

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DAS MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS E
COMPORTAMENTAIS EM PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE E BECKER**

FABRÍCIO MACIEL SOARES

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO DAS MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS E
COMPORTAMENTAIS EM PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE E BECKER**

FABRÍCIO MACIEL SOARES

Orientador: Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Maciel Soares, Fabrício
Correlação genótipo-fenótipo das alterações
cognitivas e comportamentais em pacientes com
distrofia muscular de Duchenne e Becker / Fabrício
Maciel Soares. -- 2023.
54 f.
Orientador: Jonas Alex Morales Saute.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Correlação Genótipo-Fenótipo. 2. Isoformas
Distrofina. 3. Manifestações não-motoras. 4.
Distrofinopatias. I. Morales Saute, Jonas Alex,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À Maria, balconista da loja de tecidos do meu avô, por ter me ensinado aos 5 anos sobre as placas tectônicas, e ter visto solo fecundo para plantar a semente da curiosidade.

À Eliene, minha professora de matemática da 5ª série, por ter me ensinado a resolver equações e descobrir o valor de X (pura mágica).

Ao Rubem Goulart, meu professor de física do ensino médio, por ter me apresentado o método científico e a ciência como instrumento de transformação.

À Karina Hamada Iamasqui Züge e Aliança Distrofia Brasil, pela parceria e colaboração na revisão dos materiais de divulgação científica, assim como divulgação entre as solidárias famílias associadas.

Ao meu orientador, Jonas Alex Morales Saute, pela paciência e vontade incansável de ensinar. Exemplo na vida acadêmica e pessoal. Obrigado.

RESUMO

Base teórica: As distrofinopatias são causadas por variantes patogênicas em *DMD*, gene codificante da distrofina, e caracterizam-se pelo acometimento e degeneração do tecido muscular, levando a fraqueza muscular progressiva e complicações cardiopulmonares fatais. Sintomas não-motores como deficiência intelectual, distúrbios da linguagem e alterações comportamentais são relatados desde sua descrição. São conhecidas 8 isoformas da distrofina e estudos recentes associam o acometimento das isoformas cerebrais Dp140 e Dp71 com o desenvolvimento de deficiência intelectual. A associação entre o acometimento dessas isoformas com o desenvolvimento de outros transtornos neuropsiquiátricos da infância não é clara. **Objetivo:** Avaliar o perfil cognitivo e comportamental dos pacientes com distrofinopatias e associar as alterações encontradas com o local da variante patogênica no gene *DMD*. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal no qual foram convidados os pacientes acompanhados nos ambulatório de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e participantes de outros centros do Brasil, recrutados com o auxílio das associações de familiares. Foram incluídos aqueles com diagnóstico molecular de distrofia muscular de Duchenne ou Becker (DMD/DMB), idade igual ou superior 4 anos e concordantes em participar. Foram excluídos aqueles com outros diagnósticos que causem alterações cognitivas ou com diagnóstico molecular incerto. Os pacientes foram avaliados quanto a presença de Transtorno do Espectro Autista (TEA), Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) utilizando escalas específicas aplicadas por videochamada. **Resultados:** Foram entrevistados 50 pacientes (43/50, 86% com DMD) e seus responsáveis. A mediana de idade foi de 12.5 anos (IQR=9-17). Todos os pacientes foram elegíveis para avaliação pela *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), dos quais 17/50 (34%) apresentaram diagnóstico de TEA; 18/35 (51,4%) e 11/31 (35,5%) apresentaram pontuações compatíveis com diagnóstico de TDAH e TOC, respectivamente. Os escores da CARS e a taxa diagnóstica de TEA foram maiores entre pacientes com variantes que afetam as isoformas cerebrais quando comparados aos demais pacientes, sendo cumulativamente maiores no pacientes com mais isoformas cerebrais acometidas. O diagnóstico de TOC também associou-se estatisticamente ao prejuízo de isoformas cerebrais ($\chi^2=6.884$, $df=2$, $p=0.032$). Não houve associação entre a localização da variante patogênica com o diagnóstico de TDAH. **Conclusão:** demonstramos que a prevalência de TEA (e maiores escores na CARS) e de TOC entre pacientes com distrofinopatias estão relacionadas com a posição da variante causal no *DMD* e consequente acometimento de isoformas cerebrais, indicando importante correlação genótipo-

fenótipo de modo similar ao previamente descrito para deficiência intelectual. Contrariamente, apesar de TDAH estar presente em 50% dos pacientes com DMD, não encontramos associação com o acometimento de isoformas cerebrais.

Palavras-chave: Correlação Genótipo-Fenótipo; Isoformas Distrofina; Manifestações não-motoras; Distrofinopatias

ABSTRACT

Background: Dystrophinopathies are caused by pathogenic variants in *DMD*, the gene encoding dystrophin, and are characterized by degeneration of muscular tissue, leading to progressive muscle weakness and fatal cardiopulmonary complications. Non-motor symptoms such as intellectual deficiency, speech disorders, and behavioral changes have been reported since its description. Eight isoforms of dystrophin are known, and recent studies associate the involvement of cerebral isoforms Dp140 and Dp71 with the development of intellectual disability. The association between the involvement of these isoforms and the development of other neuropsychiatric disorders of childhood is not clear. **Objective:** To assess the cognitive and behavioral profile of patients with dystrophinopathies and to associate the findings with the location of the mutation in the *DMD* gene. **Methods:** A cross-sectional study was conducted. Patients from the Neurogenetics outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and participants from other centers in Brazil were recruited. Inclusion criteria comprised those with a molecular diagnosis of DMD/BMD, aged 4 years or older, and consenting to participate. Exclusion criteria included those with other diagnoses causing cognitive alterations or with uncertain molecular diagnosis. Patients were evaluated for the presence of Autism Spectrum Disorder (ASD), Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) using specific scales applied via video calls. **Results:** Fifty patients (43/50, 86% with DMD) and their caregivers were interviewed. The median age was 12.5 years (IQR=9-17). All patients were eligible for evaluation by the Childhood Autism Rating Scale (CARS), of which 17/50 (34%) received a diagnosis of ASD; 18/35 (51.4%) and 11/31 (35.5%) showed scores consistent with an ADHD and OCD diagnosis, respectively. CARS scores and ASD diagnostic rate were higher among patients with variants affecting cerebral isoforms compared to other patients, cumulatively increasing with the involvement of more cerebral isoforms. The diagnosis of OCD was statistically associated with impairment of cerebral isoforms ($\chi^2=6.884$, $df=2$, $p=0.032$). There was no association between the location of the pathogenic variant and the diagnosis of ADHD. **Conclusion:** We demonstrated that the prevalence of ASD (and higher CARS scores) and OCD among patients with dystrophinopathies is related to the position of the causal variant in *DMD* and the consequent involvement of cerebral isoforms, indicating an important genotype-phenotype correlation similar to that previously described for intellectual disability. Conversely, although ADHD is present in 50% of patients with DMD, we did not find an association with the involvement of cerebral isoforms.

