto, 10 pacientes foram excluídos da amostra em decorrência dos seguintes motivos: histórico de quadro epilético (n=2), parada cárdio-respiratória (n=1), perda da consciência (n=1), dificuldade grave na comunicação (n=3), freqüência escolar por período inferior a 6 meses ou nunca ingressou na escola (n=2) e recusa em fazer as tarefas propostas (n=1). No total, 63 jovens com DMD participaram do estudo.

A tabela 4 a seguir apresenta dados demográficos e clínicos do grupo de pacientes com DMD.

Tabela 4. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD

	n	%	Média (DP)	Min	Máx
Sexo					
Masculino	63	100			
Idade (anos)	63	100	15 (5)	6	26
Escolaridade					
Ensino regular (anos de estudo)	57	90	5 (3)	1	16
Ensino especial	6	10			
Idade no diagnóstico	51	81	5,4 (2,6)	0	12
Uso de cadeira de rodas					
Sim	53	84			
Não	10	16			

n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; Min, mínimo; Max, máximo

O grupo examinado é heterogêneo quanto às distribuições idade (6 a 26 anos) e escolaridade (1 a 16 anos de estudo formal). Seis pacientes (10% da amostra) participam de programas de educação especial, devido a dificuldades graves de aprendizagem. Apenas 10 pacientes (16%) não fazem uso de cadeira de rodas.

O grupo controle foi composto por 38 jovens do sexo masculino (6 a 26 anos de idade; 1 a 16 anos de estudo formal) não acometidos por distrofias (tabela 5). Foram recrutados dentre familiares (irmãos ou primos de pacientes com DMD) não acometidos pela doença, alunos dos ensinos fundamental e médio da Escola de Aplicação da Faculdade de Educação da USP (FEUSP) e do Núcleo Sócio Educativo do Jaguaré e funcionários do Instituto de Psicologia da USP (IPUSP). Os critérios de exclusão do grupo controle correspondem aos mesmos referentes ao grupo de pacientes com DMD.

Tabela 5. Dados demográficos do grupo controle

	n	%	Média (DP)	Min	Máx
Sexo					
Masculino	38	100			
Idade (anos)	38	100	16 (6)	6	26
Escolaridade					
Ensino regular (anos de estudo)	38	100	8 (4)	1	15

n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; Min, mínimo; Max, máximo

2.2 Procedimentos

O estudo foi conduzido conforme desenho *observacional transversal*, mediante a comparação dos desempenhos de pacientes com DMD e controles em testes neuropsicológicos e medidas de comportamento e sintomas psiquiátricos. Também foram realizadas medidas de comparação intragrupo.

Cada participante foi submetido à avaliação neuropsicológica composta pelas seguintes etapas:

a) entrevista semi-estruturada de anamnese realizada com o participante e/ou pais/responsáveis para coleta de dados demográficos e clínicos;

b) aplicação de testes e inventários padronizados.

A bateria de avaliação neuropsicológica incluiu testes para avaliação de funções intelectuais gerais, atenção, funções executivas, memória, funções viso-espaciais, linguagem e habilidades acadêmicas, além de inventários para exame de aspectos comportamentais e sintomas de depressão.

As sessões de avaliação neuropsicológica dos pacientes com DMD foram conduzidas na ABDIM durante os intervalos entre as terapias. Os participantes do grupo controle foram examinados nas dependências do Instituto de Psicologia da USP

O estudo seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinski e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP (registro SISNEP CAAE: 0026.0.198.000-06). Os responsáveis pelos participantes com idades inferiores a 18 anos (ou pelos pacientes com DMD cujo comprometimento cognitivo impediu a assunção de responsabilidades) assinaram termo de consentimento informado após leitura (anexo 1) previamente à execução das etapas da avaliação neuropsicológica e foram informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa. O procedimento foi

realizado com o próprio participante nos casos de idade igual ou superior a 18 anos e condição cognitiva adequada (anexo 2).

2.21 Avaliação Genética

Os dados referentes ao os possíveis sítios de deleções no gene distrofina dos pacientes com DMD foram disponibilizados por equipe do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da USP. A avaliação genética visando à identificação de deleções foi realizada por profissionais especializados.

Para se evitar ou diminuir os efeitos de viezes na aplicação dos testes neuropsicológicos, o estudo também se caracterizou pelo tipo *cego,* de modo que a pesquisadora somente teve acesso às informações referentes à presença de deleções no gene distrofina após a conclusão das avaliações neuropsicológicas de todos os pacientes com DMD. A tabela 5 lista as proporções dos dados genéticos dos pacientes com DMD.

Tabela 6. Números de ocorrências e proporções dos dados genéticos dos pacientes com DMD

	n	%
Com deleção	34	54
Sem deleção	17	27
Não informado	12	19

n, número de casos

2.3 Instrumentos de avaliação

A tabela 7 lista os instrumentos de avaliação em associação com os principais domínios examinados e a respectiva referência.

Tabela 7. Descrições e referências dos instrumentos de avaliação utilizados

Instrumentos de avaliação	Domínios examinados	Referências
Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III)	Habilidades intelectuais gerais	Figueiredo, 2002
Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III)	Habilidades intelectuais gerais	Nascimento, 2004
Subteste Informação	Conhecimentos gerais	
Subteste Semelhanças	Elaboração de conceitos verbais	
Subteste Aritmética	Cálculos mentais simples; memória operacional	
Subteste Vocabulário	Conhecimento de vocabulário	
Subteste Compreensão	Compreensão de normas e regras sociais	
Subteste Dígitos	Retenção imediata de informações verbais; controle mental e memória operacional verbal	
Subteste Procurar Símbolos	Atenção visual seletiva e concentrada	
Subteste Códigoss	Atenção visual dividida, coordenação viso-motora	
Subteste Arranjo de Figuras	Associação lógica espacial e temporal	
Subteste Completar Figuras	Percepção visual	
Subteste Cubos	Planejamento viso-espacial e viso-construção	
Teste das Matrizes Progressivas – Escala Geral	Habilidades intelectuais gerais	Campos, 2004
Teste de Aprendizado Verbal de Rey	Capacidade de aprendizagem de informações verbais; recuperação espontânea em curto/longo prazo e após influência de fatores de distração e reconhecimento em longo prazo	Strauss, Sherman & Spreen, 2006
Teste de Organização Visual de Hooper	Organização e síntese mental de elementos viso-espaciais	Boyd, 1981
Teste de Fluência Verbal		Strauss, Sherman & Spreen, 2006
Categoria fonética (FAS)	Fluência verbal fonética	
Categoria semântica (animais)	Fluência verbal semântica	
Teste Wisconsin de Classificação de Cartas	Elaboração de conceitos; flexibilidade mental; manutenção do contexto	Cunha et a., 2005

Tabela 7. Descrições e referências dos instrumentos de avaliação utilizados

Instrumentos de avaliação	Domínios examinados	Referências
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)		Cambridge Cognition, 2005
Subteste *Simple Reaction Time (SRT)*	Tempo de reação simples	
Subteste *Choice Reaction Time (CRT)*	Tempo de reação com dupla escolha	
Subteste *Rapid Visual Information Processing (RVP)*	Atenção visual sustentada	
Subteste *Stop Signal Task (SST)*	Controle inibitório	
Subtes *Spatial Span (SSP)*	Retenção imediata de informações visuais; controle mental; memória operacional visual	
Subteste *Pattern Recognition Memory (PRM)*	Reconhecimento de estímulos visuais simples em curto e longo prazo	
Subteste *Delayed Matching to Sample (DMS)*	Percepção e reconhecimento de estímulos visuais complexos em curto prazo	
Subteste *Spatial Recognition Memory (SRM)*	Memória viso-espacial de curto prazo	
Subteste *Information Sampling Task (IST)*	Tomada de decisão e avaliação de risco	
Inventário de Depressão de Beck (BDI)	Sintomas de depressão	Cunha, 2001
Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL)	Competência social e problemas de comportamento	Achenbach, 1991
Brooke Upper Extremity Functional Rating Scale	Avaliação da função dos membros superiores para pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne	Brooke, Griggs, Mendell, Fenichel, Shumate & Pellegrino, 1981

2.31 Escala Wechsler de Inteligência para Crianças 3ºed. (WISC-III) (Figueiredo, 2002)

Avalia a capacidade intelectual de crianças e adolescentes até 16 anos. É formada de 13 subtestes, os quais medem aspectos diversos da inteligência. Os quocientes de inteligência (QIs) são medidas de desempenho compostas que resumem os resultados obtidos em conjuntos de subtestes. O QI verbal é obtido pela soma dos *pontos ponderados* (corrigidos por idade) dos testes verbais e de modo análogo, o QI de Execução é calculado pelos resultados de subtestes viso-espaciais. A soma dos pontos ponderados de subtestes verbais e de execução produz o QI Total, como uma medida da capacidade intelectual geral. A escala é composta por 6 subtestes verbais e 7 de execução. No presente estudo, não foram utilizados os subtestes Armar Objetos e Labirintos. Uma vez que Armar Objetos compõe o conjunto de subtestes necessários para o cálculo dos QI´s de Execução e Total, fez-se necessária a transformação proporcional da soma dos pontos ponderados para posterior estabelecimentos dos QI´s referidos. Os QI´s correspondem a medidas quantitativas de desempenho, o que permite uma interpretação qualitativa dos mesmos. A tabela 8 mostra as descrições qualitativas dos escores em QI.

Tabela 8. Descrições qualitativas dos escores em QI

QI	Classificação
130 e acima	Muito Superior
120 a 129	Superior
110 a 119	Média Superior
90 a 109	Média
80 a 89	Média Inferior
70 a 79	Limítrofe
69 e abaixo	Intelectualmente Deficiente[a]

Fonte: Nascimento, 2004

[a]O termo *Intelectualmente Deficiente* foi adotado no WISC-III para designar QIs compatíveis com retardo mental. No WAIS-III, *Extremamente Baixo* é o termo correspondente. Em ambos os casos, a classificação aponta indício de retardo mental, porém não define o diagnóstico.

Entretanto, deve-se salientar que o QI<70 não é suficiente para o diagnóstico de retardo mental. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª ed. (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) o diagnóstico de retardo mental também depende de aspectos referentes ao comportamento adaptativo e à idade em que se manifestam os sintomas (a qual deve ser inferior aos 18 anos, uma vez que o retardo mental corresponde a um transtorno do desenvolvimento).

A tabela 9 lista os subtestes utilizados no presente estudo, agrupados por tipo, verbal ou de execução.

Tabela 9. Subtestes verbais e de execução do WISC-III utilizados no presente estudo

Verbal	Execução
Informação	Completar Figuras
Semelhanças	Códigos
Aritmética	Arranjo de Figuras
Vocabulário	Cubos
Compreensão	Procurar Símbolos
Dígitos	

*O subteste Dígitos é suplementar, não utilizado para cálculo de QI´s

O WISC-III foi utilizado tanto como um instrumento para avaliação de inteligência geral por meio dos escores transformados em QI´s quanto como um instrumento de avaliação de diversas funções neuropsicológicas através de análises específicas da cada subteste.

Descrição dos subtestes verbais

a) Informação – fornece uma estimativa do nível informação geral do examinando por meio de questões sobre conhecimentos gerais.

b) Semelhanças – medida de funções executivas quanto à capacidade de abstração na extração de conceitos verbais comuns e generalizações. Consiste em pares de palavras

apresentadas oralmente para que o examinando forneça a semelhança existente entre as mesmas ou os conceitos comuns que as permeiam.

c) Aritmética – avalia o controle mental para operar informações e a habilidade para cálculos. São apresentados problemas aritméticos, os quais o examinando deve resolver mentalmente e responder oralmente.

d) Vocabulário – examina a capacidade de conhecimento e conceituação de vocabulário. São apresentadas palavras verbalmente para que o examinando estabeleça os significados correspondentes.

e) Compreensão – como medida da compreensão de situações cotidianas e conceitos e regras sociais, são apresentadas perguntas que envolvem os itens referidos;

f) Dígitos – dividido em 2 etapas, o subteste requer que o examinando repita seqüências numéricas indicadas oralmente conforme a mesma ordem em que foram apresentadas ou em ordem inversa. Dígitos Ordem Direta avalia a amplitude atencional verbal do examinando, enquanto Dígitos Ordem Inversa fornece uma medida do controle mental para operar informações verbais, o que também corresponde a uma medida de memória operacional.

Descrição dos subtestes de execução

a) Completar Figuras – avalia percepção visual e senso lógico na identificação de partes importantes omitidas em figuras de objetos e cenas comuns.

b) Códigos – dentre os processos atencionais, avalia principalmente a capacidade complexa de divisão do foco da atenção, por meio do pareamento entre símbolos e formas simples (para crianças até 7 anos) ou números (para examinandos a partir de 8 anos).

c) Arranjo de Figuras – avalia funções executivas quanto à capacidade de integração e organização espacial/temporal de informações múltiplas. São apresentadas gravuras que o examinando deve ordenar conforme seqüências lógicas temporais e espaciais.

d) Cubos – para exame de planejamento viso-espacial e viso-construção, o examinando reproduz modelos bidimensionais utilizando cubos de 2 cores.

e) Procurar Símbolos – avalia as capacidades de seleção e sustentação atencional. A tarefa consiste em verificar se um de determinados símbolos alvos (apresentados em pares) está contido dentre séries de estímulos de busca compostas por 5 itens.

2.32 Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ºed. (WAIS-III) (Nascimento, 2004)

Corresponde ao instrumento para exame da capacidade intelectual de jovens e adultos de 16 até 89 anos. No presente estudo, padronizou-se a utilização da escala infantil (WISC-III) para todos os participantes com idade até 16 anos, enquanto o WAIS-III foi aplicado aos jovens a partir de 17 anos.

Equivalente à Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-III), o WAIS-III contém subtestes verbais e de execução, 12 análogos aos da escala infantil (descritos no item anterior) e 2 subtestes novos inclusos na 3ª edição: Raciocínio Matricial e Seqüências de Números e Letras, não utilizados neste estudo. Uma vez que Raciocínio Matricial compõe o conjunto de subtestes necessários para o cálculo dos QI´s de Execução e Total do WAIS-III, fez-se necessária a transformação proporcional da soma dos pontos ponderados para o estabelecimento dos mesmos.

O agrupamento de subtestes do WAIS-III também fornece 4 índices fatoriais: Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Memória Operacional (semelhante ao fator

Resistência à Distração do WISC-III) e Velocidade de Processamento, não inclusos dentre os resultados do presente estudo.

Tal como na análise do WISC-III, os subtestes do WAIS-III também foram considerados independentemente dos agrupamentos para estabelecimento de QI´s, de modo a fornecer medidas neuropsicológicas diversas.

2.23 Teste das Matrizes Progressivas – Escala Geral (Campos, 2004)

Também conhecido como Teste de Raven, o Teste das Matrizes Progressivas – Escala Geral substituiu as escalas Wechsler de inteligência para exame do potencial intelectual de pacientes com DMD cuja dificuldade motora impossibilitou a aplicação dos subtestes que requerem atividades motoras manuais. A escala é formada por 60 problemas divididos em 5 séries, A, B, C, D e E, cada qual composta por 12 matrizes. As matrizes incluem 9 figuras impressas. Em cada matriz, falta uma das figuras para que o examinando selecione, dentre 8 possibilidades, aquela que completa a matriz formando uma seqüência lógica. A resposta correta revela a capacidade de descobrir relações entre as figuras, mediante o desenvolvimento sistemático de raciocínio lógico.

2.34 Teste de Aprendizado Verbal de Rey (RAVLT) (Strauss, Sherman & Spreen, 2006)

O Teste de Rey corresponde a uma medida de memória verbal. O procedimento consiste na memorização e repetição de uma lista de 15 palavras apresentadas verbalmente. São administradas 5 tentativas de memorização, interrompendo-se anteriormente, caso o examinando evoque todas as palavras em três tentativas consecutivas (etapa de aprendizagem). Em seguida, é lida outra lista (etapa de interferência) e solicitada a recuperação destas novas palavras. Logo após, são requeridas

as palavras da lista inicial (fase de retenção após interferência) sem apresentação prévia das mesmas. Decorridos 20 minutos, as palavras da lista inicial são novamente solicitadas sem apresentação prévia (etapa de recuperação tardia). Esta fase é seguida da etapa de reconhecimento em que são apresentadas por escrito 45 palavras em que o examinando deve reconhecer quais destas compuseram a primeira lista.

2.35 Teste de Organização Viso-perceptiva de Hooper (Boyd, 1981)

O teste de Hooper avalia habilidades viso-espaciais quanto à organização e síntese mental de estímulos visuais. São apresentadas 30 figuras de objetos/animais particionados, como quebra-cabeças. O examinando deve reconhecer os objetos arranjando-se as partes mentalmente, o que requer síntese visual e organização perceptual.

2.36 Teste de Fluência Verbal (Strauss, Sherman & Spreen, 2006)

Corresponde a uma medida da fluência verbal através da requisição de palavras iniciadas com determinada letra informada pelo avaliador, quantas forem possíveis para o examinando emitir em um período de um minuto. “F”, “A” e “S” são as letras administradas neste teste, também conhecido como “FAS” ou teste de fluência verbal categoria fonética. No teste para categoria semântica são solicitados nomes de animais independente da letra inicial da palavra.

2.37 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Cunha et al., 2005)

Exame de funções executivas (raciocínio abstrato, capacidade de planejamento, flexibilidade mental para elaboração de estratégias na resolução de problemas e

manutenção da meta). Inclui 132 cartões (quatro são modelos), cada um contendo figuras que podem variar quanto à forma (triângulo, estrela, cruz ou círculo), cor (vermelho, verde, amarelo ou azul) e quantidades (uma, duas, três ou quatro figuras). A tarefa consiste em combinar os cartões a um dos quatro modelos apresentados, conforme critérios pré-estabelecidos (mesma cor, forma ou quantidade) que deverão ser deduzidos pelo examinando (figura 5). Em cada protocolo, foram registrados os números de erros totais e perseverativos; respostas de nível conceitual (respostas corretas em blocos de pelo menos três acertos consecutivos); categorias completas (0 a 6) e perdas de meta (cinco ou mais acertos consecutivos até nove, seguidos de um erro).