Keywords: Genotype-Phenotype Correlation; Dystrophin Isoforms; Non-Motor Manifestations; Dystrophinopathies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de revisão sistematizada

Figura 2 – Representação esquemática do gene DMD e da proteína distrofina

Figura 3 – Expressão dos éxons da distrofina durante o desenvolvimento cerebral

Figura 4 – Regra do quadro de leitura

Figura 5 – Marco conceitual

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMD – distrofia muscular de Duchenne

DMD – gene codificante da distrofina

DMB – distrofia muscular de Becker

QI – Quociente de inteligência

TEA – transtorno do espectro autista

TDAH – transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

TOC – transtorno obsessivo-compulsivo

DAPC – *Dystrophin Associated Protein Complex*

CPK – Creatinofosfoquinase

DSM-IV – Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais, 4ª edição.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	13
2.2 Histórico	15
2.3 Aspectos Genéticos e Patológicos.....	16
2.4 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos	19
2.4.1 História natural dos manifestações motoras.....	19
2.4.2 Manifestações não-motoras	21
2.5 Correlação genótipo-fenótipo das manifestações não-motoras	22
3. MARCO CONCEITUAL	24
4. JUSTIFICATIVA	25
5. OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo primário	26
5.2 Objetivos secundários.....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
7. ARTIGO.....	Erro! Indicador não definido.
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	30
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	31
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	31
Apêndice 2 – Carrocel de divulgação da pesquisa em redes sociais	33
Apêndice 3 – Checklist STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology).....	34

1. INTRODUÇÃO

As distrofinopatias são desordens neuromusculares causadas pela ausência ou diminuição da função da distrofina, produto do gene *DMD* [NM_004006.3] localizado no cromossomo Xp21. No espectro mais grave das distrofinopatias, quando ocorre a ausência completa da distrofina, está a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), que afeta 1 em 3500 meninos nascidos vivos e cursa com atraso da aquisição de marcos motores, pseudo-hipertrofia de panturrilhas e fraqueza muscular progressiva que evolui invariavelmente para perda da deambulação no início da puberdade e complicações cardiorrespiratórias na terceira década de vida (DUAN et al., 2021; THANGARAJH, 2019).

A atividade residual da distrofina, por sua vez, determina a Distrofia Muscular de Becker (DMB), na qual a fraqueza muscular se manifesta em menor grau que a apresentada em DMD e que se caracteriza por deambulação independente até início da vida adulta, câimbras e envolvimento cardíaco proeminente, não relacionado ao grau da fraqueza manifestado (THANGARAJH, 2019). Doravante, utiliza-se o termo distrofinopatia para definir as desordens relacionadas ao *DMD* de forma geral ou quando a definição do fenótipo, se Duchenne ou Becker, não for fundamental para o resultado apresentado.

A despeito de seu fenótipo muscular, desordens do neurodesenvolvimento são observadas desde a descrição de DMD e podem ser sua manifestação inicial (RICOTTI et al., 2013; TYLER, 2003). Inicialmente associada às incapacidades funcionais implicadas à doença, a hipótese de um papel biológico da distrofina no desenvolvimento do sistema nervoso central foi levantada a partir da observação da concordância do quociente de inteligência (QI) entre irmãos afetados por DMD (OGASAWARA, 1989). Apesar de ainda pouco entendido, esse papel mostrou-se relacionado a função e expressão da isoformas cerebrais da distrofina no sistema nervoso central, onde exerce função de sinalização em vias GABAérgicas e diferenciação neuronal durante o início do desenvolvimento (NAIDOO; ANTHONY, 2020).

O gene *DMD* é um dos maiores genes conhecidos, contendo 79 éxons e oito promotores diferentes que determinam isoformas tecido-específicas, aumentando sua complexidade transcricional (HOFFMAN; BROWN; KUNKEL, 1987). Variante patogênica que ocorrem entre os exons 1 a 31 afetam as 3 maiores isoformas (Dp427M, Dp427C e Dp427P), que se expressam no tecido muscular, córtex cerebral e células de Purkinje, respectivamente. Variantes a partir do exon 51 afetam a Dp140 além da isoformas musculares, e variantes patogênica a partir do exon 63 afetam todas as isoformas da distrofina, incluindo a Dp71. Isoformas menores, como a Dp140 e a Dp71 tem expressão abundantes no tecido

cerebral, e têm sido implicadas como determinantes para a manifestação de sintomas não-motores (DOORENWEERD et al., 2017).

A associação entre a manifestação de desordens do neurodesenvolvimento e genótipo dos pacientes com DMD é consistente para o QI, no qual performam 1,0-1,5 desvios-padrões abaixo da média populacional (PROSSER; MURPHY; THOMPSON, 1969; TAYLOR et al., 2010). Entretanto, a alta prevalência de outras desordens do neurodesenvolvimento como transtorno do espectro autista (TEA), déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno obsessivo compulsivo (TOC) em pacientes com distrofinopatias ainda não foi explicada.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Realizamos revisão sistematizada da literatura para a busca de estudos sobre as alterações cognitivas e comportamentais em pacientes com DMD e artigos que correlacionassem essas alterações com o local da variante patogênica do gene da distrofina. Para a busca dos estudos foram consultadas as bases de dados Medline e EMBASE em 03/11/2023 utilizando-se os seguintes descritores:

Medline: ("Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND ("Intellectual Disability"[Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR "Obsessive-compulsive disorder" [MESH]) AND ("Dystrophin"[Mesh])

EMBASE: ('duchenne muscular dystrophy'/exp OR 'duchenne muscular dystrophy' OR 'duchenne syndrome' OR 'duchenne type muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, duchenne' OR 'muscular dystrophy, duchenne type' OR 'pseudo hypertrophic myopathic progressive muscular dystrophy' OR 'dmd gene'/exp OR 'dystrophin'/exp OR 'dystrophin') AND ('attention deficit hyperactivity disorder'/exp OR 'adhd' OR 'attention deficit' OR 'attention deficit and disruptive behavior disorders' OR 'attention deficit and disruptive behaviour disorders' OR 'attention deficit disorder' OR 'attention deficit disorder with hyperactivity' OR 'attention deficit hyperactivity disorder' OR 'autism'/exp OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'autism' OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism' OR 'intellectual impairment'/exp OR 'impairment, intellectual' OR 'intellectual disability' OR 'intellectual dysfunction' OR 'intellectual impairment')

Foram encontrados 1564 artigos ou resumos de congresso no total, 11 no MEDLINE e 1553 no EMBASE. Após remoção de 8 duplicatas e artigos sem resumo ou em demais línguas que não inglês, 486 artigos e resumos passaram por leitura crítica de resumos e títulos. 323 artigos foram excluídos e dos 163 restantes, 109 foram utilizados para elaboração da revisão de

literatura. Outros artigos foram pesquisados e selecionados manualmente.

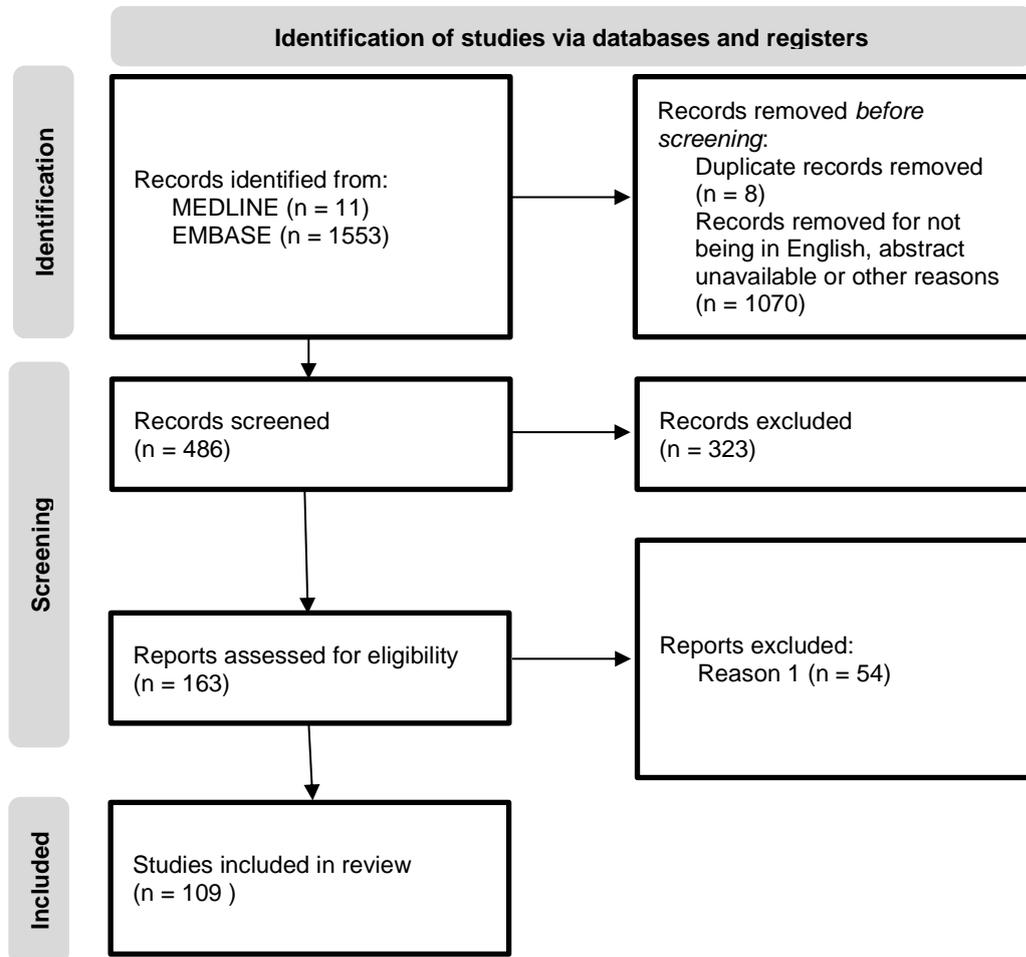


Figura 1 – Fluxograma da revisão sistematizada. Foi utilizado o esqueleto recomendado pelo PRISMA (Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71)

Antes de detalharmos os aspectos relacionados à questão de pesquisa encontrados, realizaremos uma breve revisão sobre as distrofinopatias, utilizando referências obtidas através da revisão sistematizada apresentada acima.

2.2 Histórico

Desde a primeira metade do século 19, casos sugestivos de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) são conhecidos. A primeira descrição clínica e patológica inequívoca de pacientes com a doença foi feita por Edward Meryon (1807-1880), em seu artigo “*On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles*” (1851), no qual ele apresenta casos de membros de sexo masculino oriundos de três famílias não relacionadas que manifestavam fraqueza muscular progressiva de início na infância e que invariavelmente evoluíam para perda da deambulação no início da adolescência. O estudo anatomopatológico dos músculos afetados mostrava um aumento paradoxal do volume e tônus e ao microscópio possuíam fibras musculares destruídas às custas de rompimento do sarcolema, e substituídas por tecido adiposo. As autópsias realizadas mostravam o sistema nervoso central e periférico intacto (TYLER, 2003).

A doença, no entanto, ficou conhecida através da descrição clínica de Guillaume Duchenne (1806-1875), que em 1868 descreveu 13 pacientes com a doravante nomeada paralisia pseudo-hipertrófica. Pontos comuns encontrados por Duchenne incluíam a diminuição da força nos músculos dos membros inferiores, o aumento excessivo do volume de alguns dos músculos enfraquecidos, o curso progressivo da doença com piora da fraqueza e sua generalização para outros grupos musculares, a diminuição ou abolição da contratilidade muscular induzida por estímulo elétrico e ausência de outros sintomas, como distúrbios sensoriais e incontinência esfinteriana. É de Duchenne também o mérito por ter desenvolvido o primeiro instrumento médico para realização de biópsia musculares, tendo sido a primeira biópsia muscular em vida realizada em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DUCHENNE, 1868; TYLER, 2003).

As contribuições posteriores foram feitas por William Richards Gowers (1845–1915), que concluiu que a DMD era uma miopatia primária, além de ter observado e descrito a maneira típica pela qual meninos afetados se colocavam em ortostasia a partir do decúbito, conhecido como Sinal de Gowers. Fez ainda importantes observações sobre a clara herança ligada ao sexo, o que chamou de herança unilateral, décadas antes da descoberta das técnicas de citogenética e dos cromossomos sexuais (TYLER, 2003).