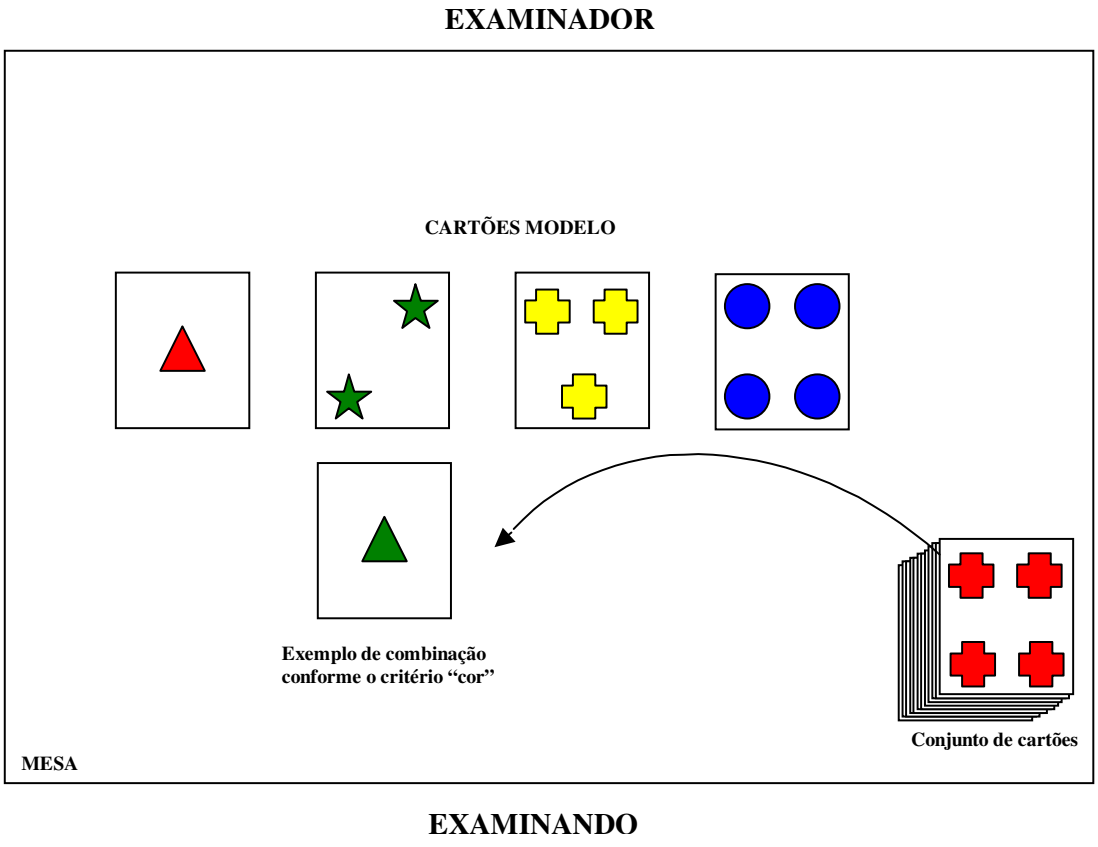

Figura 5. Aplicação do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

3.38 Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Cunha, 2001)

Corresponde a um complemento ao diagnóstico prévio de depressão, realizado pelo ponto de vista do paciente, avaliando a profundidade da depressão. Neste estudo foi utilizada a versão padronizada a adaptada para a população brasileira (Cunha, 2001). O inventário inclui 21 itens, cada qual contendo quatro afirmativas das quais o examinando seleciona aquela que lhe é mais apropriada.

2.39 Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) (Achenbach, 2001)

O CBCL consiste em um inventário para o exame comportamental de crianças e adolescentes de 6 a 18 anos. Inclui itens referentes à competência social e aos problemas de comportamento. O perfil social é avaliado por 16 itens divididos 3 escalas: atividades, sociabilidade e escolaridade. O perfil comportamental é constituído pelas respostas de 104 questões agrupadas em oito escalas individuais, as quais foram utilizadas no presente estudo: isolamento, queixas somáticas, ansiedade/depressão, problemas sociais, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento de quebrar-regras e agressividade. O inventário é aplicado em entrevista com informante de convívio próximo da criança ou adolescente (mãe, pai ou responsável).

2.310 Bateria neuropsicológica computadorizada *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTABeclipse)* (Cambridge Cognition, 2005)

Consiste em um *software* (CANTABeclipse v3.0) que inclui 22 testes para avaliação de atenção, funções executivas, memória operacional, memória verbal e visual e tomada de decisão. Para registro das respostas, o teste inclui uma tela sensível ao toque (acoplada ao monitor do computador que contém o *software* instalado) ou uma caixa de respostas (figura 6), conforme requerido pelo teste, de modo que vários parâmetros da resposta (item escolhido, tempo de reação, etc) são armazenados pelo *software*.

Figura 6. Caixa de respostas do CANTABeclipse. Cambridge Cognition, 2005

Nesse estudo, os testes do CANTAB que requerem a tela sensível ao toque foram realizados com a utilização do mouse para emissão das respostas, uma vez que a fraqueza muscular e dificuldade motora característica da DMD impedem o toque adequado da tela. Os participantes do grupo controle foram examinados mediante a mesma condição.

Com a finalidade de aplicação no presente estudo, foram selecionados 9 testes para a avaliação de: atenção (*Simple Reaction Time – SRT, Choice Reaction Time - CRT* e *Rapid Visual Information Processing – RVP*), funções executivas (*Stop Signal Task - SST*),

memória visual (*Pattern Recognition Memory – PRM*, *Delayed Matching to Sample – DMS*, e *Spatial Recognition Memory - SRM*), memória operacional (*Spatial Span - SSP*) e tomada de decisão (*Information Sampling Task - IST*).

Os testes selecionados para aplicação no presente estudo são descritos a seguir:

a) Simple Reaction Time (SRT)

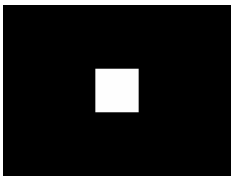

Figura 7. Tela e estímulo do *SRT*

Corresponde a uma medida de tempo de reação simples. Na tarefa, o examinando deve pressionar o botão direito da caixa de respostas toda vez que surgir o estímulo (quadrado branco) na tela.

b) Choice Reaction Time (CRT)

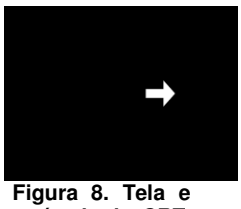

Figura 8. Tela e estímulo do *CRT*

Também examina tempo de reação, porém, sob um paradigma de dupla escolha, em que a resposta depende de um estímulo incerto (seta que aponta para direita ou para a esquerda). O examinando deve pressionar o botão da caixa de resposta correspondente à direção da seta.

c) Rapid Visual Information Processing (RVP)

Figura 9. Tela e estímulo do *RVP*

Teste de atenção visual sustentada. O centro da tela mostra uma caixa que contém dígitos, de 2 a 9, apresentados em seqüência aleatória. O examinando deve pressionar o botão direito da caixa de respostas imediatamente após cada ocorrência da seqüência 3-5-7.

d) Stop Signal Task (SST)

Figura 10. Tela e estímulo do *SST*

Corresponde a um teste de controle inibitório de respostas automáticas. O examinando deve apertar o botão direito ou esquerdo da caixa de respostas conforme a orientação da seta apresentada no centro da tela, porém, deve inibir o ato motor em toda ocorrência de um sinal audível.

e) Pattern Recognition Memory (PRM)

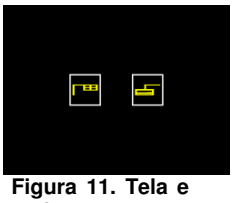

Figura 11. Tela e estímulo do *PRM*

Avalia memória visual (reconhecimento). Apresenta-se uma série de 12 padrões visuais (um por vez) no centro da tela. Na 1ª fase (recuperação imediata), o examinando deve indicar (com o mouse) dentre 2 padrões apresentados, aquele que foi mostrado anteriormente. Em seguida, apresenta-se nova seqüência de 12 padrões visuais, que deverão ser reconhecidos após 20 minutos (recuperação tardia).

f) Delayed Matching to Sample (DMS)

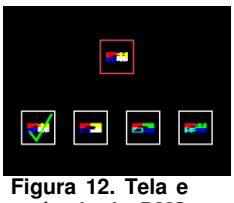

Figura 12. Tela e estímulo do *DMS*

Examina percepção e memória visual por pareamento de um estímulo alvo e 4 para escolha apresentados simultaneamente ou após intervalo. Apresenta-se um estimulo visual complexo (modelo) que deverá ser reconhecido simultaneamente à apresentação modelo, ou após intervalos de 0, 4 ou 12 segundos.

g) Spatial Recognition Memory (SRM)

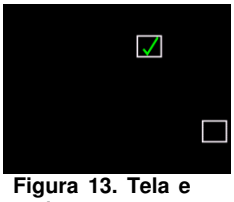

Figura 13. Tela e estímulo do *SRM*

Trata-se de um teste de memória viso-espacial sob reconhecimento. Inicialmente, o estímulo (quadrado branco) surge na tela em 5 posições diferentes. Na fase de reconhecimento, são apresentados pares de quadrados, um dos quais em local previamente alocado, que deve ser indicado pelo examinando.

h) Spatial Span (SSP)

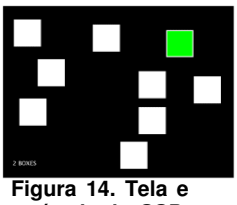

Figura 14. Tela e estímulo do *SSP*

Avalia as capacidades de retenção imediata de informações visuais (ordem direta) e o controle mental para operá-las (ordem inversa), correspondente, portanto, à uma medida de memória operacional. São apresentados 9 quadrados brancos, alguns dos quais ficam brevemente coloridos em uma ordem variada, a qual o examinando deve indicar. Aplica-se inicialmente a ordem direta (na qual devem ser indicados os quadrados que mudaram de cor conforme e mesma ordem em que foram apresentados) e em seguida, a ordem inversa.

i) Information Sampling Task (IST)

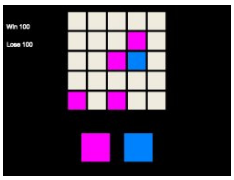

Figura 15. Tela e estímulo do *DMS*

Corresponde a uma medida do processo de decisão com evidência da informação prévia disponível. A tela apresenta uma matriz 5X5 formada por quadrados cinzas e 2 quadrados maiores coloridos abaixo.

O examinando é instruído tratar-se de um jogo para acumular pontos, em que se pode ganhar caso tenha decisão correta sobre qual cor é majoritária “abaixo” dos quadrados cinzas. Para tanto, deve “abrir” algumas caixas, clicando com o *mouse,* de modo que permaneçam abertas, com a cor exposta. Após a decisão sobre qual a cor majoritária, deve indicar a escolha ao clicar em um dos quadrados coloridos abaixo. O examinando inicia cada tentativa com 250 pontos, mas perde 10 a cada quadrado aberto. Uma decisão errada tem um custo de 100 pontos.

2.311 *Brooke Upper Extremity Functional Rating Scale* (Brooke et al., 1981)

A Escala de Brooke foi utilizada para a avaliação da motricidade dos membros superiores (braços e mãos). Tem validação exclusiva para pacientes com DMD. Os escores variam de 1 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 das mãos.

2.4 Análise de Dados

Utilizou-se o teste de Kolmogorov–Smirnov para a verificação da distribuição normal dos dados. Para comparação do desempenho neuropsicológico entre grupos, foram realizadas análises de variância para amostras independentes com 1 fator (*one-way* ANOVA). A investigação das possíveis diferenças entre os QIVs e QIEs intragrupos foi conduzida com o teste *t* de Student para amostras pareadas. Foram realizadas análises de regressão linear para a identificação de possíveis covariáveis associadas ao desempenho neuropsicológico dos participantes (idade, escolaridade, QIs, pontos ponderados no subteste Dígitos das escalas Wechsler, escores de depressão e de comprometimento motor). Após o estabelecimento de covariáveis, estas foram adicionadas ao modelo de análise de variância para a verificação do predomínio ou não das diferenças de desempenho entre grupos. Os procedimentos incluiram a remoção de *outliers* previamente às análises. Todas as análises quantitativas foram realizadas com o programa estatístico STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001) e $p<0,05$ foi estabelecido como nível de significância.

3. RESULTADOS

3.1 Avaliação de inteligência dos pacientes com DMD

A aplicação das escalas Wechsler permitiu o estabelecimento do Quociente de Inteligência Total (QIT) de 44 pacientes com DMD (total=63 pacientes). Dos 19 pacientes para os quais não foi calculado o QIT, 2 demonstraram dificuldade severa na compreensão e no seguimento de instruções, o que impossibilitou a aplicação de quaisquer instrumentos padronizados selecionados para o estudo. Os demais (n=17) apresentaram limitações motoras intensas nos membros superiores impedindo a administração dos subtestes de execução, necessários para o estabelecimento do QIE e QIT. Para estes pacientes utilizou-se o Teste de Raven na estimativa de inteligência geral e os percentis obtidos a partir dos escores brutos foram convertidos em QIs conforme tabela de Strauss, Sherman & Spreen (2006, p. 232).

A tabela 10 lista as médias, desvios padrões e os valores mínimo e máximo dos QIs Totais, Verbais e de Execução dos pacientes com DMD. A médias de QITs (82 ± 18), QIVs (81 ± 16), QIEs (86 ± 22) e QITs agrupados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven (84 ± 17) encontram-se em torno de 1 desvio padrão abaixo da média da população geral, correspondente ao valor 100 (Nascimento, 2004; Figueiredo, 2002). Houve diferença significante entre QIVs e QIEs (t=-2,78; p<0,01).

Tabela 10. Médias e desvios padrões dos QIs obtidos por pacientes com DMD

	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
QIT	44	82	18	50	113
QIV	60	81	16	45	123
QIE	44	86	22	45	132
QIT + Raven	61	84	17	50	113

n, número de casos válidos; DP, desvio-padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

Conforme análise qualitativa das distribuições (sem remoção de *outliers*) e classificações (conforme nomenclatura utilizada no WISC-III) de QITs, QIVs e QIEs, verifica-se que os QITs apresentam 2 faixas de concentração: (a) de 73 a 107, o que inclui as faixas *limítrofe*, *média inferior* e *média* e (b) abaixo de 70, correspondente à classificação *intelectualmente deficiente*. Há apenas 1 caso de QIT acima de 110, situado na faixa *média superior*. Os QIVs concentram valores de 45 a 103 e apresentam 2 valores discrepantes acima de 120, correspondentes à classificação *superior*. Os QIEs compreendem a ampla faixa de 45 a 114, com maior densidade de 76 a 110 e um caso acima de 130, incluso na faixa de classificação *muito superior* (figura 16).

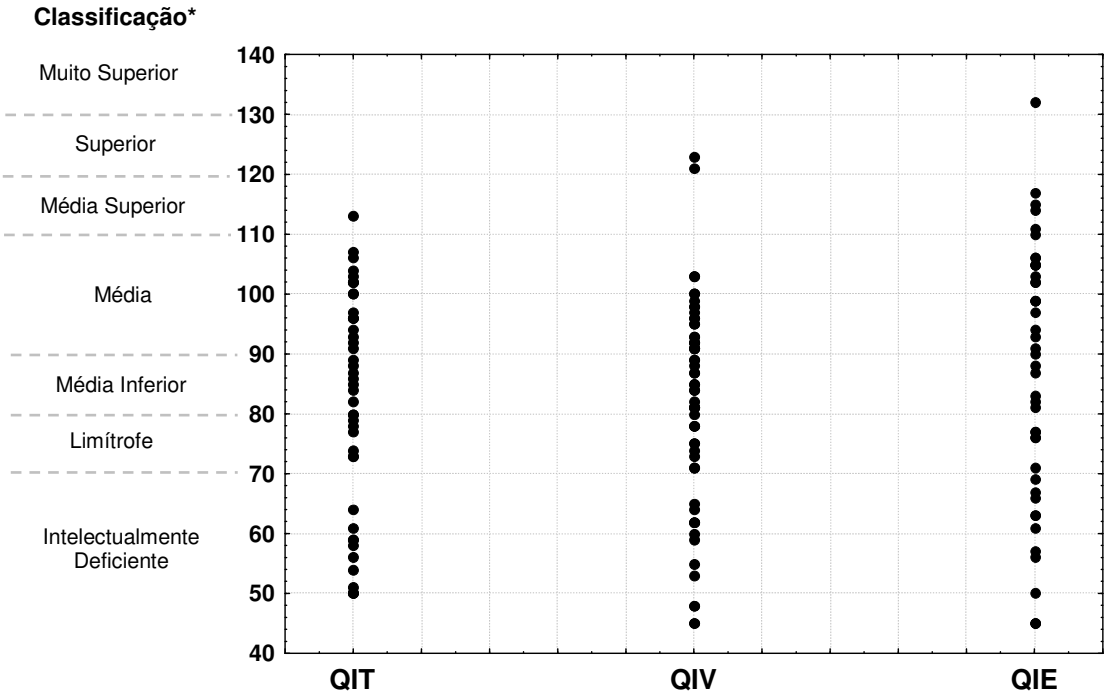

Figura 16 Distribuição e classificação dos quocientes de inteligência total, verbal e de execução dos pacientes com DMD.
*** Nascimento, 2004**

Em outra análise descritiva dos escores de inteligência, os QITs provenientes das escalas Wechsler foram agrupados com os resultados obtidos com o Teste de Raven.

A figura 17 mostra as proporções das classificações dos QITs[4] exclusivos e combinados com resultados do Teste de Raven convertidos em QIs. Houve predomínio de QITs com classificação *média* (37% da amostra). A 2ª faixa com maior proporção foi *intelectualmente deficiente,* a qual fornece um indício de retardo mental, comportando 28% dos casos. Foram observadas menores proporções dentre as classificações *média inferior* (20%) e *limítrofe* (13%). Apenas 2% da amostra representaram a faixa *média superior.* Após a inclusão dos resultados do Teste de Raven, houve alteração nas porcentagens, porém foi mantido o padrão de distribuição com maior número de casos na faixa *média* (41%), seguida pela classificação *intelectualmente deficiente* (22%). Foram observadas menores proporções dentre as classificações *média inferior* e *limítrofe* (18% em ambos os casos). A faixa *média superior* representou 1% da amostra. Não houve ocorrências dentre as faixas *superior* e *muito superior* tanto para QITs exclusivos quanto combinados com QIs provenientes da conversão dos resultados do Teste de Raven.

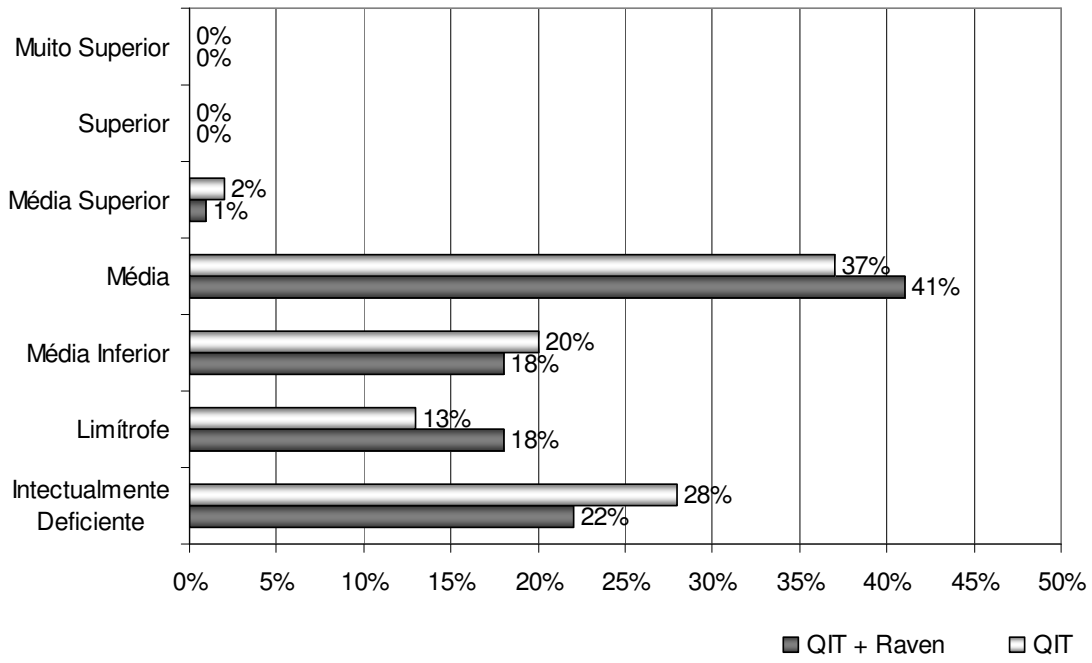

Figura 17. Proporções das classificações de QITs exclusivos e combinados com QIs obtidos pela conversão dos percentis obtidos com o Teste de Raven.