Os anos que se seguiram foram marcados pelo refinamento dos testes diagnósticos eletrofisiológicos e histopatológicos para doenças musculares, incluindo a DMD. A identificação do defeito genético específico subjacente foi responsável por um novo capítulo

no estudo da doença, momento no qual passou a ser entendida como o fenótipo mais grave parte das distrofinopatias.

2.3 Aspectos Genéticos e Patológicos

Através de *linkage analysis*, o locus Xp21 já era sabidamente associado à DMD. Anormalidades nesta região segregavam com a manifestação da doença em várias famílias estudadas e na década de 1980, a caracterização molecular do gene *DMD* se deu por Koenig, Hoffman e Kunkel (1987), que estimaram que o gene possuía um mínimo de 60 éxons espalhados por aproximadamente dois milhões de pares de bases. O produto do gene também foi caracterizado, sendo nomeado distrofina, tendo 427 kDa em sua forma mais longa (KOENIG et al., 1987).

Como mencionado, o gene *DMD* é um dos maiores genes conhecidos, contendo 79 éxons e oito promotores diferentes que determinam isoformas tecido-específicas, aumentando sua complexidade transcricional (Figura 2). A isoforma muscular, ao lado da isoforma cortical e cerebelar são as maiores e possuem 427kDa, designadas Dp427m, Dp427c e Dp427p. Adicionalmente quatro outros promotores ao longo do gene resultam em isoformas menores da distrofina: a Dp260 expressa na retina, a Dp140 expressa em altos níveis no sistema nervoso central embrionário e nos rins e a Dp116 que se expressa nos nervos periféricos e células de Schwann. O último promotor é responsável pela expressão das duas menores isoformas, a Dp71, de expressão ubíqua, porém com alta expressão neuronal, e a Dp40, que passa por um processo de poliadenilação no íntron 70 (DOORENWEERD et al., 2017; HAPPI MBAKAM; LAMOTHE; TREMBLAY, 2022).

A distrofina em sua forma completa pode ser dividida em quatro domínios principais (**Figura 2**): o domínio de ligação à actina amino-terminal (ABD, éxons 1-8), que liga a distrofina à rede de actina subsarcolemal e a conecta ao aparelho contrátil nas células musculares esqueléticas; o rod-domains (R, éxons 8-64, composto por 24 repetições de espectrinas e 4 dobras), que interage com microtúbulos e fosfolipídios de membrana; um domínio rico em cisteína (CR, éxons 64-70) que se liga à anquirina, uma proteína que desempenha um papel fundamental na manutenção da distrofina em sua posição subsarcolemal e o domínio carboxi-terminal (CT, éxons 71-79), um componente crucial da distrofina que fornece locais de ligação para sintrofina e distrobrevina. As isoformas menores sempre compartilham o domínio C-terminal, diferindo apenas no ponto de início da transcrição que estão distribuídos ao longo do gene, sendo o códon inicial ATG localizado no éxon 1 para

Dp427m, Dp427c e Dp427p, no íntron 29 para Dp260, no éxon 51 para Dp140, no íntron 55 para Dp116 e no íntron 62 para Dp71 (DUAN et al., 2021).

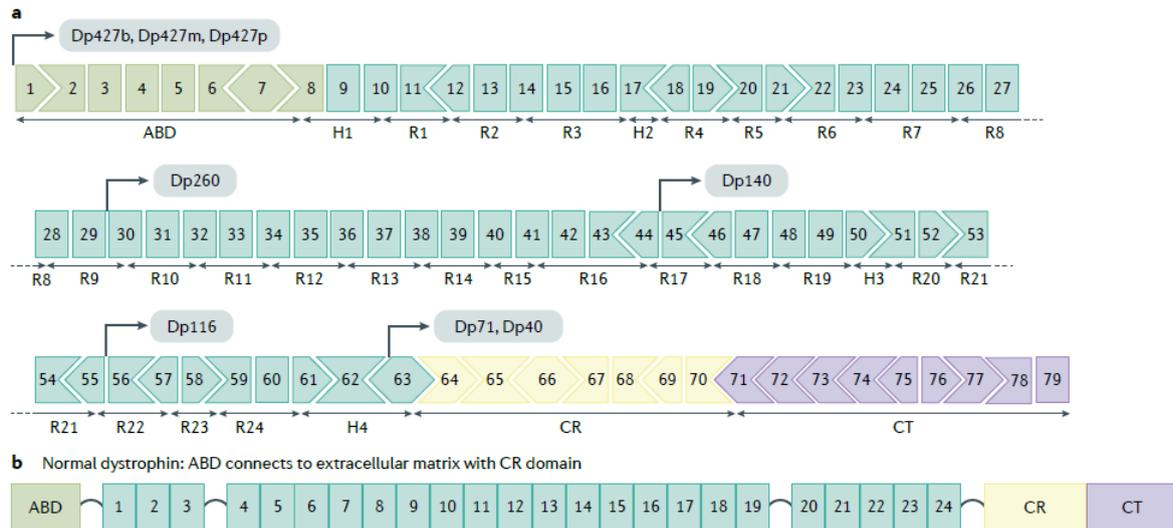


Figura 2 - Representação esquemática do gene DMD [NM_004006.3] (a) e da proteína distrofina (b). Adaptado de Duan et al., 2021.

Em sua função muscular, a distrofina interage com o sarcolema, com o citoesqueleto (microfilamentos de actina, filamentos intermediários, microtúbulos e outras proteínas estruturais), e com outras proteínas transmembranas e da matriz extracelular adjacente, seja direta ou indiretamente. De forma coletiva, a distrofina e seus ligantes compõem o Complexo de Proteínas Associado a Distrofina (em inglês, DAPC), que contém 11 proteínas e atua em importantes funções mecânicas e de sinalização na manutenção da integridade estrutural do miócito e na atividade contrátil (HAPPI MBAKAM; LAMOTHE; TREMBLAY, 2022; WAITE; BROWN; BLAKE, 2012).

Quanto a função cerebral, o papel da distrofina ainda é pouco entendido. A isoforma predominante no sistema nervoso central é a Dp71, exceto pela fase de desenvolvimento fetal quando a Dp140 é preponderante (**Figura 3**) (DOORENWEERD et al., 2017). Há evidências conflitantes relacionadas à presença e extensão de anormalidades anatômicas grosseiras do SNC em DMD. Já foram observados perda neuronal, heterotopias, desenvolvimento dendrítico anormal e atrofia cerebral (NAIDOO; ANTHONY, 2020) porém outros estudos não mostram nenhuma anormalidade grosseira, apesar de redução total do volume cerebral da matéria cinzenta (DOORENWEERD, 2020). A nível celular, existe consenso sobre prejuízo proeminente da densidade neuronal no hipocampo na função dos circuitos cerebelares, assim como na redução da atividade inibitória dos neurônios GABAérgicos (MIRANDA et al., 2011).

Adicionalmente, fibroblastos de ratos deficientes de Dp71 mostraram redução da atividade metabólica e alteração na taxa de migração e proliferação, apontando para um papel dessa isoforma nestes processos a nível neuronal (ASH et al., 2018; MIRANDA et al., 2011)

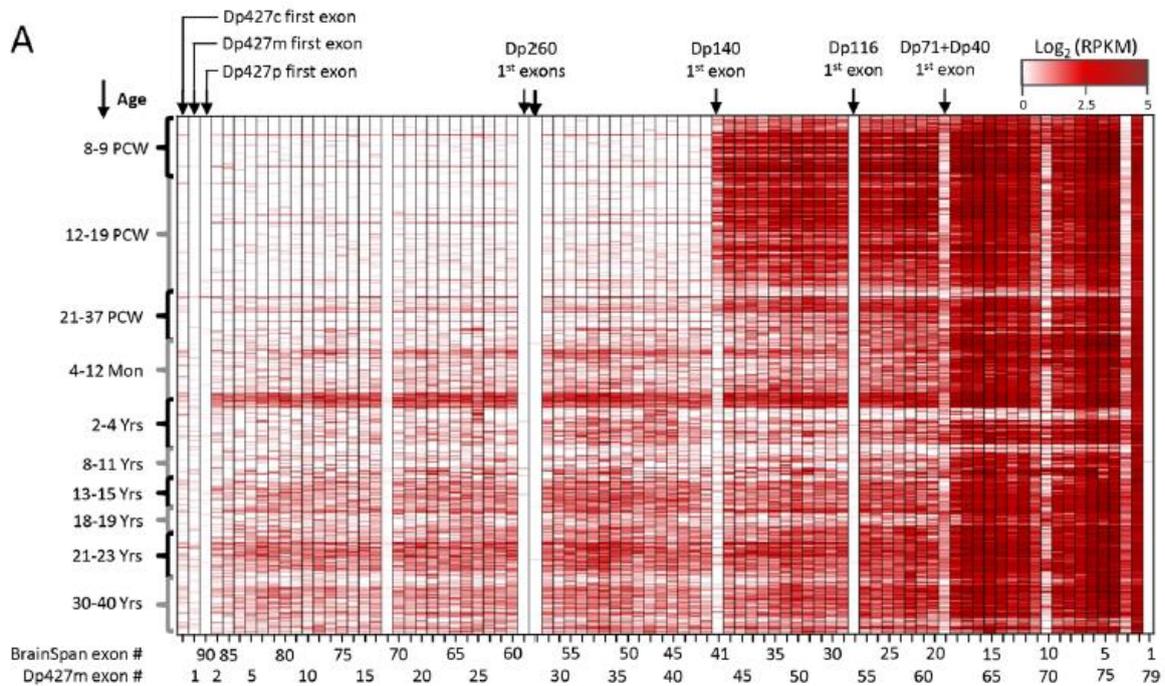


Figura 3 - Expressão dos éxons da distrofina durante o desenvolvimento cerebral. Os éxons iniciais de cada isoforma estão indicados no topo da figura. Os estágios de desenvolvimento embrionário estão indicados à esquerda, identificados em semanas pós-concepção (*PCW*, *post-conceptual weeks*) ou em meses (*Mon*, *months*) ou anos (*Yrs*, *years*) após o nascimento. O nível de expressão está indicado pela cor vermelha, em escala logarítmica. Adaptado de Doorenweerd et al., 2017.

Os mecanismos patológicos pelo qual a deficiência da distrofina causa as manifestações musculares da doença se relacionam em nível molecular à desmontagem do DAPC e ao prejuízo da interação entre o citoesqueleto e matriz extracelular e em nível tecidual à degeneração e necrose muscular. A desmontagem do DAPC secundária à deficiência da distrofina leva a amplas consequências na função da célula muscular, principalmente enfraquecimento do sarcolema, isquemia funcional das células, danos por radicais livres, sobrecarga citosólica de cálcio e falha na regeneração celular (DUAN et al., 2021).

Quanto aos tipos de variantes genéticas, milhares de variantes já foram documentadas no gene *DMD*. Aproximadamente 60–70% das variantes em pacientes com distrofinopatias são grandes deleções, 5–15% são duplicações e 20% são variantes pontuais ou pequenas deleções ou inserções (HAPPI MBAKAM; LAMOTHE; TREMBLAY, 2022). Dados brasileiros, incluindo dados do Rio Grande do Sul, mostram perfil semelhante de variação em *DMD* associada às distrofinopatias, sendo cerca de 60% dos casos decorrentes de grandes deleções,

seguidos por variantes do tipo *nonsense* (12,4%) e grandes duplicações (11,3%) (DE ALMEIDA et al., 2017).

O impacto dessas variantes na função do gene tem importância clínica. A regra do quadro de leitura (*frameshift*) prediz o fenótipo (DMD ou DMB) em 90% dos casos (AARTSMA-RUS; GINJAAR; BUSHBY, 2016). Esta regra se baseia no impacto teórico das variantes na expressão gênica residual: a preservação da matriz de leitura permite a expressão parcial da distrofina, assim como de sua função, determinando a Distrofia Muscular de Becker (DMB). Por sua vez, a DMD é determinada por variantes cujo impacto determina ausência da distrofina, ou uma distrofina não-funcional, levando ao quadro clássico da doença.