[4]Os indivíduos nos quais a aplicação dos subtestes é claramente impedida devido a dificuldades graves na compreensão e no seguimento de instruções recebem a classificação compatível com *retardo mental* (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), equivalente à classificação *intelectualmente deficiente* do WISC-III. Dois pacientes com DMD preencheram este critério.

Considerado QI=80 como limite mínimo de normalidade (Strauss, Sherman & Spreen, 2006), observado a partir da classificação *média inferior*, os valores cumulativos de QIs (escalas Wechsler e Teste de Raven) mostraram que 38 pacientes (60% da amostra de 63) obtiveram QI≥80, enquanto 25 pacientes (40%) obtiveram QI<80.

Uma vez que autores de estudos prévios (Dorman, Hurley & D'Avignon, 1988; Miller, Tunnecliffe, & Douglas, 1985; Sollee, Latham, Kindlon, & Bresnan, 1985) observaram QIs maiores dentre os pacientes mais velhos, foram realizadas análises de regressão para a verificação da possível correlação com caráter preditivo entre idade e QI. Conforme mostra figura 18, não houve correlação significativa entre idade e QIT *(A)*, QIT combinado com QIs convertidos a partir do Teste de Raven *(B)* e QIE *(D)*. Observou-se índice de significância marginal (p=0,06) na associação entre idade e QIV *(C)*.

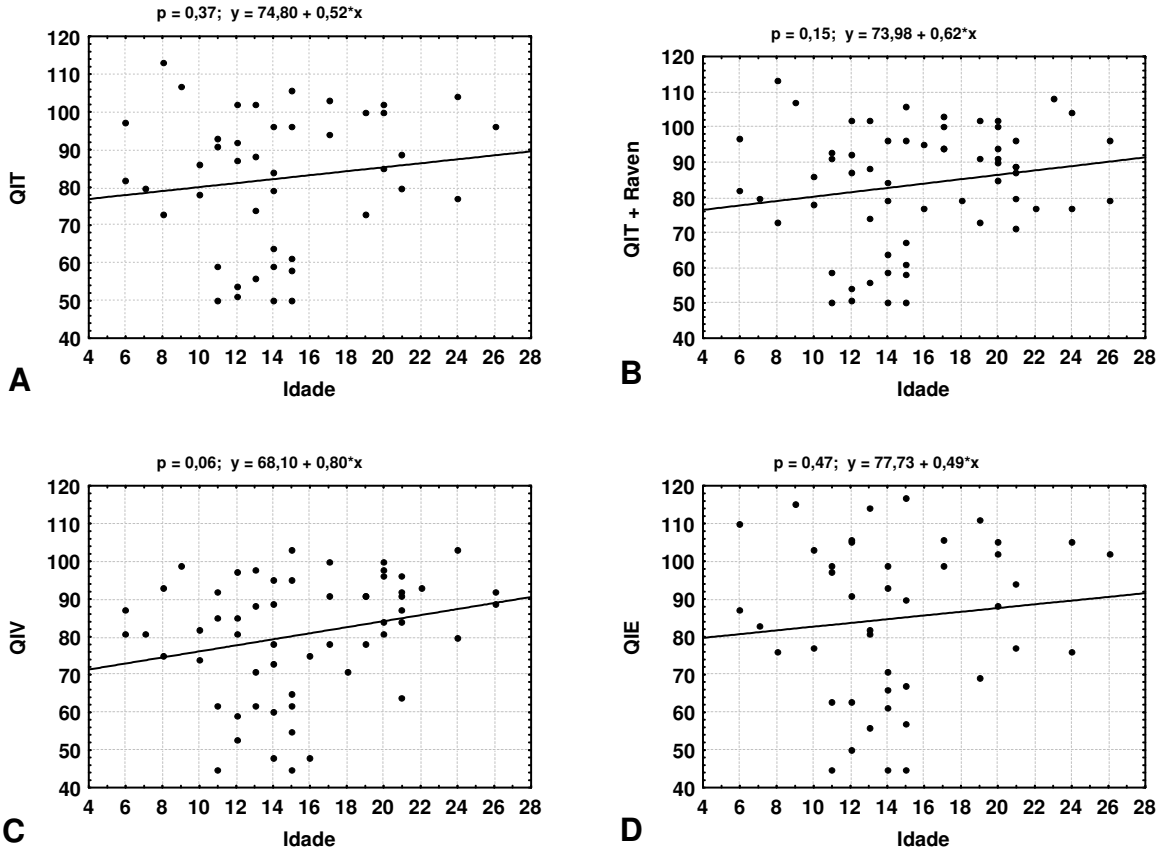

Figura 18. Linhas de regressão na associação entre idade e QIs. *A,* Quociente de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven; *C,* Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quociente de Inteligência de Execução (QIE). Sem correlações significativas.

Para verificação de possível associação entre QIs e as variáveis clínicas *idade no diagnóstico* e *idade no início do uso da cadeira de rodas*, foram realizadas análises de regressão linear. Como resultados das análises, não foram encontradas correlações com relevância estatística entre medidas neuropsicológicas e a idade no diagnóstico. Por outro lado, a idade no início do uso da cadeira de rodas apresentou correlações significativas com os resultados referentes ao Completar Figuras ($p=0,03$; $y=3,52+0,52*x$); Arranjo de Figuras ($p<0,01$; $y=2,72+0,88*x$); QIV ($p<0,01$; $y=51,2+2,84*x$); QIE ($p=0,03$, $y=48,5+3,35*x$); QIT ($p=0,02$, $y=49,7+3,06*x$); FAS ($p=0,02$, $y=5,25+1,69*x$) e BDI ($p=0,01$, $y=4,41+0,86*x$).

3.2 Comparação do desempenho neuropsicológico e de medidas comportamentais de pacientes com DMD e controles

Com a finalidade de se reduzir os efeitos das diferenças nas habilidades intelectuais gerais entre os participantes sobre as demais variáveis neuropsicológicas, os 25 pacientes com DMD (40% da amostra de 63 integrantes) que obtiveram QIT<80 (ou QI convertido a partir do resultado do Teste de Raven) foram excluídos desta etapa de análise. Uma vez que todos os participantes do grupo controle também têm QIT≥80 conforme as escalas Wechsler, esta condição conferiu maior homogeneidade entre grupos. Vale ressaltar que o limite mínimo 80 foi válido somente para QITs ou convertidos (Teste de Raven), de modo que os QIVs e QIEs puderam situar-se dentre os valores abaixo de 80.

A tabela 11 lista os dados demográficos dos pacientes com DMD e do grupo controle, além de dados clínicos específicos dos pacientes. Ambos os grupos foram compostos por 38 indivíduos do sexo masculino, com idade média aproximada de 16 anos. Os pacientes com DMD têm 6,2 anos (DP=3,6) em média de estudo formal, com diferença significante em relação ao grupo controle (média=8,6; DP=3,8) ($p<0,01$, *one-way* ANOVA). Os pacientes receberam o diagnóstico aos 5,2 anos de idade em média (DP=3,8), iniciaram o uso da cadeira de rodas aos 10,5 anos (DP=2,5) e mostram comprometimento motor

mediano dos membros superiores conforme os escores da Escala de Brooke (média=2,6; DP=1,3).

Tabela 11. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD e participantes do grupo controle

	Grupo DMD				Grupo Controle					
	n	Média (DP)	Mín	Máx	n	Média (DP)	Mín	Máx	F	p
Sexo masculino	38				38					
Idade (anos)		16,0 (5,2)	6	26		16,4 (5,9)	6	26	0,08	0,77
Escolaridade (anos)		6,2 (3,6)	1	16		8,6 (3,8)	1	15	8,71	<0,01
Idade no diagnóstico (anos)		5,2 (3,8)	0	12		-	-	-	-	-
Idade no início do uso da cadeira de rodas (anos)		10,5 (2,5)	7	15		-	-	-	-	-
Escore na Escala de Brooke		2,6 (1,3)	1	5		-	-	-	-	-

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; Min, mínimo; Max, máximo

Inicialmente foram realizadas análises dos QIs obtidos por pacientes com DMD e controles. Embora as médias de QIs de ambos os grupos estejam situadas na *faixa média,* a análise de variância (*one-way* ANOVA) revelou diferença significante entre os QITs (p<0,01), QIVs (p<0,01) e QIEs (p=0,04) obtidos por pacientes com DMD e controles (tabela 12). A diferença entre grupos com relevância estatística foi mantida com a inclusão dos QIs convertidos a partir dos percentis obtidos no Teste de Raven (p<0,01). Conforme o teste *t* de Student para amostras pareadas, as médias de QIVs diferiram significantemente de QIEs dentre os pacientes com DMD (t=-4,15; p<0,01), o que não ocorreu no grupo controle (t=-1,40; p=0,17).

Tabela 12. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com DMD e controles

	Grupo DMD		Grupo Controle			
QIs	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
QIT	27	95 (9)	27	106 (13)	14,3	<0,01
QIV	37	91 (11)	27	104 (12)	19,8	<0,01
QIE	27	100 (12)	27	108 (14)	4,1	0,04
QIT + Raven	38	94 (8)	27	106 (13)	19,5	<0,01

DMD, distrofia muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

A figura 19 mostra as distribuições dos QIs (sem remoção de *outliers*) de ambos os grupos. Conforme análise qualitativa dos dados, em *A* (QITs) e *B* (QITs e QIs convertidos a partir do Teste de Raven), os pacientes com DMD apresentam valores concentrados entre os QIs 80 e 107, com apenas 1 caso acima de 110. O grupo controle demonstrou maior dispersão dos QITs de 80 a 119 e um caso acima de 120. A maior diferença entre grupos foi observada na distribuição de QIVs, em que o grupo com DMD obteve maior densidade de dados entre os valores 75 e 103, enquanto o grupo controle teve maior abrangência dos QIVs, de 78 a 117 (*C*). Ambos os grupos têm 2 integrantes com QIV acima de 120. Em *D,* os QIEs do grupo com DMD concentraram-se entre 77 e 117, enquanto o grupo controle mostrou dispersão a partir do valor 76, com extensão até 122. Em ambos os grupos, 1 participante obteve QIE acima de 130.

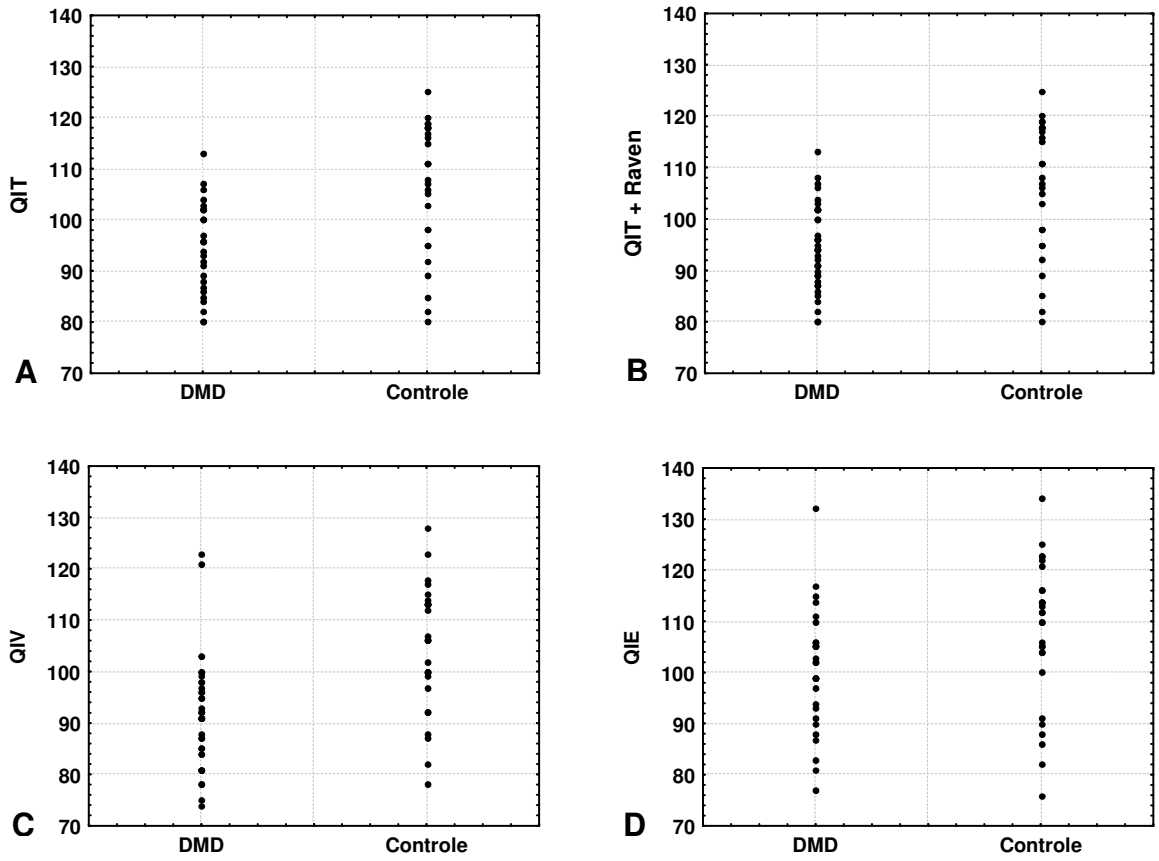

Figura 19. Dispersão dos quocientes de inteligência dos pacientes com DMD e controles. *A*, Quocientes de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs e QIs convertidos a partir dos resultados do Teste de Raven; *C,* Quocientes de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quocientes de Inteligência de Execução (QIE).

Foram realizadas análises de regressão linear visando à identificação de covariáveis que possam estar envolvidas nos valores de QIs. As possíveis covariáveis que poderiam associar-se aos QIs são: (a) escore de depressão (*BDI* ou *CBCL*), o qual pode revelar alteração de humor; (b) escore de comprometimento motor (Escala de Brooke), o qual pode associar-se ao desempenho dos pacientes nos testes de execução e (c) escolaridade, pois há casos de interrupção precoce da freqüência escolar dentre os pacientes com DMD. Uma vez que vários autores (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007; Hinton, De Vivo, Fee, Goldstein & Stern, 2004; Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998; Ogasawara, 1989) sugerem o rebaixamento de memória imediata ou memória operacional primário às demais dificuldades apresentadas pelos pacientes com DMD, examinou-se também a possibilidade de associação entre os pontos ponderados obtidos no subteste Dígitos e os QIs.

Não foram observadas correlações significativas ($p<0,05$) entre os escores de depressão e os QIs dos participantes, sejam pacientes com DMD (com QI≥80) ou controles. No grupo com DMD, o modelo linear também não revelou correlações significativas entre os escores da Escala de Brooke e os QIs.

Quanto à análise dos anos de estudo formal, a linha de regressão obtida com as variáveis escolaridade e QIV mostrou correlação positiva com relevância estatística *(C)* ($p<0,01$). O mesmo não foi observado nas linhas de regressão geradas com os dados de escolaridade e os QITs exclusivos *(A)* ou agrupados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven *(B)* e QIEs *(D)* (figura 20). Não houve correlações significativas entre escolaridade e QIs no grupo controle.

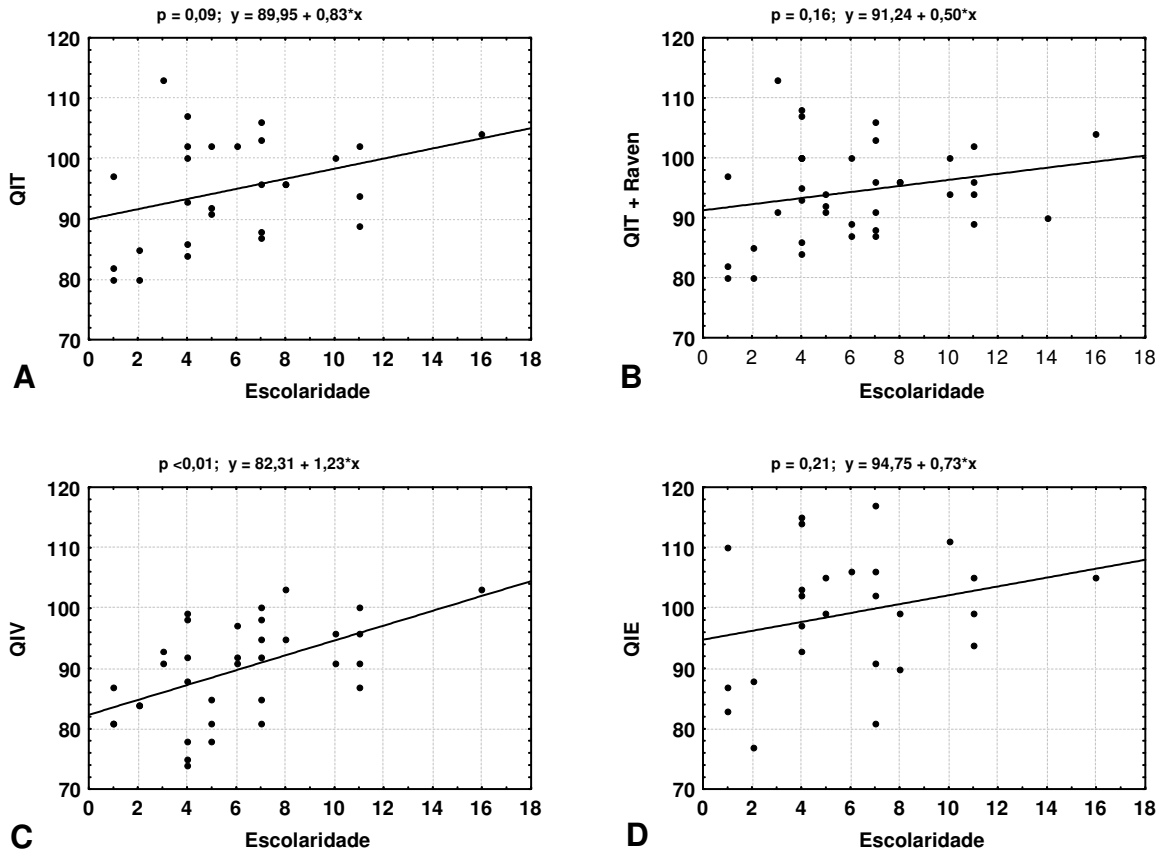

Figura 20. Linhas de regressão na associação entre escolaridade e QIs. *A,* Quociente de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven; *C,* Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quociente de Inteligência de Execução (QIE). Observada correlação significativa somente entre QIV e escolaridade (p<0,01).

Conforme mostram as linhas e equações de regressão da figura 21, dentre os pacientes com DMD, os escores do subteste Dígitos apresentaram correlações significativas (p<0,01) com os QITs exclusivos *(A)* ou combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven *(B)*, QIVs *(C)* e QIEs *(D)*. Não foram observadas correlações significantivas associadas ao subteste Dígitos no grupo controle.

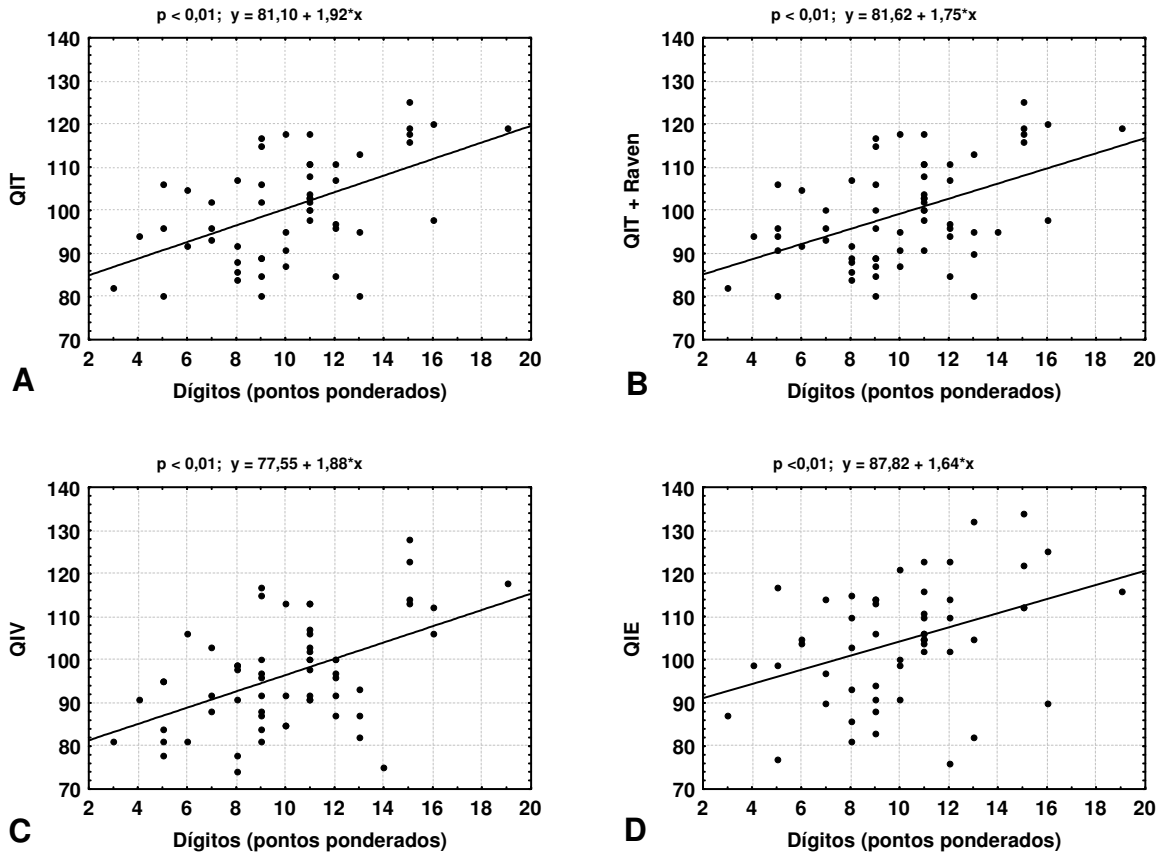

Figura 21. Linhas e equações de regressão na associação entre os pontos ponderados do subteste Dígitos e QIs de pacientes com DMD. *A,* Quociente de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven; *C,* Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quociente de Inteligência de Execução (QIE). Observadas correlações significativas em todos os casos.

Com a finalidade de se avaliar as diferenças de QIs entre grupos considerando as influências da escolaridade em anos de estudo formal e o dos escores do subteste Dígitos, foram realizadas análises de variância com a inclusão dos mesmos como covariáveis. A escolaridade somente foi utilizada como covariável no exame dos QIVs. Como resultado das análises, foram mantidas as diferenças significativas entre os grupos com DMD e controle quanto ao QIT exclusivo ($F=14,4$; $p<0,01$) ou agrupado com QIs convertidos a partir do Teste de Raven ($F=19,5$; $p<0,01$), QIV ($F=16,3$; $p<0,01$) e o QIE ($F=11,1$; $p<0,01$), indicando a influência da doença sobre essas diferenças.

A seguir serão apresentados os resultados neuropsicológicos de pacientes com DMD e controles, mediante análise de variância (*one-way* ANOVA para amostras independentes)

aplicada na comparação de escores/tempos referentes aos testes e dos escores obtidos nos inventários administrados.

Conforme os dados da tabela 13, os resultados provenientes da aplicação das escalas Wechsler revelaram diferença significante ($p<0,01$) entre os grupos quanto aos pontos ponderados obtidos nos subtestes verbais Informação, Aritmética, Vocabulário, Compreensão e Dígitos, para os quais o grupo com DMD apresentou os escores mais rebaixados. Dentre as tarefas de execução, os pacientes com DMD apresentaram escores significantemente mais baixos no subteste Códigos ($p=0,03$). Não houve diferenças significantes de desempenho entre os grupos nos subtestes Semelhanças, Procurar Símbolos, Arranjo de Figuras, Completar Figuras e Cubos.

Os grupos mostraram diferenças com relevância estatística no Teste de Wisconsin, que avalia funções executivas, no qual os pacientes com DMD obtiveram maiores números de erros totais ($p<0,01$) e erros perseverativos ($p=0,04$), além de menores números de respostas de nível conceitual ($p=0,04$) e categorias completas ($p<0,01$). Por outro lado, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de perdas da meta no teste referido. Também não foram observadas diferenças com relevância estatística quanto às médias dos escores de memória verbal (Teste de Rey), percepção visual e síntese mental de partes de figuras (Teste de Hooper) e fluência verbal fonética (FAS) ou semântica (categoria animais) (tabela 13).

Tabela 13. Análise de variância das médias de escores neuropsicológicos obtidos por pacientes com DMD e controles

	Grupo DMD		Grupo Controle			
Testes	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
WISC-III* / *WAIS-III						
Informação	38	9,5 (2,7)	27	11,7 (3,8)	7,21	<0,01
Semelhanças	38	9,7 (2,1)	27	10,5 (2,6)	2,04	0,15
Aritmética	37	7,9 (2,6)	28	11,5 (3,3)	23,9	<0,01
Vocabulário	38	8,1 (1,9)	31	10,2 (2,4)	16,4	<0,01
Compreensão	38	7,7 (2,5)	26	9,7 (2,1)	11,0	<0,01
Dígitos	37	9,0 (3,1)	30	11,7 (2,9)	12,9	<0,01
Procurar Símbolos	25	10,2 (2,6)	24	11,6 (3,2)	2,66	0,10
Códigos	26	8,2 (2,9)	28	9,7 (2,3)	4,54	0,03
Arranjo de Figuras	26	9,5 (2,5)	27	10,8 (3,4)	2,53	0,11
Completar Figuras	38	11,3 (2,6)	28	12,4 (3,9)	2,43	0,12
Cubos	29	10,8 (2,8)	31	11,8 (3,0)	1,81	0,18
Teste de Rey						
Tentativa 1	38	5,1 (1,9)	23	6,0 (2,4)	2,51	0,11
Tentativa 2	38	8,2 (2,9)	23	9,3 (2,7)	2,01	0,16
Tentativa 3	38	10,2 (2,6)	23	10,7 (2,3)	0,53	0,46
Tentativa 4	38	11,4 (2,8)	23	11,5 (2,7)	0,01	0,89
Tentativa 5	38	11,5 (2,6)	23	12,1 (3,0)	0,61	0,43
Total	38	46,2 (11,3)	23	49,7 (11,2)	1,37	0,24
Pós-interferência	38	10,9 (2,9)	23	10,9 (2,8)	0,01	0,99
Tardio	36	10,4 (3,8)	22	10,8 (2,8)	0,16	0,68
Reconhecimento	33	14,2 (1,1)	21	14,5 (0,7)	0,55	0,45
Teste de Hooper	37	19,7 (3,5)	24	20,2 (4,1)	0,31	0,57
Fluência Verbal						
Fonética	32	23,6 (10,1)	29	26,0 (12,3)	0,70	0,40
Semântica	36	14,6 (3,9)	25	15,5 (5,4)	0,41	0,52
Teste de Wisconsin						
Erros	38	56,4 (23,3)	28	38,4 (23,9)	9,41	<0,01
Erros Perseverativos	38	27,6 (18,2)	28	18,6 (16,0)	4,43	0,04
Respostas de Nível Conceitual	38	48,7 (21,0)	28	59,0 (17,3)	4,48	0,04
Categorias Completas	38	3,2 (2,1)	28	4,6 (1,7)	8,86	<0,01
Perdas da Meta	38	1,2 (0,9)	28	1,1 (1,5)	0,13	0,74

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; WISC-III, Escala Wechsler de Inteligência para Crianças 3ª ed.; WAIS-III, Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ª ed

Na aplicação da bateria neuropsicológica computadorizada *CANTAB,* os pacientes com DMD mostraram desempenhos significantemente prejudicados em relação ao grupo controle em tarefas específicas, apresentando tempos de reação simples mais longos (p=0,04) no subteste *Simple Reaction Time,* menor amplitude (definida pelo maior número de itens recuperados) tanto na ordem direta (p<0,01) quanto na ordem inversa (p=0,04) do *Spatial Span*, além de menores números de acertos nos subtestes de memória espacial

(p<0,01) *(Spatial Recognition Memory)* e tomada de decisão (p=0,03) *(Information Sampling Task)*. Não houve diferenças significantes entre grupos quanto aos escores e tempos relativos aos subtestes de tempo de reação com dupla escolha *(Choice Reaction Time),* atenção visual sustentada *(Rapid Visual Processing),* controle inibitório *(Stop Signal Task),* memória visual de curto e longo prazo para estímulos visuais simples *(Pattern Recognition Mememory),* percepção e memória de curto prazo para estímulos visuais complexos *(Delayed Matching to Sample)* e quanto ao tempo de latência para tomada de decisão e ao número de caixas abertas no subteste *Information Sampling Task* (tabela 14).

Tabela 14. Análise de variância das médias das variáveis neuropsicológicas da bateria computadorizada *CANTAB* obtidas por pacientes com DMD e controles

	Grupo DMD		Grupo Controle			
Testes	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
CANTAB						
Simple Reaction Time						
Tempo de Reação (ms)	27	351,5 (129,5)	20	285,6 (60,0)	4,44	0,04
Choice Reaction Time						
Tempo de Reação (ms)	27	429,3 (127,7)	16	375,8 (100,8)	2,11	0,15
Erros de Direção	27	3,1 (4,7)	16	2,7 (3,7)	0,12	0,72
Rapid Visual Processing						
Tempo de Reação (ms)	25	353,9 (99,6)	27	341,4 (106,9)	0,03	0,85
Rejeições Corretas	25	26,2 (15,2)	27	27,7 (9,4)	1,91	0,17
Omissões	25	2,4 (2,8)	27	2,8 (3,4)	0,22	0,64
Stop Signal Task						
Tempo de Reação (ms)	23	612,0 (2134)	25	512,6 (132,0)	3,83	0,08
Proporção de Paradas Corretas	23	0,5 (0,2)	25	0,5 (0,1)	0,85	0,36
Pattern Recognition Memory						
Acertos (Fase Imediata)	27	11,0 (1,4)	28	11,4 (1,2)	0,98	0,32
Acertos (Fase Tardia)	27	9,4 (2,7)	28	10,5 (1,7)	3,25	0,09
Spatial Span						
Amplitude (Ordem Direta)	27	5,1 (1,2)	28	6,5 (1,5)	14,8	<0,01
Amplitude (Ordem Inversa)	26	4,8 (1,1)	28	6,0 (1,7)	4,04	0,04
Delayed Matching to Sample						
Acertos (Simultâneo)	26	4,9 (0,3)	26	4,8 (0,5)	0,53	0,47
Acertos (0s)	26	3,5 (1,0)	26	4,0 (1,0)	3,59	0,09
Acertos (4s)	26	3,6 (1,2)	26	4,1 (0,9)	2,38	0,13
Acertos (12s)	26	3,8 (1,2)	26	4,1 (0,8)	1,16	0,28
Spatial Recognition Memory						
Acertos	25	12,2 (3,4)	28	14,4 (2,6)	7,38	<0,01
Information Sampling Task						
Latência para decisão (ms)	24	12.480 (6.552)	26	10.761 (4.433)	0,19	0,28
N° de caixas abertas	24	6,2 (4,6)	26	6,4 (3,2)	0,04	0,82
Acertos	24	6,2 (1,0)	26	7,8 (1,2)	5,10	0,03

DMD, distrofia muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; *CANTAB*, *Neuropsychological Test Automated Battery*; ms, milisegundos

Os resultados do inventário de depressão *(BDI)* e de comportamento *(CBCL)* revelaram diferenças significantes (p<0,01) entre grupos quanto à sintomatologia depressiva *(BDI)* e nos itens relacionados a problemas de atenção e ao comportamento de quebrar

regras *(CBCL)*. Porém, foram os participantes do grupo controle que demonstraram os maiores escores, revelando maior intensidade de sintomas (tabela 15).

Tabela 15. Análise de variância das médias de escores obtidos por pacientes com DMD e controles nos inventários de humor e comportamento

	Grupo DMD		Grupo Controle			
Inventário	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
Beck						
BDI	21	4,6 (4,0)	10	13,0 (10,3)	9,51	<0,01
CBCL						
Ansiedade/Depressão	16	4,1 (3,2)	17	5,8 (3,7)	2,06	0,16
Isolamento	16	3,6 (3,1)	17	4,6 (7,2)	0,27	0,60
Queixas Somáticas	16	2,8 (2,2)	17	3,0 (2,0)	0,10	0,74
Problemas Sociais	16	3,3 (1,6)	17	4,6 (2,9)	2,34	0,13
Problemas do Pensamento	16	2,2 (3,2)	17	3,8 (3,1)	1,94	0,17
Problemas de Atenção	16	3,1 (2,9)	17	6,8 (4,4)	8,03	<0,01
Quebrar Regras	16	1,6 (1,1)	17	3,9 (2,9)	9,09	<0,01
Agressividade	16	7,2 (5,2)	17	9,0 (6,0)	0,76	0,38

DMD, distrofia muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; CBCL, *Child Behavior Checklist*

Foram realizadas análises de regressão linear visando à identificação de covariáveis que possam estar envolvidas nas medidas de desempenho nas quais foram encontradas diferenças significantes entre pacientes com DMD e controles. Após a sua identificação, as covariáveis foram adicionadas no modelo de análise de variância para a verificação da influência da Distrofia Muscular de Duchenne sobre os escores neuropsicológicos após o controle das mesmas. Idade, QIs e escores de depressão constituem possíveis covariáveis comuns a ambos os grupos[5]. Considerando-se a hipótese da ocorrência de dificuldades de memória imediata e/ou memória operacional primárias a outras perdas neuropsicológicas, os pontos ponderados do subteste verbal Dígitos das escalas Wechsler e os escores do subteste *Spatial Span* do *CANTAB* também foram considerados covariáveis em potencial. Dentre os pacientes com DMD, também se examinou a possibilidade de correlação entre os escores de compromentimento motor dos membros superiores obtidos pela Escala de Brooke e os resultados de testes que requerem habilidades motoras.

[5] No que se refere à escolaridade, uma vez que se esta pode não refletir o nível de aquisição acadêmica do participante, optou-se por não utilizá-la como covariável para os diversos escores neuropsicológicos e substituí-la pelo QIT (agrupado com QIs convertidos obtidos o Teste de Raven no caso dos pacientes com DMD) como uma medida do repertório cognitivo e de informação prévio.

Conforme as análises de regressão, não foram observadas correlações significativas envolvendo idade[6], escore de depressão ou comprometimento motor e as variáveis neuropsicológicas. Entretanto, os QITs (combinados com o Teste de Raven no grupo com DMD) apresentaram correlação significativa com os escores dos testes Informação, Aritmética, Vocabulário, Compreensão, *Spatial Span* e *Spatial Recognition Memory.* Os escores do subteste Dígitos mostraram correlação com relevância estatística com os escores relativos aos subtestes Códigos, Aritmética, *Spatial Span* e *Spatial Recognition Memory.* A tabela 16 mostra o grupo (DMD ou controle) envolvido nas correlações com significância estatística, as equações de regressão linear e os p-valores associados.

Tabela 16. Equações de regressão linear geradas por covariáveis e escores neuropsicológicos de pacientes com DMD e controles

Covariável	Variável correlacionada	Grupo	Equação	p
QIT*	Informação	DMD	y = 1,60+0,11*x	0,03
		Controle	y = 10,88+0,21*x	0,01
	Aritmética	DMD	y = 9,11+0,18*x	<0,01
		Controle	y = 4,95+0,15*x	<0,01
	Vocabulário	Controle	y = 1,31+0,11*x	<0,01
	Compreensão	Controle	y = 0,43+0,09*x	<0,01
	Spatial Span (ordem inversa)	Controle	y = 2,49+0,07*x	<0,01
	Spatial Recognition Memory	DMD	y = 11,43+0,24*x	<0,01
		Controle	y = 5,19+0,08*x	0,03
Dígitos	Códigos	DMD	y = 4,80+0,35*x	0,03
	Aritmética	DMD	y = 5,01+0,31*x	0,03
	Spatial Span (ordem direta)	Controle	y = 3,41+0,25*x	0,03
	Spatial Recognition Memory	Controle	y = 8,63+0,46*x	0,01
Spatial Span ordem direta	*Spatial Recognition Memory*	DMD	y = 3,12+1,78*x	<0,01
		Controle	y = 8,89+0,84*x	<0,01
Spatial Span ordem inversa	*Spatial Recognition Memory*	Controle	y = 8,07+1,13*x	<0,01

*QIT agrupado com QIs provenientes do Teste de Raven dentre os pacientes com DMD
DMD, Distrofia Muscular de Duchenne

[6] Nas Escalas Wechsler de Inteligência, os pontos ponderados são corrigidos por "idade", a qual não foi considerada covariável nas análises das variáveis correspondentes aos subtestes verbais e de execução.

Após a inclusão das covariáveis nos modelos de análise, foram mantidas as diferenças significantes entre grupos nos testes Aritmética (F=4,96; p=0,03), Vocabulário (F=4,44; p=0,04), Compreensão (F=2,47; p=0,02), *Spatial Span* nas ordens direta (F=2,47; p=0,02) e inversa (F=9,34; p<0,01), evidenciando a influência da DMD sobre as diferenças. Quanto ao teste Informação, a inclusão do QIT como covariável gerou a perda a relevância estatística sob influência da doença (F=2,47; p=0,99), o que indica preponderância do QI sobre os escores rebaixados dos pacientes com DMD. Além disso, os escores do subteste Códigos mostaram-se associados aos QITs (combinados com os QIs convertidos a partir do Teste de Raven) e não à DMD (F=0,11; p=0,73). No subteste *Spatial Recognition Memory* a diferença estatística entre grupos também não se revelou associada à doença (F=0,57; p=0,45), mas ao escore da ordem inversa no *Spatial Span,* o qual fornece uma medida de memória operacional visual.

Para verificação de uma possível associação entre as variáveis clínicas *idade no diagnóstico da doença* ou no *início do uso da cadeira de rodas* e as medidas neuropsicológicas do subgrupo pacientes com QI≥80, foram realizadas análise de regressão linear. Conforme os dados apresentados anteriormente na tabela 11, os pacientes foram diagnosticados com a doença por volta dos 5,2 anos (DP=3,8) de idade em média e iniciaram o uso da cadeira de rodas aos 10,5 anos de idade (DP=2,5). Como resultados das análises, não foram observadas correlações significantes (p<0,05) entre a variável *idade no diagnóstico* e quaisquer medidas neuropsicológicas. Por outro lado, a *idade no início do uso da cadeira de rodas* apresentou correlação significativa com o número de palavras geradas pelos pacientes no teste de fluência verbal fonética FAS (p=0,03; y=6,31 + 1,70*x).

3.3 Avaliação das deleções genéticas e resultados neuropsicológicos

Considerada a amostra de 63 pacientes com DMD, 34 pacientes (54% da amostra) apresentam deleções detectáveis, 17 (27%) não têm deleções e 12 (19%) não têm esta informação disponível (tabela 6). Para análise quantitativa dos perfis genético e neuropsicológico foram considerados somente os dados dos pacientes com deleções detectadas. A opção adotada foi decorrente do fato da característica "sem deleção" corresponder a uma informação imprecisa, uma vez que os pacientes relacionados certamente têm mutação com natureza e localização desconhecidas no gene distrofina, de modo que a sua inclusão comprometeria a precisão da análise. De modo análogo, a inclusão de pacientes cujos dados genéticos não se encontram disponíveis seria inadequada.