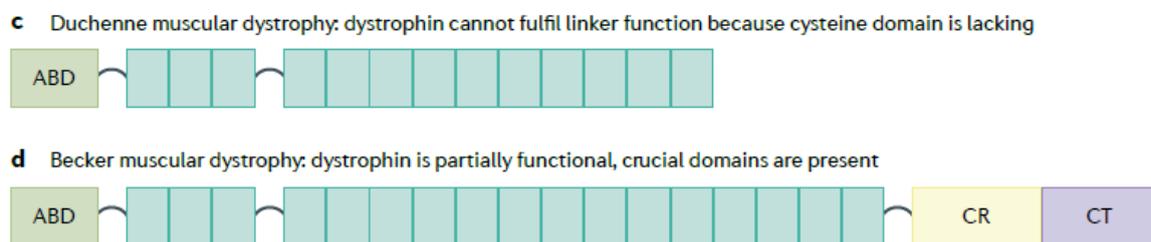


Figura 4 - Regra do quadro de leitura. Em pacientes com DMD, a distrofina é prematuramente truncada, resultando na ausência ou em uma proteína não é funcional (c). Consequentemente, há perda da interação entre o citoesqueleto e a matriz extracelular. Por outro lado, em pacientes com DMB, a preservação da matriz de leitura resulta em uma distrofina menor, porém com todos os domínios cruciais para manutenção da interação com matriz extracelular (d). Adaptado de Duan et al., 2021.

2.4 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

As distrofinopatias são desordens neuromusculares de natureza miopática e distrófica causadas pela ausência ou diminuição da função da distrofina, produto do gene *DMD*. Estão entre as distrofias musculares mais comuns, sendo a prevalência de DMD ao nascimento de 19.8 por 100000 (1 em 5000) e de DMB de 1.53 por 100000 (1 em 63000) (CRISAFULLI et al., 2020; MAH et al., 2014).

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a forma mais grave da doença e cursa com atraso da aquisição de marcos motores e fraqueza muscular progressiva que evolui invariavelmente para perda da deambulação no início da puberdade e complicações cardiorrespiratórias na terceira década de vida. De apresentação mais branda, a Distrofia Muscular de Becker (DMB) se caracteriza por fraqueza muscular proximal e simétrica, em menor grau que apresentada por DMD, pseudo-hipertrofia de panturrilhas e câimbras. Em DMB é proeminente ainda o envolvimento muscular cardíaco, não relacionado ao grau da fraqueza manifestado (VISWANATHAN, 2015).

2.4.1 História natural dos manifestações motoras

O curso clínico de DMD segue um padrão homogêneo no que tange as manifestações motoras. A história natural da doença é dividida em 5 fases: pré-sintomática, fase deambulatória inicial e tardia e fase não-deambulatória inicial e tardia (BIRNKRANT et al., 2018; VISWANATHAN, 2015).

Na fase pré-sintomática, os pacientes não apresentam fraqueza muscular, mas alterações laboratoriais como creatinofosfoquinase (CPK) e transaminases elevadas podem ser identificadas de forma acidental, secundárias ao caráter distrófica de DMD. Alterações do comportamento podem anteceder os sintomas motores (VISWANATHAN, 2015).

Na fase deambulatória os pacientes afetados podem apresentar atraso para aquisição da deambulação, atingindo o marco por volta dos 15 meses. Quedas são frequentes quando comparado com os pares e os músculos da cintura pélvica são os primeiros a serem afetados, manifestando-se através da marcha miopática entre 2 a 6 anos de idade. Podem apresentar ainda dificuldade para subir escadas e ao assumir a posição ortostática a partir do solo, manifestam o sinal de Gowers. A pseudohipertrofia de panturrilhas é óbvia aos três anos de idade, por substituição gordurosa do ventre muscular e os pacientes podem ter lordose lombar exarcebada por assumirem uma posição compensatória para um equilíbrio adequado (BIRNKRANT et al., 2018).

O final da fase deambulatória é marcada por piora da fraqueza muscular, que determina contraturas de quadril e tornozelo, com os pés assumindo uma posição fixa de equinovaro. O paciente passa a andar na ponta dos pés e cai com frequência. A fraqueza generaliza para os músculos do esqueleto axial, incluindo músculos respiratórios, com progressiva diminuição da capacidade vital forçada. A fraqueza nos ombros é o sinal mais precoce do envolvimento respiratório, que se inicia com os músculos expiratórios, seguidos pelos músculos inspiratórios. O tratamento com corticosteroides mostrou aumentar a duração da fase deambulatória tardia em 2-3 anos (ESCOLAR et al., 2011).

Os pacientes se tornam dependentes de cadeira de rodas entre os 10-12 anos, quando acontece a perda da deambulação (fase não-deambulatória inicial). Esta fase é marcada pelo aparecimento de cifoescoliose grave, contratura dos membros superiores e piora dos distúrbios respiratórios e cardiológicos. A cardiomiopatia sintomática se manifesta por volta dos 14 anos e se caracteriza pelo desenvolvimento de dilatação dos ventrículos e disfunção do ventrículo esquerdo, sendo não proporcional ao grau de fraqueza respiratória ou dos outros grupos musculares. Distúrbios de condução cardíaca podem estar presentes (CONNUCK et al., 2008).

A fraqueza da musculatura respiratória somada ao distúrbio restritivo determinado pela cifoescoliose prejudica a expansão pulmonar adequada e a eliminação de muco, contribuindo

para o colapso pulmonar, infecções de repetição, hipoventilação e hipercapnia (KIENY et al., 2013; VISWANATHAN, 2015). A hipercapnia diurna é um marcador de sobrevida e quando presente significa uma sobrevida de menos de 1 ano (PARKER et al., 2005). Sem assistência ventilatória, a morte dos pacientes com DMD acontece tipicamente entre 16 e 19 anos, e quase sempre antes dos 25 anos. Após o desenvolvimento de diretrizes de cuidado e manejo e melhoria do tratamento da disfunção cardiopulmonar, principalmente através de ventilação, houve melhora da expectativa média de vida dos pacientes com DMD de 25 anos para os nascidos antes de 1970 para 40 anos para os nascidos após 1970 (KIENY et al., 2013).

2.4.2 Manifestações não-motoras

Desde a descrição da DMD em 1868, a incidência comum de transtorno do desenvolvimento intelectual e da linguagem entre os pacientes já havia sido notada. Duchenne de Boulogne descrevia o intelecto dos primeiros pacientes descritos como “monótono e de fala difícil” (DUCHENNE, 1868)

O transtorno do neurodesenvolvimento mais comum entre os pacientes com DMD parece ser o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (PASCUAL-MORENA et al., 2022). Pane et al. (2012) encontrou 36,9% de positividade para TDAH utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais (DSM-IV) em um estudo prospectivo com 103 pacientes, número semelhante aos 31% encontrado por Darmakasih et al. (2019) em um estudo retrospectivo. De forma geral, a prevalência de déficit de atenção e hiperatividade entre pacientes com DMD é de 21%, superior aos 3,4% encontrado em crianças saudáveis (POLANCZYK et al., 2015).

O Transtorno do Espectro-Autista (TEA) é relatado como comorbidade frequente de DMD desde 1984 (SNOW; ANDERSON; JAKOBSON, 2013), sendo observado comprometimento no reconhecimento de expressões faciais entre pacientes afetados em comparação com irmãos controles (HINTON et al., 2007). A prevalência de TEA entre pacientes com DMD é estimada entre 7,0% (PASCUAL-MORENA et al., 2022) porém outros estudos mostraram taxas ainda maiores, como 15% (BANIHANI et al., 2014) ou 21% (RICOTTI et al., 2016).

Transtornos internalizantes, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ansiedade e depressão também estão associados ao diagnóstico de DMD, apresentando prevalências aumentadas. Leibowitz e Dubowitz (1981) em um estudo de 52 crianças britânicas com DMD avaliados através do Rutter Behavior Questionnaire apresentaram incidências elevadas de distúrbios emocionais, principalmente do tipo antissocial, neurótico ou misto. Em outro estudo

com 23 meninos com DMD e suas famílias, Fitzpatrick et al (1986) encontraram maiores prevalência de transtornos depressivos entre o grupo DMD do que um grupo de controles. Utilizando escalas de avaliação de ajustamento psicológico, Hedriksen et al (2009) encontraram em 287 pacientes pior desempenho em relacionamento interpessoal e produtividade, com uma associação negativa com a progressão da idade. Mais recentemente, meta-análise sobre o tema estimou em 11.0% a prevalência de depressão e 24.0% de ansiedade, quando a média populacional é de 1.3% e 6.5% entre crianças e adolescentes, respectivamente (FAWCETT; POWER; FAWCETT, 2020; PASCUAL-MORENA et al., 2022).

O diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é comumente diagnosticado com condições comórbidas, como TDAH, ansiedade e depressão. Entre paciente com Duchenne, a presença de sintomas obsessivo-compulsivos associado a ansiedade é frequente (LEE et al., 2018). Estudos que avaliaram a prevalência de TOC mostram uma taxa muito variável, de 11% a 38.5% entre pacientes com DMD (LATIMER et al., 2017). Pascual-Morena et al (2022) estimou uma prevalência geral de 12% de TOC entre pacientes com DMD, quando comparado a 1,23% da população geral.

Ao contrário do caráter progressivo dos sintomas motores, as manifestações não-motoras parecem ser estáveis, principalmente quociente de inteligência (QI), entretanto algumas evidências apontam que comportamento estereotipado e interesses restritos podem melhorar com o envelhecimento (SAITO et al., 2022).

2.5 Correlação genótipo-fenótipo das manifestações não-motoras

Até 1960, a elevada prevalência dos transtornos cognitivos, neurocomportamentais e internalizantes citados era atribuído às incapacidades funcionais ou às alterações ambientais impostas pela DMD. No entanto, observações quanto a concordância entre os QI de irmãos com DMD e também piores desempenhos nos testes de inteligência quando comparados aos de outras doenças neuromusculares com a mesma carga global de doença, apontaram para possibilidade de contribuição genética como fator explicativo para as manifestações não-motoras (OGASAWARA, 1989).

Essa hipótese ganhou força após a descrição do gene *DMD* e da descoberta da expressão de isoformas da distrofina no sistema nervoso central (HOFFMAN; BROWN; KUNKEL, 1987; NAIDOO; ANTHONY, 2020). Rapaport, Vainzof e Zatz (1991), autoras brasileiras, foram as primeiras a associarem o diagnóstico de transtorno do desenvolvimento intelectual à presença de deleção do exon 52. Essa associação foi observada posteriormente por Bushby et al (1993), que concluíram que deleções na segunda metade do gene estavam mais

frequentemente associadas a QI menores. Mais recentemente, Taylor et al (2010) em um estudo prospectivo com 62 pacientes com DMD, avaliados por meio da *Weschler Intelligence Scales*, evidenciou uma forte associação entre o risco de transtorno do desenvolvimento intelectual e o prejuízo de isoformas cerebrais do gene *DMD* (BUSHBY et al., 1995; RAPAPORT et al., 1991; TAYLOR et al., 2010).

Essa relação não é tão clara para as outras desordens não-motoras prevalentes em DMD. Um estudo prospectivo avaliou 130 meninos com DMD e mostrou uma frequência de 15% de TEA em pacientes com variantes anteriores ao éxon 30, portanto com predição de isoformas cerebrais normais, de 20% em pacientes com variantes anteriores ao éxon 62, afetando a isoforma Dp140 e de 43% no grupo com variantes após o éxon 63, com prejuízo da Dp71 (RICOTTI et al., 2016). Apesar do aumento das taxas diagnósticas cumulativamente ao prejuízo do número de isoformas, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Em um estudo semelhante, porém retrospectivo, a presença de TEA também aumentou com o acúmulo de isoformas, sendo de 14,8% em pacientes com prejuízo da Dp71 e de 6,4% no grupo com predição de isoformas cerebrais normais. Essa diferença também não foi estatística (DARMAHKASIH et al., 2020). O mesmo estudo mostrou diferença estatisticamente significativa para TDAH, com prevalência de 58,3% no grupo com a Dp71 afetada versus 24,8% no grupo com prejuízo apenas da Dp427.

Ricotti et al. (2015) também avaliaram a associação do diagnóstico de TDAH e o genótipo dos pacientes, relatando uma associação entre o local da variante patogênica no *DMD* com a presença de hiperatividade, mas não desatenção. A desatenção foi frequente em todos os grupos avaliados, variando de 43 a 50% entre os grupos de isoformas.

Um menor número de estudos avaliou a manifestação de TOC com o genótipo dos pacientes. Darmahkasih et al. (2020) encontraram prevalências parecidas entre os grupos de isoformas estudados (Dp427 vs. Dp260, Dp140 e Dp116 vs. Dp71), que variou de 18% a 25,7%, sendo a menor prevalência no grupo com a Dp71 afetada (DARMAHKASIH et al., 2020). Na única meta-análise sobre o tema, os genótipos estudados não se associaram a maior prevalência de TOC, ou mesmo transtornos emocionais, como depressão ou ansiedade (PASCUAL-MORENA et al., 2023).