A figura 22 consiste em uma representação gráfica das deleções detectadas em 34 pacientes da amostra pelos profissionais do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da USP. A representação gráfica inclui a divisão dos pacientes com base no QI[7] entre pacientes com QI≥80 (n=19, parte A da figura) e QI<80 (n=15, parte B). Conforme análise qualitativa dos sítios de deleção, 26 pacientes (76% da amostra de 34 indivíduos com deleções detectadas) apresentam deleção *downstream* ao exon 45, correspondente ao primeiro exon da Dp140, encontrada com maior freqüência no cérebro. Dos 26 pacientes referidos, 22 (65%) têm partes deletadas em um ou mais pontos na região estreita que se extende do exon 45 ao 56 e 1 (3%) tem um sítio de deleção extenso, do exon 3 ao 60.

Conforme a parte A da figura 22, dentre os 19 pacientes com QI≥80, 14 (74% da amostra composta por 19 integrantes com QI≥80) apresentam deleção *downstream* ao exon 45. Na parte B da figura observou-se QI<70 (compatível com retardo mental) em 7 pacientes

[7] Correspondente ao QIT proveniente das escalas Wechsler ou QI convertido a partir do percentil obtido no Teste de Raven.

(47% da amostra formada por 15 participantes com QI<80), dos quais, 5 (33%) têm deleção *downstream* ao exon 45. Oito pacientes (53%) obtiveram QIs entre 70 e 79, característicos da faixa limítrofe, dentre os quais 7 (47%) apresentam deleção na região *downstream* ao exon 45. Estes dados evidenciam heterogeniedade dos perfis de deleção e de habilidades intelectuais, uma vez que deleções na região que compreendem a isoforma cerebral (Dp140) relacionaram-se a diferentes perfis intelectuais.

Dos 3 pacientes com deleções idênticas que abrangem a região do exon 45 ao 52, 2 obtiveram QI≥80 e 1 apresentou QI<70. Na observação das deleções de exon único, os exons 43 e 45 apresentaram cada, uma ocorrência de QI≥80 e um caso de inteligência com classificação *limítrofe* (valores de 70 a 79). Dois pacientes com deleção específica do exon 50 apresentam QI≥80, enquanto um apresenta QI na faixa *limítrofe*. Tais resultados corroboram a heterogeneidade dos dados da amostra (figura 22).

Contrariando os resultados de um estudo prévio (Rapaport et al., 1991), a deleção do exon 52 foi encontrada em 4 pacientes com QI≥80 e 6 com QI<80, dos quais, 4 obtiveram QI<70, o que sugere a ausência de associação entre a deleção do gene referido e o perfil intelectual compatível com retardo mental.

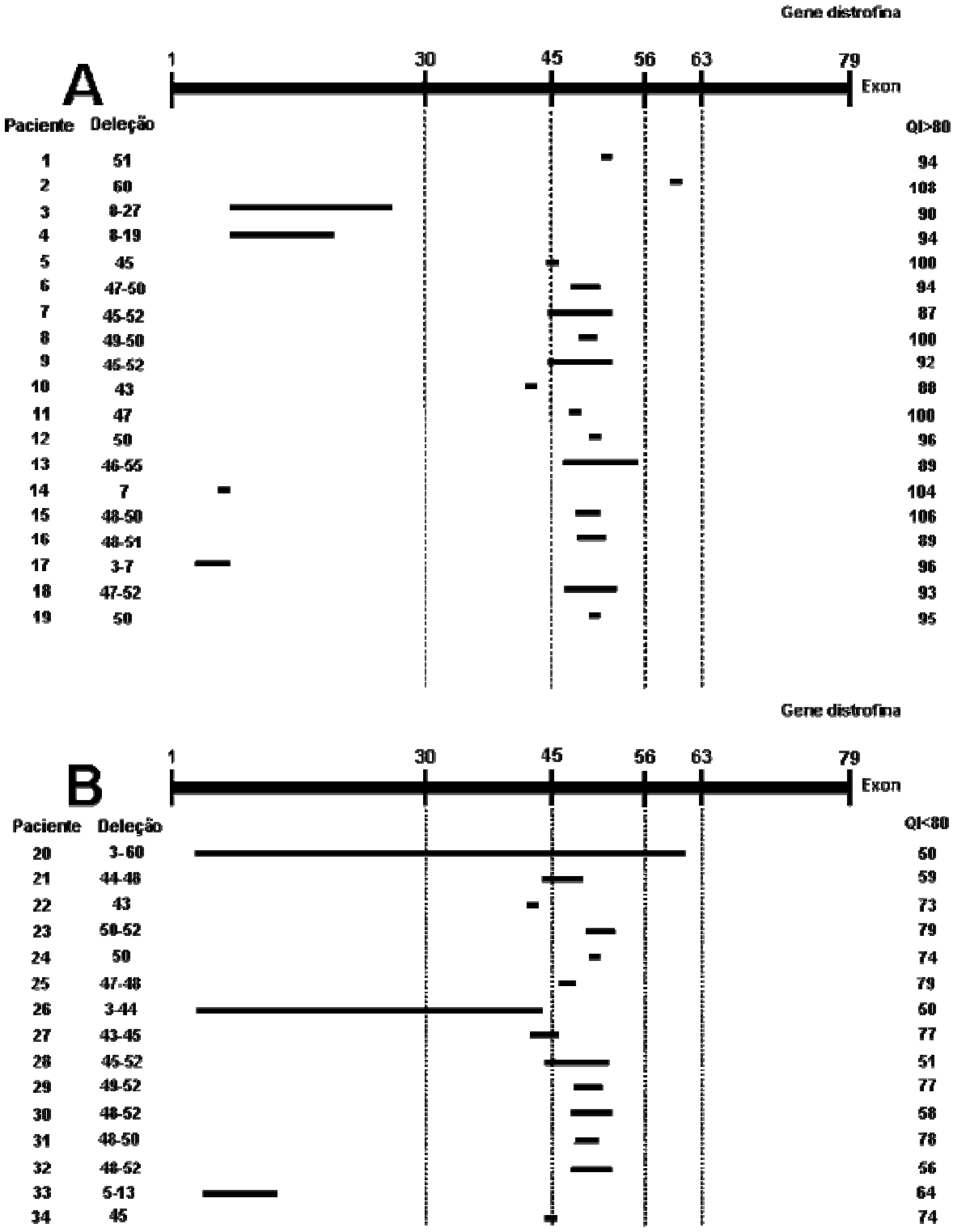

Figura 22. Representação gráfica dos sítios de deleção do gene distrofina de 34 pacientes com DMD, divididos conforme o QI (≥80 ou <80). Para cada paciente, a faixa de deleção é indicada numericamente na 2ª coluna. Os exons afetados e a extensão da deleção são representados pelas linhas horizontais. Em *A*, 19 pacientes com QI≥80. Em *B*, 15 pacientes com QI<80.

Para análise quantitativa dos primeiros e últimos exons deletados (representantes das extremidades dos sítios de deleção) em associação com os quocientes de inteligência, foram realizadas análises de regressão linear[8]. As figuras 23 e 24 mostram as linhas de regressão obtidas na associação entre o 1º e o último exon das deleções e os QIs. Não houve correlação significativa ($p<0,05$) em nenhum dos casos.

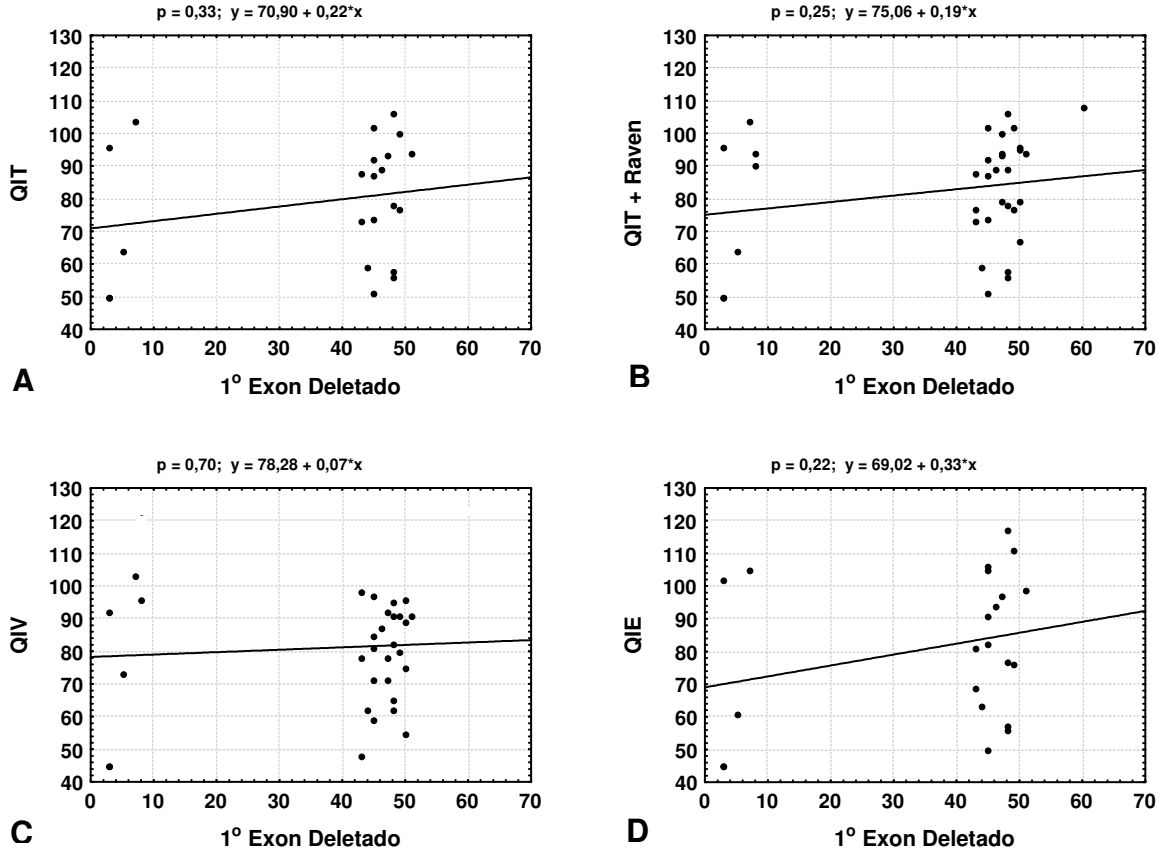

Figura 23. Linhas de regressão na associação entre o primeiro exon deletado e QIs. *A,* Quociente de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven; *C,* Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quociente de Inteligência de Execução (QIE). Sem correlações significativas.

[8] As deleções de exon único por si constituem o primeiro e o último exon do sítio deletado.

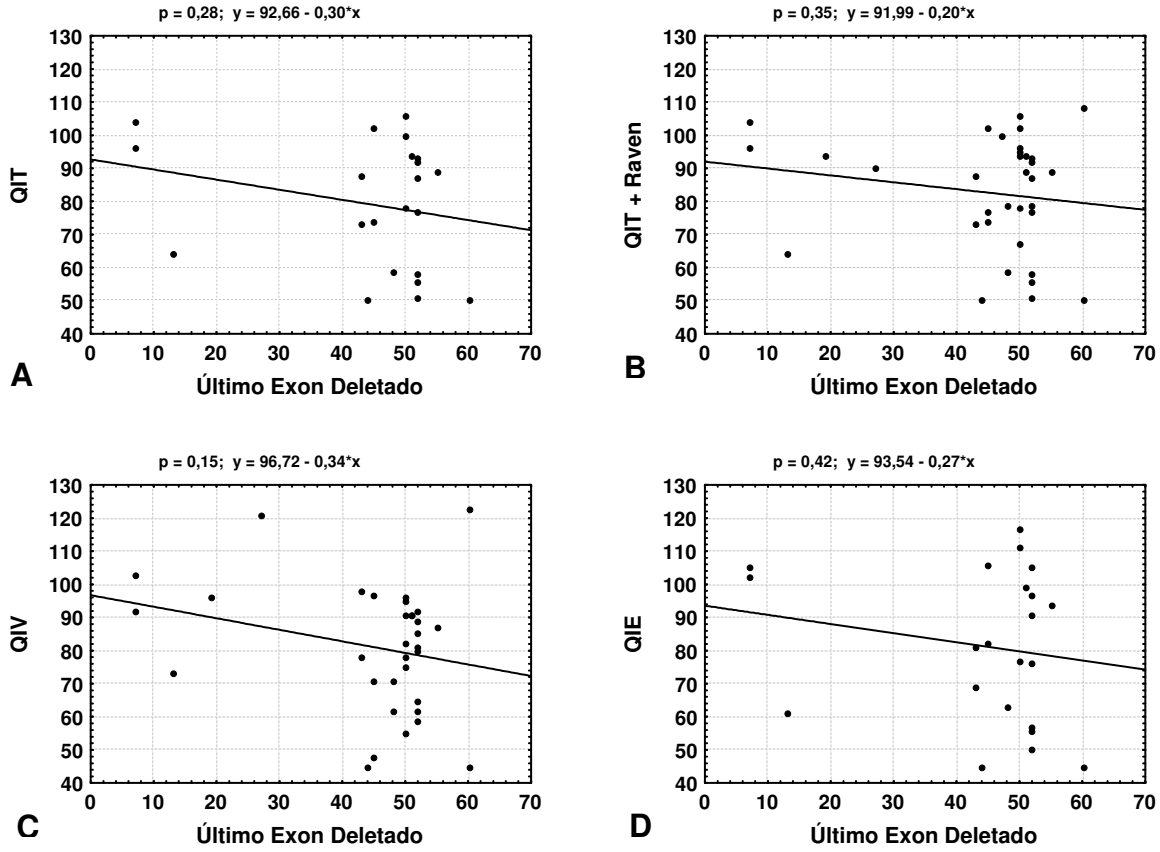

Figura 24. Linhas de regressão na associação entre o último exon deletado e QIs. *A,* Quociente de Inteligência Total (QIT); *B,* QITs combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven; *C,* Quociente de Inteligência Verbal (QIV) e *D,* Quociente de Inteligência de Execução (QIE). Sem correlações significativas.

Para avaliação quantitativa dos resultados neuropsicológicos associados a deleções na Dp40, os pacientes com DMD e deleções detectadas foram subdivididos inicialmente em 2 grupos com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45; esta última condição indica a existência de defeito na Dp140. Vinte e seis pacientes têm deleção *downstream*[9] ao exon 45, enquanto apenas 8 participantes compõem o grupo *upstream* ao mesmo exon (figura 22). A tabela 17 lista os dados demográficos e clínicos dos pacientes com DMD destes subgrupos. Não houve diferença significativa ($p<0,05$) entre grupos quanto a idade, escolaridade, a idade na qual se procedeu o diagnóstico, idade no início do uso da cadeira de rodas e os escores da Escala de Brooke.

[9] Três pacientes cujas deleções se estendem por ambas as regiões foram incluídos no grupo *downstream* ao exon 45.

Tabela 17. Dados demográficos e clínicos de pacientes com DMD com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45

		Grupo DMD *Upstream E45*		Grupo DMD *Downstream E45*		
Variáveis	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
Idade	8	18,4 (5,3)	26	16,2 (4,3)	1,33	0,25
Escolaridade	8	7,9 (5,2)	26	5,6 (2,8)	2,44	0,12
Idade no diagnóstico (anos)	8	4,7 (3,8)	26	5,3 (1,9)	0,25	0,61
Idade no início do uso da cadeira de rodas (anos)	8	10,8 (2,8)	26	10,0 (2,0)	0,60	0,44
Escala de Brooke	8	2,9 (1,0)	26	3,0 (1,2)	0,07	0,78

DMD, distrofia muscular de Duchenne; E45, exon 45; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

Em uma análise inicial na qual foram comparados os quocientes de inteligência entre os grupos de pacientes com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45, não foram encontradas diferenças significantes ($p<0,05$) entre grupos em quaisquer QIs (tabela 18).

Tabela 18. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45

		Grupo DMD *Upstream E45*		Grupo DMD *Downstream E45*		
QIs	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
QIT	6	79 (20)	14	79 (19)	0,01	0,99
QIV	8	88 (23)	25	79 (18)	1,47	0,23
QIE	6	77 (23)	14	83 (23)	0,26	0,61
QIT + Raven	8	82 (18)	26	83 (17)	0,01	0,95

DMD, distrofia muscular de Duchenne; E45, exon 45; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

Mediante análises de variância de medidas neuropsicológicas dos pacientes com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45, não foram encontradas diferenças significantes (*one-way* ANOVA, $p<0,05$) entre os grupos nos subtestes das escalas Wechsler de inteligência, Teste de Rey, Teste de Hooper, testes de fluência verbal fonética (FAS) ou semântica ou Teste de Wisconsin. Os subtestes da bateria *CANTAB* e os

inventários *BDI* e *CBCL* não foram incluídos nas análises, pois para estes instrumentos de avaliação, o grupo com deleção *upstream* ao exon 45 apresentou número insuficiente de casos (n≤3).

Em outra análise dos perfis genético e neuropsicológico, formou-se um grupo com deleção *downstream* ao exon 45 e QI[10]≥80, o qual foi comparado com o grupo controle quanto às medidas da avaliação neuropsicológica, permitindo a identificação de alterações específicas do grupo com defeito na Dp140.

Conforme os dados da tabela 19, os grupos não apresentam diferenças significativas quanto à idade (p=0,10) ou escolaridade (p=0,72). Os pacientes foram diagnosticados aos 5,1 anos (DP=2,1) de idade em média, iniciaram o uso da cadeira de rodas aos 10,3 anos em média (DP=2,2) e têm comprometimento mediano dos membros superiores conforme a Escala de Brooke (média=2,9; DP=1,3). Em análises de regressão linear, não foram observadas correlações significantes (p<0,05) entre as idades no diagnóstico ou no início da cadeira de rodas e quaisquer medidas neuropsicológicas.

Tabela 19. Dados demográficos e clínicos de pacientes com DMD com deleção *downstream* ao exon 45 e controles

	Grupo DMD *Downstream E45*		Grupo Controle			
Variáveis	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
Idade	14	16,7 (3,9)	38	16,4 (5,9)	0,01	0,10
Escolaridade	14	7,8 (2,8)	38	8,4 (3,8)	0,32	0,72
Idade no diagnóstico (anos)	14	5,1 (2,1)	-	-	-	-
Idade no início do uso da cadeira de rodas (anos)	14	10,3 (2,2)	-	-	-	-
Escala de Brooke	14	2,9 (1,3)	-	-	-	-

DMD, distrofia muscular de Duchenne; E45, exon 45; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

Na análise dos quocientes de inteligência, observou-se diferença significante entre os grupos quanto aos QITs (p=0,03), QIVs (p<0,01) e QITs combinados com QIs convertidos do Teste de Raven (p=0,01) (*one-way* ANOVA). Entretanto, não houve diferença

[10] Corresponde ao QIT obtido com as escalas Wechsler ou o QI convertido a partir dos percetis do Teste de Raven.

com relevância estatística quanto aos QIEs (p=0,33) (tabela 20). Conforme análise de variância para amostras pareadas, o grupo com DMD e deleção *downstream* ao exon 45 apresentou QIVs significantemente inferiores aos QIEs (t=-4,50; p<0,01). Conforme mencionado anteriormente, não houve diferença com relevância estatística entre QIVs e QIEs dentre os controles (t=-1,40; p=0,17).

Tabela 20. Análise de variância das médias de QIs de pacientes com DMD com deleção *downstream* ao exon 45 e controles

		Grupo DMD *Downstream E45*		**Grupo Controle**		
QIs	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
QIT	8	95 (7)	27	106 (13)	4,40	0,03
QIV	13	91 (12)	27	104 (12)	10,7	<0,01
QIE	8	102 (9)	27	108 (14)	0,96	0,33
QIT + Raven	14	96 (6)	27	106 (13)	7,10	0,01

DMD, distrofia muscular de Duchenne; E45, exon 45; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

De acordo com a tabela 21, o grupo com DMD e deleção *downstream* ao exon 45 obteve médias de pontos ponderados significantemente inferiores às dos controles nos subtestes Aritmética (p<0,01), Vocabulário (p=0,01), Compreensão (p=0,02) e Dígitos (p=0,01) das escalas Wechsler de inteligência.

Ao contrário da situação anterior, na qual foram comparados os escores neuropsicológicos dos pacientes com DMD (independentemente do exame genético) com os de controles, o subgrupo de pacientes com deleção *downstream* ao exon 45 (e QI≥80) não mostrou diferenças com relevância estatística em relação ao grupo controle nos subtestes Informação e Códigos das escalas Wechsler e em quaisquer variáveis do Teste de Wisconsin. Por outro lado, tal como na análise prévia referida, os grupos não diferiram significantemente quanto às médias dos escores do Teste de Rey, Teste de Hooper e fluência verbal fonética (FAS) ou semântica (tabela 21).

Tabela 21. Análise de variância das médias de escores neuropsicológicos obtidos por pacientes com DMD e deleção *downstream* ao exon 45 e controles

	Grupo DMD *Downstream E45*		Grupo Controle			
Testes	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
WISC-III* / *WAIS-III						
Informação	14	9,7 (3,0)	27	11,7 (3,8)	2,90	0,09
Semelhanças	14	9,3 (2,2)	27	10,5 (2,6)	2,00	0,16
Aritmética	13	7,8 (2,7)	28	11,5 (3,3)	12,5	<0,01
Vocabulário	14	8,3 (2,2)	31	10,2 (2,4)	6,69	0,01
Compreensão	14	7,8 (2,8)	26	9,7 (2,1)	5,59	0,02
Dígitos	13	8,8 (3,9)	30	11,7 (2,9)	7,07	0,01
Procurar Símbolos	9	9,3 (1,5)	24	11,6 (3,2)	4,14	0,09
Códigos	8	8,4 (2,1)	28	9,7 (2,3)	6,97	0,10
Arranjo de Figuras	8	10,6 (3,6)	27	10,8 (3,4)	0,03	0,86
Completar Figuras	14	11,4 (3,2)	28	12,4 (3,9)	0,96	0,33
Cubos	9	10,8 (2,0)	31	11,8 (3,0)	0,97	0,33
Teste de Rey						
Tentativa 1	14	5,9 (2,0)	23	6,0 (2,4)	0,02	0,88
Tentativa 2	14	9,2 (2,2)	23	9,3 (2,7)	0,01	0,91
Tentativa 3	14	11,3 (2,5)	23	10,7 (2,3)	0,48	0,49
Tentativa 4	14	11,8 (2,6)	23	11,5 (2,7)	0,13	0,71
Tentativa 5	14	12,5 (1,8)	23	12,1 (3,0)	0,17	0,68
Total	14	50,8 (9,2)	23	49,7 (11,2)	0,10	0,77
Pós-interferência	14	12,4 (1,9)	23	10,9 (2,8)	3,19	0,08
Tardio	13	12,6 (1,9)	22	10,8 (2,8)	4,26	0,10
Reconhecimento	12	14,4 (1,2)	21	14,5 (0,7)	0,03	0,85
Teste de Hooper	13	19,4 (2,5)	24	20,2 (4,1)	0,41	0,52
Fluência Verbal						
FAS	12	23,8 (8,1)	29	26,0 (12,3)	0,30	0,58
Semântica	12	16,2 (4,1)	25	15,5 (5,4)	0,13	0,71
Teste de Wisconsin						
Erros	14	52,5 (26,2)	28	38,4 (23,9)	3,04	0,10
Erros Perseverativos	14	28,7 (21,0)	28	18 ,6(16,0)	3,03	0,09
Respostas de Nível Conceitual	14	50,5 (23,4)	28	59,0 (17,3)	1,78	0,18
Categorias Completas	14	3,6 (2,1)	28	4,6 (1,7)	3,06	0,09
Perdas da Meta	14	0,9 (1,0)	28	1,1 (1,5)	0,10	0,74

DMD, distrofia muscular de Duchenne; E45, exon 45; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; QIT, Quociente de Inteligência Total; QIV, Quociente de Inteligência Verbal; QIE, Quociente de Inteligência de Execução

Na bateria neuropsicológica computadorizada *CANTAB,* os pacientes em DMD e deleção *downstream* ao exon 45 apresentaram tempos de reação simples mais longos (p=0,03) no subteste *Simple Reaction Time* e menor amplitude atencional somente na ordem direta (p<0,01), tal como a análise prévia que incluiu os pacientes com DMD independentemente dos dados genéticos. Também houve diferença significante entre

grupos quanto ao número de acertos (p=0,04) e de caixas abertas no *Information Sampling Task* (p=0,02); este último resultado não foi observado na comparação prévia entre pacientes com DMD com diversos perfis genéticos e o grupo controle. Por outro lado, não foram mantidas as diferenças significantes em relação ao grupo controle na etapa inversa do *Spatial Span* e aos números de acertos no *Spatial Recognition Memory*. Tal como na análise anterior, não foram observadas diferenças de desempenho entre grupos com relevância estatística nos subtestes *Choice Reaction Time, Rapid Visual Processing, Stop Signal Task, Pattern Recognition Memory, Delayed Matching to Sample* e quanto ao tempo de latência para tomada de decisão no subteste *Information Sampling Task* (tabela 22).

Tabela 22. Análise de variância das médias das variáveis neuropsicológicas da bateria computadorizada *CANTAB* obtidas por pacientes com DMD com deleção *downstream ao exon* 45 e controles

	Grupo DMD *Downstream E45*		Grupo Controle			
Testes	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
CANTAB						
Simple Reaction Time						
Tempo de Reação (ms)	10	368,9 (140,0)	20	285,6 (60,0)	5,29	0,03
Choice Reaction Time						
Tempo de Reação (ms)	10	423 (131)	16	37,8 (100,8)	1,13	0,30
Erros de Direção	10	2,3 (2,9)	16	2,7 (3,7)	0,08	0,78
Rapid Visual Processing						
Tempo de Reação (ms)	10	329,0 (84,9)	27	341,4 (106,9)	0,10	0,74
Rejeições Corretas	10	258,1 (19,8)	27	267,7 (9,4)	4,04	0,08
Omissões	10	2,5 (2,9)	27	2,8 (3,4)	0,08	0,77
Stop Signal Task						
Tempo de Reação (ms)	9	630,2 (252,8)	25	512,6 (132,0)	0,08	0,77
Proporção de Paradas Corretas	9	0,6 (0,1)	25	0,5 (0,1)	3,15	0,08
Pattern Recognition Memory						
Acertos (Fase Imediata)	10	11,1 (1,6)	28	11,4 (1,2)	0,35	0,55
Acertos (Fase Tardia)	10	9,5 (2,5)	28	10,5 (1,7)	1,87	0,17
Spatial Span						
Amplitude (Ordem Direta)	10	4,8 (0,6)	28	6,5 (1,5)	12,3	<0,01
Amplitude (Ordem Inversa)	10	4,8 (0,6)	28	6,0 (1,7)	1,86	0,18
Delayed Matching to Sample						
Acertos (Simultâneo)	10	4,9 (0,3)	26	4,8 (0,5)	0,11	0,73
Acertos (0s)	10	3,3 (1,2)	26	4,0 (1,0)	3,33	0,80
Acertos (4s)	10	4,1 (0,9)	26	4,1 (0,9)	0,01	0,94
Acertos (12s)	10	4,0 (0,9)	26	4,1 (0,8)	0,13	0,71
Spatial Recognition Memory						
Acertos	10	12,5 (3,0)	28	14,4 (2,6)	3,27	0,08
Information Sampling Task						
Latência para decisão (ms)	10	8.618 (1.888)	26	10.761 (4.433)	1,94	0,17
N° de caixas abertas	10	3,8 (1,1)	26	6,4 (3,2)	5,93	0,02
Acertos	10	6,0 (1,0)	26	7,8 (1,2)	3,77	0,04

DMD, distrofia muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; DP, desvio padrão; *CANTAB*, *Neuropsychological Test Automated Battery*; E45, exon 45; ms, milisegundos

Conforme os resultados dos inventários de humor *(BDI)* e comportamento *(CBCL)*, os integrantes do grupo controle mostraram escores de depressão mais altos com significância estatística (p=0,03) em relação ao grupo com DMD e deleção *downstream* ao

exon 45. Porém, ao contrário da situação anterior, não revelaram diferença significante em relação ao grupo com DMD quanto aos problemas de atenção e ao comportamento de quebrar regras *(CBCL)* (tabela 23).

Tabela 23. Análise de variância das médias obtidas na Escala de Beck de Depressão e CBCL por pacientes com DMD e deleção *downstream* ao exon 45 e controles

	Grupo DMD *Downstream E45*		Grupo Controle			
Inventário	**n**	**Média (DP)**	**n**	**Média (DP)**	**F**	**p**
Beck						
BDI	9	3,4 (3,6)	10	13,0 (10,3)	6,10	0,03
CBCL						
Ansiedade/Depressão	6	5,7 (3,9)	17	5,8 (3,7)	0,01	0,93
Isolamento	6	4,2 (3,9)	17	4,6 (7,2)	0,02	0,87
Queixas Somáticas	6	2,3 (2,5)	17	3,0 (2,0)	0,50	0,48
Problemas Sociais	6	3,7 (2,1)	17	4,6 (2,9)	0,48	0,49
Problemas do Pensamento	6	3,3 (4,4)	17	3,8 (3,1)	0,07	0,79
Problemas de Atenção	6	3,2 (3,1)	17	6,8 (4,4)	3,35	0,09
Quebrar Regras	6	1,7 (1,6)	17	3,9 (2,9)	3,16	0,10
Agressividade	6	8,2 (7,6)	17	9,0 (6,0)	0,07	0,79

DMD, distrofia muscular de Duchenne; n, número de casos válidos; E45, exon 45; DP, desvio padrão; CBCL, Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência

Nas análises de regressão linear visando à identificação de covariáveis envolvidas nas medidas de desempenho nas quais foram encontradas diferenças significantes entre os pacientes com deleção *downstream* ao exon 45 e os controles, as variáveis idade, escores de depressão e da Escala de Brooke não apresentaram correlações significativas com as medidas neuropsicológicas. Entretanto, os escores do subteste Dígitos (como medida de memória imediata/operacional verbal) mostraram correlação significativa com Aritmética (p=0,03) dentre os pacientes com DMD. Além disso, os QITs dos participantes do grupo controle apresentaram correlação com relevância estatística com os escores dos testes Aritmética (p<0,01), Vocabulário (p<0,01) e Compreensão (p<0,01), enquanto os escores do Dígitos correlacionaram-se com os escores referentes à ordem direta do *Spatial Span* (p=0,03). Os escores do *Spatial Span* como medidas de memória imediata/operacional visual não mostraram correlações com relevância estatística com os demais escores neuropsicológicos para os quais pacientes e controles diferiram significantemente. A tabela

24 mostra as equações de regressão e os p-valores associados às análises de regressão linear.

Tabela 24. Equações de regressão linear geradas com as covariáveis e outros escores neuropsicológicos

Covariável	Variável correlacionada	Grupo	Equação	p
QIT	Aritmética	Controle	y = -4,95+0,15*x	<0,01
	Vocabulário	Controle	y = -1,31+0,11*x	<0,01
	Compreensão	Controle	y = -0,43+0,09*x	<0,01
Dígitos	Aritmética	DMD com deleção *downstream* ao exon 45	y = 4,30+0,40*x	0,03
	Spatial Span (ordem direta)	Controle	y = 3,41+0,25*x	0,03

DMD, Distrofia Muscular de Duchenne

Como resultados das análises de variância após controle das covariáveis, foram mantidas as diferenças significantes entre grupos quanto aos escores de Aritmética (F=4,70; p=0,03); Vocabulário (F=1,06; p=0,01), Compreensão (F=3,24; p=0,04) da ordem direta do *Spatial Span* (F=6,37; p=0,02), evidenciando a influência da doença sobre as diferenças encontradas.

Para verificação da interação entre as variáveis clínicas *idade no diagnóstico* e *idade no início do uso da cadeira de rodas* e os resultados neuropsicológicos dos pacientes com deleção *downstream* ao exon 45, foram realizadas análises de regressão linear, nas quais não foram encontradas correlações com significância estatística.

Considerando os resultados observados no teste *Information Sampling Task,* verificou-se que tanto o grupo maior formado por pacientes com QI≥80 (tabela 14) quanto o subgrupo deste composto por indivíduos com deleção *downstream* ao exon 45 (e QI≥80) (tabela 22) apresentou menor número de acertos em relação ao grupo controle. Entretanto, somente o grupo com deleção *downstream* ao exon 45 apresentou número de caixas abertas significantemente menor na comparação com o grupo controle (tabela 22). Assim, pode-se levantar a hipótese de que o desempenho prejudicado no *Information Sampling Task* corresponde a uma característica do subgrupo com deleção *downstream* ao exon 45 e

que a sua inclusão no grupo maior dentre os pacientes com QI≥80 (independente da condição genética) teria deslocado a média do grupo como um todo, gerando a diferença significante em relação aos controles quanto ao número de acertos. Na tentativa de testar a hipótese referida, optamos pela realização de análises de variância na comparação dos escores obtidos pelos controles e por outro subgrupo formado por pacientes *sem deleção downstream ao exon 45* (o que inclui casos de deleção *upstream* ao exon 45, pacientes sem deleção e aqueles cujo exame genético não está disponível, formando um grupo heterogêneo com 15 casos válidos). Como resultado das análises, não houve diferença significante entre grupos em quaisquer variáveis, seja o tempo de latência para tomada de decisão ($F=1,54$, $p=0,21$), o número de caixas abertas ($F=0,27$, $p=0,84$) ou o número de acertos ($F=0,85$, $p=0,47$). Tais resultados reforçam a hipótese de que o resultado prejudicado no teste de tomada de decisão foi decorrente do desempenho dos pacientes com deleção *downstream* ao exon 45.

Considerada a quantidade e diversidade dos resultados gerados pelo estudo, será apresentado um resumo dos principais achados a seguir:

1. No grupo total de pacientes com DMD, composto por 63 integrantes: (a) os QIs (Totais exclusivos ou combinados com o Teste de Raven, Verbais e Execução) apresentaram médias dentre os valores de 81 a 86; (b) observada diferença com relevância estatística entre QIVs e QIEs; (c) não houve correlação significativa entre as variáveis idade cronológica e QIs.

2. No subgrupo de 38 pacientes com DMD e QI≥80: (a) observados QITs (exclusivos ou combinados com o Teste de Raven), QIVs e QIEs com médias dentre valores de 94 a 100; (b) todos os QIs apresentaram médias com diferença significante em relação ao grupo controle; (c) os pacientes com DMD obtiveram QIVs significantemente inferiores aos QIEs, o que não foi observado no grupo controle; (d) após o controle de covariáveis, os pacientes com DMD obtiveram resultados significantemente rebaixados em relação ao grupo controle quanto os escores de cálculos mentais simples (Aritmética), Compreensão de situações cotidianas e convenções sociais; memória imediata/operacional verbal (Dígitos), de funções executivas no Teste de Wisconsin, quanto ao tempo de reação simples (*Simple Reaction Time*) e aos escores de memória imediata/operacional visual (*Spatial Span*) e o número de acertos no teste de tomada de decisão (*Information Sampling Task*); (e) os participantes do grupo controle obtiveram maiores escores de depressão (BDI), problemas de atenção e de comportamento de quebrar regras (CBCL), evidenciando maior intensidade de sintomas; (f) a variável idade no início do uso da cadeira de rodas mostrou correlação com relevância estatística com os escores dos subtestes Completar Figuras, Arranjo de Figuras, os QIs Verbal, Total e de Execução e os escores de fluência verbal fonética (FAS) e de depressão (BDI).

3. Quanto ao subgrupo de 34 pacientes com deleções detectadas: (a) 26 apresentam deleção *downstream* ao exon 45; (b) na comparação de desempenho neuropsicológico com o grupo com deleção *upstream* (n=8) e *downstream* ao exon 45 (n=26), não houve

diferença significante entre quaisquer QIs, escores do Teste de Rey, do Teste de Hooper, fluência verbal fonética ou semântica e do Teste de Wisconsin.

4. O subgrupo de 14 pacientes com DMD, deleção *downstream* ao exon 45 e QI≥80 apresentou: (a) média de QIVs significantemente inferior à dos QIEs; (b) na comparação com o grupo controle, estes pacientes obtiveram menores valores de QITs (exclusivos ou combinados com o teste de Raven) e QIVs, com relevância estatística, mas não quanto aos QIEs; (c) consideradas as influências de covariáveis, os pacientes com DMD apresentaram resultados significantemente inferiores aos dos controles nos testes Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Dígitos, *Simple Reaction Time, Spatial Span* (somente ordem direta) e *Information Sampling Task* (número de acertos e de caixas abertas); (d) a variável idade no início do uso da cadeira de rodas mostrou correlação com relevância estatística com os escores de fluência verbal fonética (FAS).

4. DISCUSSÃO

Os resultados iniciais referentes QIs obtidos pela amostra de 63 pacientes com DMD representados pelos Quocientes de Inteligência Total (QIT) (exclusivos ou combinados com QIs provenientes dos percentis convertidos do Teste de Raven), Verbal (QIV) e de Execução (QIE) cujas médias encontram-se entre 81 e 86 corroboram dados da literatura prévia segundo os quais os pacientes com a doença apresentam QIs em torno de 1 desvio padrão abaixo da média correspondente ao valor 100 (Cotton, Voudoris & Greenwood, 2001). Além disso, 28% dos pacientes obtiveram QI[11]<70 (o qual fornece indício de retardo mental), em conformidade com os achados de estudos prévios que mostram proporções de 20% a 50% de QIs nesta faixa de classificação (D'Angelo & Bresolin, 2006).

[11] Este QI refere-se aos QITs agrupados com os QIs convertidos a partir do Teste de Raven.

A dissociação entre QIV e QIE referida na literatura científica (Bresolin et al., 1994; Billard et al., 1992; Appleton et al., 1991; Leibowitz & Dubowitz, 1981), com resultados mais baixos associados às habilidades verbais foi observada dentre os pacientes com DMD que participaram do presente estudo, seja na amostra completa com 63 integrantes ou nos subgrupos compostos por pacientes que obtiveram QIs[12]≥80 ou que apresentam deleção *downstream* ao exon 45, além da condição anterior. Por outro lado, a dissociação não ocorreu dentre os controles, dos quais poderia ser esperado o mesmo resultado, uma vez que o grupo é formado por indivíduos do sexo masculino. Assim, o resultado observado reitera a literatura prévia segundo a qual o rebaixamento do desempenho em habilidades verbais em relação às viso-espaciais correspondem a uma característica específica da DMD.

Contrariando achados de estudos prévios (Bresolin et al., 1994; Miller, Tunnecliffe & Douglas, 1985; Solle, Latham, Kindlon & Bresnan, 1985; Leibowitz & Dubowitz, 1981), segundo os quais as dificuldades verbais representadas por QIVs mais baixos são freqüentes nos pacientes mais jovens, não foi verificada associação linear significativa entre QIVs e idade, tanto na amostra inicial de 63 pacientes, quanto no grupo de pacientes com QI≥80, ou ainda no subgrupo com deleção *downstream* ao exon 45. Entretanto, há que se atentar para o fato de que na amostra formada por 63 participantes, a qual incluiu os pacientes com os QIs mais baixos, a linha de regressão obtida com os QIVs e as idades resultou em um p-valor marginal (p=0,06), de modo que o aumento da amostra poderia alcançar a significância estatística no que se refere às habilidades verbais. Por outro lado, as análises de regressão linear realizadas com os demais tipos de QI e idade não revelaram correlações significativas ou marginais, reiterando a susceptibilidade somente das habilidades verbais, com melhora no desempenho das mesmas conforme o aumento da

Dentre o grupo de pacientes formado por indivíduos com DMD e QI≥80 (independente da condição genética), que representam 41% da amostra inicial formada por

[12] Idem nota anterior.

63 integrantes, observou-se QITs (exclusivos ou combinados com QIs convertidos a partir do Teste de Raven), QIVs e QIEs significantemente inferiores aos dos controles, os quais também apresentaram QITs≥80. A diferença foi mantida mesmo após o controle para os escores do subteste Dígitos, que se mostraram correlacionados com todos os QIs. Assim, ao contrário da hipótese sustentada por autores (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007; Hinton, De Vivo, Fee, Goldstein & Stern, 2004; Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998; Ogasawara, 1989), verificou-se o rebaixamento intelectual como a uma característica geral da DMD, independentemente do prejuízo em memória imediata/operacional verbal subjacente.

Na análise dos demais resultados neuropsicológicos dos pacientes com DMD que obtiveram QI≥80, os escores observados nos subtestes das escalas Wechsler após controle das covariáveis mostraram diferenças significativas em relação ao grupo controle nos subtestes verbais Aritmética, Vocabulário, Compreensão, Dígitos, o que corrobora achados descritos na literatura científica sobre dificuldades verbais relacionadas à DMD (Cyrulnik et al. 2008; Wicksel, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, de Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Tracey et al., 1995; Anderson, Routh & Ionasescu, 1988). Estas diferenças evidenciam dificuldades em raciocínio numérico (Aritmética), memória imediata e memória operacional verbal (Aritmética e Dígitos), conhecimento de palavras e de conceitos (Vocabulário) e as capacidades de julgamento social, senso comum e compreensão de padrões sociais (Compreensão). Também houve diferença significante entre os grupos quanto aos escores do subteste Códigos que avalia atenção dividida e coordenação motora; porém, conforme a análise de covariância, a diferença mostrou-se como um efeito da discrepância entre os QIs ao invés da doença.

No Teste de Wisconsin, que avalia funções executivas, os pacientes com DMD obtiveram menores números de respostas de nível conceitual (respostas corretas consecutivas em blocos formados por pelo menos 3) e de categorias completas (cada

categoria é formada por 10 respostas corretas consecutivas), evidenciando capacidade de elaboração de conceitos empobrecida em comparação com os controles. Além disso, o maior número de erros perseverativos (erros de mesmo tipo persistentes mesmo após sua indicação pela pesquisadora) indicou menor flexibilidade mental no recrutamento de estratégias diversificadas na resolução de problemas. Por outro lado, a capacidade de formação de conceitos no contexto verbal avaliada pelo subteste Semelhanças das escalas Wechsler, mostrou-se sem diferença significativa de desempenho entre os grupos com DMD e controle, reproduzindo os resultados de Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern (2001) e Whelan (1987). A diferença dos resultados entre os testes no presente estudo pode ser explicada pela natureza de cada tarefa. O subteste Semelhanças requer julgamentos qualitativos com possibilidades de respostas concretas ou abstratas e simples ou complexas. Por outro lado, o Teste de Wisconsin pertence à categoria de testes de formação de conceitos/raciocínio abstrato mediante respostas diretas do examinador do tipo "certo" ou "errado", as quais devem ser levadas em conta pelo participante na orientação do seu comportamento.

As funções executivas também foram examinadas nas tarefas que requerem raciocínio lógico espacial e temporal (Arranjo de Figuras), fluência verbal fonética (FAS) e semântica (categoria animais) e o controle inibitório do comportamento (*Stop Signal Task*). Entretanto, não houve diferenças significantes entre os grupos com DMD e controle quanto às habilidades referidas. Tais resultados referentes aos pacientes com DMD sugerem alterações executivas localizadas, uma vez que indivíduos com disfunção frontal focal moderada a grave ou dano difuso tendem a dificuldades acentuadas nas diversas medidas de funções executivas, enquanto aqueles com comprometimento frontal mais brando devem apresentar dificuldade executiva específica (Lezak, Howieson & Loring, 2004).

Outro componente das funções executivas foi avaliado pelo subteste da bateria computadorizada *CANTAB Information Sampling Task,* correspondente a uma medida do processo de tomada de decisão. O teste foi desenhado para exame do processo de pré-

decisão no qual o examinando reúne e avalia informações antes da tomada de decisão. Espera-se que a decisão tenha como base a evidência na cor majoritária disponível na tela no momento da decisão (Cambridge Cognition, 2005). No presente estudo, o grupo de pacientes com DMD (independente da condição genética) e o grupo controle não diferiram quanto ao tempo de latência e ao número de caixas abertas para tomada de decisão, o que sugere condições similares entre os grupos para a tomada de decisão. Entretanto, os pacientes com DMD apresentaram número de acertos significantemente menores em relação aos controles, evidenciando menor eficiência na capacidade de antecipação das conseqüências das próprias ações e de escolha de opções que representem maior vantagem. Por outro lado, a menor eficácia na tomada de decisão mostrou-se mais associada aos pacientes que apresentam defeito na Dp140 representado pela deleção *downstream* ao exon 45, conforme abordado adiante no que se refere ao perfil neuropsicológico na sua relação com dados genéticos. Na revisão da literatura prévia, não foram encontrados estudos que incluíssem a avaliação do processo de decisão em pacientes com DMD, o que revela um achado inédito.

Quanto a outros testes da bateria computadorizada *CANTAB*, os pacientes com DMD também apresentaram tempos de reação simples mais longos *(Simple Reaction Time)* na comparação com o grupo controle. Os testes de tempo de reação são medidas de velocidade de processamento de informações. A lentificação no processamento freqüentemente é subjacente a um prejuízo atencional. O tempo de reação simples é geralmente mais lento nos casos de doença cerebral ou lesão e a lentificação aumenta com o aumento da complexidade da tarefa (Lezak, Howieson & Loring, 2004). Porém, uma vez que não houve diferenças entre grupos nos tempos de reação em atividades mais complexas como quando introduzida a tarefa de escolha dentre 2 estímulos *(Choice Reaction Time)* e mediante a necessidade de sustentação da atenção *(Rapid Visual Processing)* ou do controle inibitório do comportamento *(Stop Signal Task),* a lentificação no tempo de reação simples pode refletir mais o comprometimento motor característico da

DMD do que uma dificuldade atencional. Além disso, no que se refere à atenção, não houve diferença significante entre os grupos no subteste Procurar Símbolos das Escalas Wechsler, o qual requer sustentação da atenção.

Os pacientes com DMD obtiveram escores significantemente inferiores aos controles tanto na fase direta (avalia memória imediata visual) quanto na inversa (medida de memória operacional visual) no subteste *Spatial Span* do *CANTAB*. Trata-se um resultado importante, pois revela um prejuízo que se estende a funções viso-espaciais, enquanto a hipótese sustentada por alguns autores limita-se a dificuldade de memória imediata e operacional verbal (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007; Hinton, De Vivo, Fee, Goldstein & Stern, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001; Billard, Gillet, Barthez, Hommet & Bertrand, 1998; Ogasawara, 1989). No presente estudo, os escores obtidos pelos pacientes na etapa inversa do *Spatial Span* mostraram-se correlacionados aos baixos escores apresentados pelos mesmos em relação aos controles no *Spatial Recognition Memory,* evidenciando um rebaixamento de memória operacional visual primário ao desempenho prejudicado no teste de memória viso-espacial.

A dificuldade de pacientes com DMD em testes de memória operacional visual foi encontrado previamente (Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004), porém em pacientes com faixa etária menor, os quais obtiveram escores significantemente rebaixados em relação aos controles em diversas esferas examinadas, incluindo memória verbal e visual de curto e longo prazo, planejamento de ações e fluência verbal. Outros estudos que apresentam o exame de pacientes com faixa etária menor (média em torno de 10 anos de idade) mostram dificuldades neuropsicológicas mais generalizadas (Cyrulnik et al., 2008; Tracey et al., 1995).

Consideradas outras habilidades relacionadas à memória, os pacientes com DMD não apresentaram escores rebaixados em relação aos controles nas tarefas que requerem aprendizagem de informações verbais e sua recuperação em longo prazo, recuperação de estímulos visuais simples em curto prazo (*Delayed Matching to Sample*) e de estímulos

visuais complexos em curto e longo prazo (*Pattern Recognition Memory*), evidenciando a preservação da consolidação e recuperação de longo prazo descrita na literatura prévia (Hinton, Fee, Goldstein & De Vivo, 2007; Billard et al., 1992).

Também não foram observadas diferenças com relevância estatística entre os grupos com DMD e controle no que se refere a habilidades viso-espaciais representadas pelas capacidades de síntese mental de elementos visuais (Teste de Hooper), viso-construção (Cubos) e percepção visual (Completar Figuras e *Delayed Matching to Sample*), confirmando resultados prévios (Wicksell, Kihlgren, Melin & Eeg-Olofsson, 2004; Hinton, De Vivo, Nereo, Goldstein & Stern, 2001).

No que se refere aos aspectos comportamentais e de humor, foram os participantes do grupo controle que mostraram mais sinais de problemas de atenção e do comportamento de quebrar regras conforme a opinião de pais/responsáveis no Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (CBCL) e maior intensidade de sintomas de depressão no Inventário de Depressão de Beck (BDI), o que contrariou as expectativas. Quanto ao resultado observado, há a hipótese de uma associação entre as limitações motoras características da DMD (decorrente do uso de cadeira de rodas e fraqueza muscular dos membros superiores) e os escores significantemente inferiores nos itens referentes ao CBCL, uma vez que os perfis de atenção e do comportamento de quebrar regras incluem questões sobre a realização de tarefas que requerem atos motores. Entretanto, há também que se considerar outros fatores como a possibilidade de não observação de alterações comportamentais por parte dos pais dos pacientes como um mecanismo de defesa para lidar com as vicissitudes ocasionadas pela doença. Uma possível *negação* das adversidades relacionadas à doença pelos pacientes também explicaria os escores de depressão mais altos dentre os controles.

Na avaliação das variáveis clínicas, a *idade no diagnóstico* não mostrou correlação positiva significativa com caráter preditivo (característico da regressão linear) com quaisquer resultados neuropsicológicos, seja no grupo total com 63 pacientes (para o qual foi

examinada a associação entre a variável e os QIs) ou nos subgrupos formados (para os quais também foi verificada a possibilidade de associação entre as variáveis clínicas e as demais medidas neuropsicológicas). Tal achado contrariou a expectativa de melhores desempenhos neuropsicológicos associados à precocidade do diagnóstico, mostrando a evidência de que a realização do mesmo pode não corresponder à prontidão de intevenções adequadas. Dentre os pacientes com QI≥80, a variável clínica *idade no incício do uso da cadeira de rodas* apresentou corelação positiva com os escores de fluência verbal fonética (FAS). Trata-se de um resultado difícil de ser explicado por tratar-se de uma habilidade específica e não relacionada a funções motoras dos membros superiores ou inferiores.

No que se refere à análise dos dados genéticos, foram disponibilizados os perfis de 51 pacientes (da amostra inicial de 63 integrantes), dos quais 34 têm deleções detectadas. A maioria dos sítios de deleção detectados (65% dos casos) foram localizados na região que se estende do exon 45 ao 53, em conformidade com a literatura prévia (Yiu & Kornberg, 2008).

A análise qualitativa dos QIs[13] e dos sítios de deleção em função das regiões *upstream* e *downstream* ao exon 45 revelou alta variabilidade dos dados com QIs situados em diversas faixas de classificação (*intelectualmente deficiente*, *limítrofe* ou *média*) distribuídos em ambas as porções do gene distrofina, sem predomínio de determinada classe em uma ou outra região. A não segreção dos resultados pode refletir o padrão genético da amostra na qual a maioria das deleções foram localizadas na região do exon 45 ao 53, de modo conter os diferentes perfis intelectuais.

Análises quantitativas também não revelaram correlações significativas entre o primeiro ou o último exon deletado e os QIs de todas as naturezas. Bushby et al. (1995) descreveram achados similares através da ausência de correlações entre a presença de retardo mental (definido por QI<70) e a extensão das deleções. Além disso, no presente estudo, mediante análises quantitativas na comparação entre os QIs de pacientes com

[13] Estes QIs referem-se aos QITs em conjunto com os QIs provenientes da conversão dos resultados do Teste de Raven.

deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45, não foram encontradas diferenças com relevância estatística. Portanto, o conjunto dos resultados obtidos no presente estudo não revelou associação entre a localização de deleções no gene distrofina e o perfil intelectual.

Embora alguns estudos tenham mostrado maiores proporções de pacientes com QI<70 e mutações nas porções distais no gene distrofina, envolvendo exons localizados na Dp260 (Bushby et al., 1995), Dp140 (Giliberto, Ferreiro, Dalamon & Szijan, 2004; Bardoni et al., 2000; Felisari et al., 2000), Dp71 (Moizard et al., 1998) ou o único exon 52 (Rapaport et al., 1991), não há uma evidência clara de uma região específica ser responsável pelo QI (Bushby et al., 1995). Portanto, a causa da alta freqüência de retardo mental na DMD permanece desconhecida.

No presente estudo, a divisão entre grupos com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45 permitiu a comparação dos resultados relativos a alguns dos testes que compuseram a bateria de avaliação neuropsicológica, para os quais não houve diferença significante entre os grupos quanto à memória verbal de curto e longo prazo (Teste de Rey), síntese mental de elementos visuais (Teste de Hooper), fluência verbal fonética (FAS) e semântica e funções executivas quanto à capacidade de formação de conceitos, flexibilidade mental e manutenção da meta (Teste de Wisconsin). O achado de memória verbal corrobora o resultado de Moizard et al. (1998).

Em outra análise envolvendo dados genéticos, realizou-se a comparação dos resultados neuropsicológicos do subgrupo de pacientes com deleção *downstream* ao exon 45 (e QI≥80) com os do grupo controle, permitindo: (a) a verificação de perfis semelhantes aos observados anteriormente no grupo com DMD (QI≥80) como um todo; (b) a constatação de escores neuropsicológicos sem diferença dos pacientes com deleção em relação ao grupo controle, mas que se mostraram rebaixados na análise anterior referida e (c) assim como a identificação de variável para a qual os grupos com deleção *downstream* ao exon 45 e controle divergiram significantemente, mas que não revelou discrepância entre os grupos

no exame anterior no qual participaram todos os pacientes com QI≥80, independente da condição genética.

As diferenças no padrão de alterações neuropsicológicas foram observadas desde a avaliação dos QIs, segundo a qual o subgrupo com deleção *downstream* ao exon 45 diferiu significantemente do grupo controle quanto aos QITs (combinados com os escores do Teste de Raven) e QIVs, mas não quanto aos QIEs, ao contrário do grupo maior (independente da condição genética) que mostrou diferença estatística em relação ao grupo controle em todos os tipos de QI. Este resultado confirma parcialmente o achado prévio de Moizard et al. (1998) que descreveram somente QIs do tipo verbais rebaixados em pacientes com DMD e mutações na Dp140 em relação ao grupo sem alteração na expressão desta isoforma. Quanto aos subtestes das escalas Wechsler, o grupo com deleção *downstream* ao exon 45 apresentou diferença significativa em relação aos controles em Aritmética, Vocabulário, Compreensão e Dígitos, o que certamente reflete os QIVs rebaixados.

Contrariando o resultado anterior no qual o grupo total de pacientes com QI≥80 mostrou dificuldades relevantes no Teste de Wisconsin, o subgrupo com deleção *downstream* ao exon 45 não apresentou diferenças significativas de desempenho em relação ao grupo controle em quaisquer variáveis do teste referido, o que sugere que as alterações de funções executivas observadas nos pacientes com DMD e representadas por dificuldades na capacidade de formação de conceitos e flexibilidade mental não se associam ao defeito na isoforma cerebral da distrofina (Dp140).

No teste de tomada de decisão da bateria computadorizada *CANTAB* (*Information Sampling Task)*, os pacientes com deleção *downstream* ao exon 45 apresentaram tanto número de acertos quanto número de caixas abertas significantemente menores. Uma vez que o menor número de caixas abertas em relação aos controles não foi observado no grupo maior de pacientes (independente da condição genética), levantou-se a hipótese de que o escore rebaixado observado anteriormente foi decorrente do desempenho dos pacientes com deleção *downstream* ao exon 45, os quais também formaram o grupo

referido. Na tentativa de se examinar a hipótese, verificou-se que um novo grupo formado pelos pacientes com QI≥80 e a exclusão dos participantes com deleção *downstream* ao exon 45 não apresentou diferença significante em relação ao grupo controle em quaisquer variáveis do teste *Information Sampling Task.* Embora o grupo gerado seja heterogêneo (formado por pacientes com deleção *upstream* ao exon 45, pacientes sem deleção, e aqueles cuja condição genética é desconhecida), tal resultado fornece evidências de dificuldades na tomada de decisão específicas do grupo com deleção *downstream* ao exon 45. O menor número de caixas abertas pode refletir impulsividade dentre estes pacientes. A ineficácia na tomada de decisões pode ser explicada pela Teoria dos Marcadores Somáticos (Damásio, 1996), segundo a qual, a tomada de decisão parte de um processo inconsciente responsável pela escolha de determinada opção em detrimento de alternativas com maior risco. Tal processo inconsciente provoca respostas emocionais com componente somático (com base em experiências prévias às quais foi atribuído o teor positivo ou negativo) que são associadas às possibilidades de decisão. Com base em tais respostas, o indivíduo seria levado a desconsiderar as alternativas menos lucrativas, de modo a optar pelas mais vantajosas. Falhas neste processo levariam à incapacidade de antecipação das conseqüências das próprias ações. Conforme os resultados observados, o defeito na Dp140 estaria, de alguma forma, relacionado à alteração neste processo.

Dentre os subtestes da bateria computadorizada CANTAB, os participantes com deleção *downstream* ao exon 45 também apresentaram tempos de reação simples (*Simple Reaction Time*) significantemente mais longos do que o grupo controle, o que, tal como na análise anterior, pareceu associar-se ao comprometimento motor característico da DMD, uma vez que não houve diferença entre os grupos quanto aos demais testes de tempo de reação que envolvem tarefas mais complexas.

Quanto ao subteste *Spatial Span,* os pacientes com defeito na Dp140 demonstrarm menor amplitude somente na fase direta (correspondente a uma medida de memória imediata visual), evidenciando dificuldade na capacidade de retenção de informações

durante um período de tempo curto. O mesmo não foi observado na fase inversa que avalia memória operacional visual, responsável pela conservação ativa de informações visuais em meio a processos mentais em andamento e fatores de distração.

O inventário de humor (BDI) mostrou que os integrantes do grupo controle obtiveram escores de depressão significantememnte mais altos em relação aos pacientes com deleção *downstream* ao exon 45, o que decorre das mesmas razões mencionadas anteriormente supostas para o grupo composto por todos os pacientes com QI≥80.

Considerando os diversos achados da comparação entre os desempenhos neuropsicológicos de pacientes com DMD e controles; sejam resultados referentes ao grupo total de pacientes com QI≥80 ou do subgrupo com deleções na Dp140, verificou-se a recorrência de dificuldades em funções associadas aos lobos frontais, o que inclui memória operacional, a capacidade de formação de conceitos, flexibilidade mental e tomada de decisão. Estudos de neuroimagem com humanos relacionaram a memória operacional com ativações das áreas de Broca (para estímulos verbais), pré-motora, motora suplementar e o córtex pré-frontal dorso-lateral (Smith, Jonides, Marshuetz & Koepper, 1998). O comportamento perseverativo decorrente da falta de flexibilidade mental no recrutamento de estratégias diversificadas na resolução de problemas também é relacionado ao córtex pré-frontal dorso-lateral (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2002); enquanto a capacidade de tomada de decisão tem sido associada ao córtex pré-frontal ventromedial (Damásio, 1996). Portanto, a detecção de dificuldades de memória operacional e diversas facetas das funções excutivas observadas nos pacientes examinados indicam a importância das disfunções frontais, que pelo nosso conhecimento, são apontadas pela primeira vez na literatura científica, dentre as alterações neuropsicológicas relacionadas à Distrofia Muscular de Duchenne.

Como limitações que representam obstáculos para a interpretação dos dados, deve-se considerar: (a) o número reduzido de casos válidos em determinados testes pode mascarar possíveis alterações neuropsicológicas que poderiam ser observadas com maior

número de participantes; (b) a falta dos dados genéticos de vários pacientes aliada à baixa proporção daqueles com deleção *upstream* ao exon 45 prejudicou a formação de grupos na comparação dos desempenhos neuropsicológicos entre indivíduos com deleção *upstream* e *downstream* ao exon 45 para o exame das altrações neuropsicológicas associadas à Dp140; (c) a exclusão do controle quanto ao uso de córtico-esteróides, que, apesar dos diversos efeitos colaterais, consiste no tratamento de eleição para a DMD (Feder & Langer, 2005). Por outro lado, apesar das limitações referidas, a observação de várias alterações compatíveis com a literatura prévia aliadas a achados de dificuldades neuropsicológicas específicas depõem a favor da consistência dos resultados encontrados.

5. CONCLUSÕES

O estudo proporciou as seguintes conclusões:

1. O rebaixamento intelectual corresponde a uma manifestação da Distrofia Muscular de Duchenne.
2. Pacientes com DMD apresentam Quocientes de Inteligência Verbais inferiores aos Quocientes de Inteligência de Execução.
3. O prejuízo em memória imediata/operacional não se restringe às habilidades verbais dos pacientes com DMD, mas se estende às capacidades viso-espaciais.
4. O perfil neuropsicológico de pacientes com DMD inclui as dificuldades verbais já estabelecidas na literatura (vocabulário, compreensão de normas e convenções sociais, cálculos mentais simples, memória imediata/operacional verbal), além de

prejuízos executivos quanto à capacidade de elaboração de conceitos, flexibilidade mental no recrutamento de estratégias diversificadas e tomada de decisões.

5. Não foram encontradas associações entre o deleções na Dp140 e as funções intelectuais.
6. A menor eficiência na tomada de decisão pareceu específica aos pacientes que apresentam defeito na isoforma cerebral da distrofina, Dp140.
7. As dificuldades quanto à capacidade de elaboração de conceitos e a flexibilidade mental não se associaram a deleções na Dp140.
8. Somente a dificuldade observada dentre os pacientes com DMD no teste de memória espacial mostrou-se fortemente relacionada ao rebaixamento em memória operacional.
9. O conjunto de alterações neuropsicológicas observadas indicam disfunções dos lobos frontais em pacientes com DMD.

REFERÊNCIAS

Aartsma-Rus, A., van Deuketom, J.C.T., Fokkema, I.F., van Ommem, B.B., den Dunnen, J.T. (2006). Entries en the leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle and Nerve,* 34:135–144.

Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile.* Burlington: University of Vermont.

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2003). *Manual for the ASEBA adult forms and profiles.*

Alberts, B, Bray, D., Lewis, J., Raff, J., Roberts, M., Roberts, K., & Watson, J.D. (1989). *The molecular biology of the cell.* 2a edição. Alberts et al. (eds). Garland Publishing, Inc. New York, NY, USA.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statisticcal manual of mental disorders* (4th ed.) Washington, DC: Author.

Anderson, J.L., Head, S.I., Rae, C., Morley, J.W. (2002). Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain, 125*, 4-13.

Andrade, V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (2004). *Neuropsicologia Hoje.* São Paulo: Artes Médicas.

Appleton, R.E., Bushby, K., Gardner-Medwin, D., Welch, J., Kelly, P.J. (1991). Head circumference and intellectual performance of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.,* 33(10):884-90.

Araújo, A.P.Q.C., Deco, M.C., Klôh, B.S., Costa, M.R., Góis, F.V. et al. (2004). Diagnose delay of Duchenne muscular dystrophy. *Revista Brasileira de Saúde Materno-infantil, 4*(2), 179-183.

Bardoni, A., Felisari, G., Sironi, M., Comi, G., Lai, M. et al. (2000). Loss of Dp140 regulatory sequences is associated with cognitive impairment in dystrophinopathies. *Neuromuscular Disorders*,*10*(3), 194-199.

Billard, C., Gillet, P., Barthez, M., Hommet, C., Bertrand, P. (1998). Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 40(1):12-20.

Billard, C., Gillet, P., Signoret, J.L., Uicaut, E., Bertrand, P. et al. (1992). Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.,* 2(5-6):371-8.

Boyd, J.L. (1981). A validity study of the Hooper Visual Organization Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 49, 15-19.

Bresolin, N., Castelli, E., Comi, G.P., Felisari, G., Bardoni, A. Et al. (1994). Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.,* 4(4):359-69.

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.

Brown, R.E. & Milner, P.M. (2003). The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb Synapse. *Nature Rewiews,* 4: 1013-1019.

Bueno,V.M., Santos, F.H., Bueno, O.F.A. (2004). *Neuropsicologia Hoje.* São Paulo: Artes Médicas.

Bushby, K.M., Appleton, R., Anderson, L.V., Welch, J.L,. Kelly, P. et al. (1995). Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.,* 37(3):260-9.

Cambridge Cognition (2005). CANTABeclipse. Test Administration Guide / Manual version 2.0.0. Cambridge: Cambridge Cognition Limited.

Campos, F. (2004). Teste das Matrizes Progressivas: Escala geral séries A, B, C, D e E. Manual. Rio de Janeiro: CEPA.

Cotton, S., Voudouris, N.J., Greenwood, K.M. (2001). Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol.*, 43(7):497-501.

Cotton, S.M., Voudouris, N.J., Greenwood, K.M. (2005). Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.,* 47(4):257-65.

Cyrulnik, S.E., Fee, R.J., Batchelder, A., Kiefel, J., Goldstein, E. et al. (2008). Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14: 853-861.

Cyrulnik, S.E. & Hinton, V.J. (2008). Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32: 486–496.

Desguerre, I., Christov, C., Mayer, M., Zeller, R., Becane, H. et al. (2009). Clinical heterogeneity of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *Plos ONE,* 4(2): 1-9.

Damásio, A.R. (1996). *O Erro de descartes. Emoção, Razão e o Cérebro Humano.* São Paulo: Companhia das Letras.

D'Angelo, M.G. & Bresolin, N. (2006). Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve,* 34: 16-33.

Dorman, C., Hurley, A.D., D'Avignon, J. (1988). Language and learning disorders of older boys with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 30(3):316-27.

Emery, A.E. (1989). Clinical and molecular studies in Duchenne muscular dystrophy. *Progress in Clinical & Biological Research;* 306: 15-28.

Emery, A.E. (Ed.). (2001). *The muscular dystrophies.* New York: Oxford University Press.

Emery, A.E. (2002). The muscular dystrophies. *Lancet*; 359: 687–95.

Feder, D & Langer, A.L. (2005). Uso dos corticóides no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 89(1):57-60.

Feinberg, T.E. & Farah, M.L. (1997). Behavioral Neurology and Neuropsychology. New York: McGraw-Hill.

Felisari, G., Martinelli Boneschi, F., Bardoni, A., Sironi, M., Comi, G.P. et al. (2000). Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology*, *55*(4), 559-64.

Fitzpatrick, C., Barry, C., Garvey, C. (1986) Psychiatric disorder among boys with Duchenne muscular dystrophy**.** *Dev Med Child Neurol.,* 28(5):589-95.

Fuentes, D., Malloy-Diniz, L.F., Camargo, C.H.P., Cosenza, R.M., et al. (2008). *Neuropsicologia: Teoria e Prática.* Porto Alegre: Artmed.

Gazzaniga, M. S., Ivry , R. B. & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind.* New York: Norton & Company.

Giliberto, F., Ferreiro, V., Dalamon, V., Szijan, I. (2004) Dystrophin deletions and cognitive impairment in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neurological Research*., 26(1):83-87.

Gil, R. (2002). *Neuropsicologia hoje* (2a ed). São Paulo: Santos.

Haenggi, T. & Fritschy, J.M. (2006). Role of dystrophin and utrophin for assembly and function of the dystrophin glycoprotein complex in non-muscle tissue. *Cell. Mol. Life Sci.,* 63: 1614-1631.

Harper, D.C. (1983) Personality correlates and degree of impairment in male adolescents with progressive and nonprogressive physical disorders. *J Clin Psychol.*, 39(6):859-67.

Hinton, V.J., De Vivo, D.C., Fee, R.J., Goldstein, E., Stern, Y. (2000). Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy. *Learning Disabilities of the Research & Practice*, 19(3): 146-154.

Hinton, V.J., De Vivo, D.C., Nereo, N.E., Goldstein, E., Stern, Y. (2001). Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 7(1):45-54.

Hinton, V.J., Nereo, N.E., Fee, R.J., Cyrulnik, S.E., (2006). Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 7(6): 470-476.

Jay, V. & Vajsar, J. (2001). The dystrophy of Duchenne. *Lancet,* 357: 550-52.

Leibowitz, D. & Dubowitz, V. (1981). Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 23(5):577-90.

Lent, R. (coordenador) (2008). Neurociência da mente e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Lezak, M.D, Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., Fischer, J.S. *Neuropsychological assessment* (4th ed). New York: Oxford, 2004.

Luria, A.R. (1981). The *working brain: An introduction to Neuropsycology.* New York: Penguin Books.

Luz, M.A.M., Marques, M.J., Santo Neto, H. (2002). Impaired regeneration of dystrophin-deficient muscle fibers is caused by exhaustion of myogenic cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 35:* 691-695.

Manzur, A.Y. & Muntoni, F. (2009). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80: 706–714.

Miller, G., Tunnecliffe, M., Douglas, P.S. (1985). IQ, prognosis and Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.,* 7(1):7-9.

Miotto, E.C., Lucia, M.C.S., Scaff, M. (2007). *Meuropsicologia e as Interfaces com as Neurociências.* São Paulo: Casa do Psicólogo.

Moizard, M.P., Billard, C., Toutain, A., Berret, F., Marmin N. et al. (1998). Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet.*, 80(1):32-41.

Moizard, M.P., Toutain, A., Fournier, D., Berret, F., Raynaud, M. et al. (2000). Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *European Journal of Human Genetics*, 8(7):552-6.

Muntoni, F., Torelli, S., Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology,* 2:731-740.

Nakafuji, A. & Tsuji, K. (2001). Learning and transfer in two perceptual-motor skills in Duchenne muscular dystrophy. *Perceptual and Motor Skills,* 93(2):339-52

Nascimento, E. & Figueiredo, V.L.M. (2002). WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol. Reflex. Crit.*, 15(3):603-612.

Nigro, G., Comi, L.I., Politano, L., Bain, R.J. (1990). The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Cardiology*, 26:271-7.

Ogasawara, A. (1989). Downward shift in IQ in persons with Duchenne muscular dystrophy compared to those with spinal muscular atrophy. *Am J Ment Retard.,* 93(5):544-7.

Pontes, L.M.M. & Hübner, M.M.C. (2008). A reabilitação neuropsicológica sob a ótica da psicologia comportamental. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 35(1): 6-12.

Rapaport, D., Passos-Bueno, M.R., Takata, R.I., Campiotto, S., Eggers, S. et al. (1992). A deletion including the brain promoter of the Duchenne muscular dystrophy gene is not associated with mental retardation. *Neuromuscul Disord.,* 2(2):117-20.

Roccella, M., Pace, R., De Gregorio, M.T. (2003). Psychopathological assessment in children affected by Duchenne de Boulogne muscular dystrophy. *Minerva Pediatr.,* 55(3):267-73, 273-6.

Sekiguchi, M. (2005). The role of dystrophin in the central nervous system: A mini review. *Acta Myologica,* XXIV: 93-97.

Smith, E.E., Jonides, J., Marshuetz, C., Koeppe, R.A. (1998). Components of verbal working memory: Evidence from neuroimaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 876–882.

Snustad, D.P. & Simmons, M.J. (2008). *Fundamentos de Genética.* (4ª ed.). Rio de Janeiro: Guanabara.

Sollee, N.D., Latham, E.E., Kindlon, D.J., Bresnan, M.J. (1985). Neuropsychological impairment in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol.,* 7(5):486-96.

Statsoft, Inc. Statistic (2001). *Data analysis software system version 6.0* [CD/ROM]. Sandton: Statsoft.

Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests.* (3rd ed.) New York: Oxford.

Tracey, I., Scott, R.B., Thompson, C.H., Dunn, J.F., Barnes, P.R. et al. (1995). Brain abnormalities in Duchenne muscular dystrophy: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study. *Lancet*, 20; 345 (8960):1260-4.

Vainzof, M. & Zatz, M. (2003). Protein defects in neuromuscular diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research,* 36: 543-555.

Van Deutekom, J.C. & van Ommen, G.J. (2003). Advances in Duchenne muscular dystrophy gene therapy. *Nature Review Genetics, 72*(6), 668-673.

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.

Wells, D.J., Ferrer, A., Wells, K.E. (2002). Immunological hurdles in the path to gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Reviews* in *Molecular Medicine,* 4: 1-23.

Whelan, T.B. (1987) Neuropsychological performance of children with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscle atrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 29(2):212-20.

Wicksell, R.K., Kihlgren, M., Melin, L., Eeg-Olofsson, O. (2004) Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 46(3):154-9.

Yiu, E. & Kornberg, A.J. (2008). Duchenne muscular dystrophy. *Neurology India,* 56(3): 236-247.

Zatz, M. (2002). A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1): 85-99.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento (página 1 de 2)

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo Neuropsicológico de Jovens com Distrofia Muscular de Duchenne

Pesquisadores: Elaine Cristina Zachi, Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa, Drª Dora Fix Ventura (Profª Titular responsável pelo setor).

Seu filho está convidado a participar de um estudo sobre o funcionamento neuropsicológico de pacientes com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Na DMD pode ocorrer redução da atividade de vias que dependem da proteína envolvida na doença (distrofina) e por esse motivo justifica-se pesquisar possíveis alterações neuropsicológicas que podem estar associadas a essa proteína.

Serão utilizados vários instrumentos padronizados para exame de atenção, memória, linguagem, funções viso-espaciais, raciocínio abstrato, funções intelectuais gerais, aspectos do comportamento e sintomas de depressão e ansiedade. São testes e inventários que compõem uma bateria de *avaliação neuropsicológica*, não são invasivos e não oferecem qualquer risco.

Os resultados serão sigilosos o nome do participante não será divulgado. Apenas os dados dos resultados da avaliação poderão ser divulgados em publicações científicas.

Av. Prof Mello Moraes 1721, bloco D, sala D9- 05508 900 - Sao Paulo
Tel (11) 3091-1914, Email: dventura@usp.br / elainez@usp.br

ANEXO 1 – Termo de Consentimento (página 2 de 2)

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

Como voluntário para este estudo:

- Você e seu filho ficam livres para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo antes e durante o curso da pesquisa.
- A participação de seu filho é totalmente voluntária. Vocês terão a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento em qualquer fase da mesma, sem qualquer penalização ou prejuízo.
- Você e seu filho terão conhecimento dos resultados obtidos mediante entrevista para apresentação dos mesmos e entrega de *relatório de avaliação neuropsicológica*.
- Caso seja detectada qualquer alteração grave, será fornecida orientação quanto à necessidade de encaminhamento.

"Após ter lido as informações acima (ou alguém ter lido para você), estou ciente de que o estudo será útil para o conhecimento de possíveis alterações neuropsicológicas associadas à Distrofia Muscular de Duchenne e autorizo a utilização dos resultados do exame para a análise dos dados e divulgação em publicações científicas".

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP (CEP-HU)
Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-900
São Paulo – SP - Telefones: (11) 3039-9457 ou (11) 3039-9479
E-mail: cep@hu.usp.br.

_____ _____
Assinatura do Responsável pelo Participante Assinatura do Pesquisador

Nome do Participante: _____
Documento de identidade: _____ Data de nascimento: ___/___/___
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
CEP: _____ Telefones: _____

Nome do Responsável: _____
Documento de identidade: _____
Parentesco: _____

São Paulo, _____ de _____ de _____

Av. Prof Mello Moraes 1721, bloco D, sala D9- 05508 900 - São Paulo
Tel (11) 3091-1914, Email: dventura@usp.br / elainez@usp.br

ANEXO 2 – Termo de Consentimento (página 1 de 2)

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo Neuropsicológico de Jovens com Distrofia Muscular de Duchenne

Pesquisadores: Elaine Cristina Zachi, Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa, Drª Dora Selma Fix Ventura (Profª Titular responsável pelo setor).

Você está convidado a participar de um estudo sobre o funcionamento neuropsicológico de pacientes com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Na DMD pode ocorrer redução da atividade de vias que dependem da proteína envolvida na doença (distrofina). Uma vez que a distrofina também é encontrada no cérebro, justifica-se pesquisar possíveis alterações neuropsicológicas que podem estar associadas a essa proteína.

Serão utilizados vários instrumentos padronizados para exame de atenção, memória, linguagem, funções viso-espaciais, raciocínio abstrato, funções intelectuais gerais, aspectos do comportamento e sintomas de depressão e ansiedade. São testes e inventários que compõem uma bateria de *avaliação neuropsicológica*, não são invasivos e não oferecem qualquer risco.

Os resultados serão sigilosos e seu nome não será divulgado. Apenas os dados dos resultados da avaliação poderão ser divulgados em publicações científicas.

ANEXO 2 – Termo de Consentimento (página 2 de 2)

Universidade de São Paulo
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

Como voluntário para este estudo:

- Você fica livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo antes e durante o curso da pesquisa.
- Sua participação é totalmente voluntária. Você terá a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento em qualquer fase da mesma, sem qualquer penalização ou prejuízo.
- Você terá conhecimento dos resultados obtidos mediante entrevista para apresentação dos mesmos e entrega de *relatório de avaliação neuropsicológica*.
- Caso seja detectada qualquer alteração grave, será fornecida orientação quanto à necessidade de encaminhamento.

"Após ter lido as informações acima (ou alguém ter lido para você), estou ciente de que o estudo será útil para o conhecimento de possíveis alterações neuropsicológicas associadas à Distrofia Muscular de Duchenne e autorizo a utilização dos resultados do exame para a análise dos dados e divulgação em publicações científicas".

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP (CEP- HU)
Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-900
São Paulo – SP - Telefones: (11) 3039-9457 ou (11) 3039-9479
E-mail: cep@hu.usp.br.

_____ Assinatura do Participante

_____ Assinatura do Pesquisador

Nome do Participante: _____

Documento de identidade: _____ Data de nascimento: ___/___/___

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefones: _____

São Paulo, _____ de _____ de _____