3. MARCO CONCEITUAL

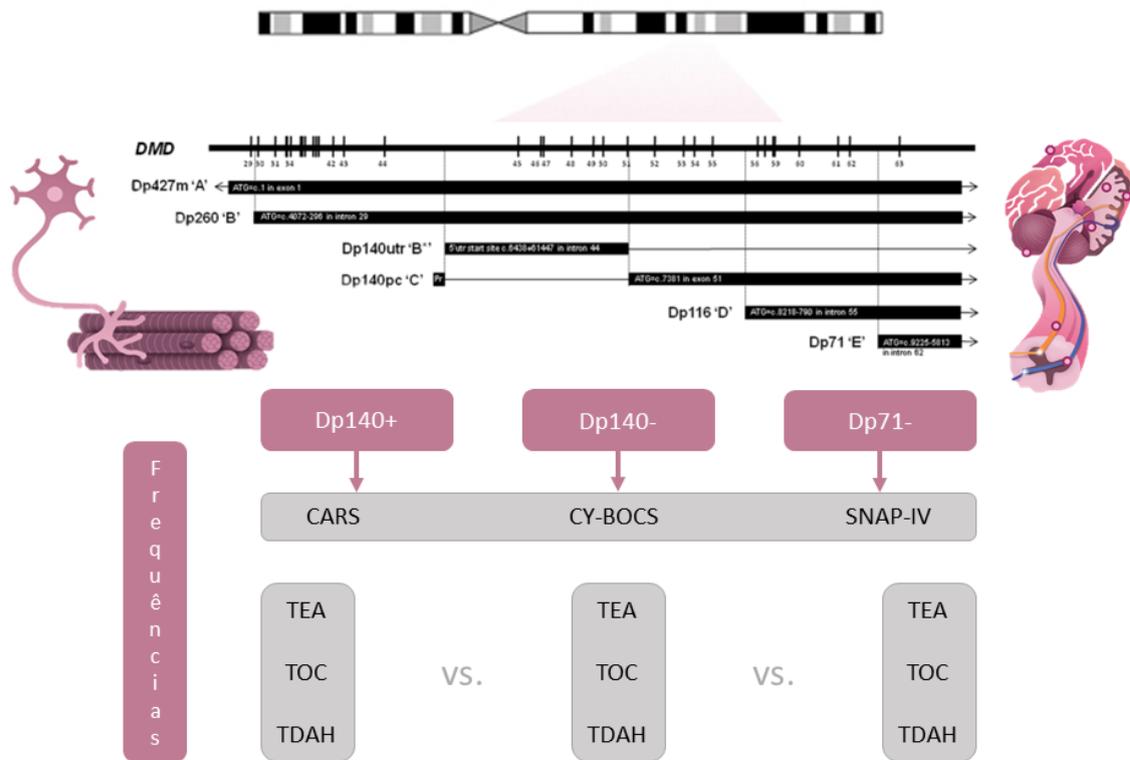


Figura 5 - Marco conceitual. CARS, *Childhood Autism Rating Scale*; CY-BOCS, *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, version for children*; SNAP-IV, *Swanson, Nolan and Pelham IV*; TEA, *Transtorno do Espectro Autista*; TOC, *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*; TDAH, *Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade*.

4. JUSTIFICATIVA

O melhor entendimento sobre a correlação genótipo-fenótipo das desordens do neurodesenvolvimento entre os pacientes com DMD promoverá manejo multidisciplinar mais adequado e personalizado, triando e tratando mais precocemente pacientes com risco maior para este grupo de doenças. Com o advento de terapias avançadas alvo-específicas (salto de éxon, *readthrough* e genética) será fundamental que possamos avaliar o seu impacto não apenas do ponto de vista motor, mas também do ponto de vista cognitivo e comportamental.

O panorama das distrofinopatias mudou consideravelmente nas últimas duas décadas, com a expectativa de vida estendendo-se até o final dos trinta e início dos quarenta anos, especialmente na forma grave da doença. O aumento da expectativa de vida promove as alterações cognitivas e comportamentais a um dos principais contribuintes à carga global de doença de pacientes e seus familiares. Dessa forma, o entendimento da dimensão não-motora da doença e sua correlação com o fenótipo poderá auxiliar no desenvolvimento de futuros estudos terapêuticos que possam incluí-la como foco, para além das alterações musculares, respiratórias e cardíacas.

É relevante ainda o papel do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no acompanhamento de pacientes com distrofinopatias. Nos ambulatórios de Neurogenética do Serviço de Referência de Doenças Raras do HCPA são acompanhadas 101 famílias com diagnóstico molecular de DMD ou DMB. Identificar os pacientes com maior risco para o desenvolvimento de sintomas não-motores concorrerá para prestação de cuidados mais específicos e integrais, como inclusão precoce em programas e terapias de desenvolvimento neuropsicomotor.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar o perfil cognitivo comportamental dos pacientes com DMDB acompanhados no HCPA e correlacionar as frequências das alterações com o local da variante patogênica.

5.2 Objetivos secundários

Avaliar a prevalência de sintomas do transtorno do espectro autista em meninos com DMD/BMD;

Avaliar a frequência de sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em meninos com DMD/BMD;

Avaliar a frequência de sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo em meninos com DMDB;

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARTSMA-RUS, A.; GINJAAR, I. B.; BUSHBY, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Medical Genetics**, v. 53, n. 3, p. 145–151, mar. 2016.
- ASH, A. et al. Neuropathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: involvement of the dystrophin isoform Dp71 in cell migration and proliferation. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, p. S13–S14, abr. 2018.
- BANIHANI, R. et al. Cognitive and neurobehavioral profile and its relation with genotype mutation in boys with Duchenne muscular dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 24, n. 9–10, p. 858, 2014.
- BIRNKRANT, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 4, p. 347–361, abr. 2018.
- BUSHBY, K. M. D. et al. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 37, n. 3, p. 260–269, 1995.
- CONNUCK, D. M. et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: A comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. **American Heart Journal**, v. 155, n. 6, p. 998–1005, jun. 2008.
- CRISAFULLI, S. et al. **Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis**. **Orphanet Journal of Rare Diseases** BioMed Central Ltd., , 5 jun. 2020.
- DARMAHKASIH, A. J. et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. **Muscle and Nerve**, v. 61, n. 4, p. 466–474, 1 abr. 2020.
- DE ALMEIDA, P. A. D. et al. Genetic profile of Brazilian patients with dystrophinopathies. **Clinical Genetics**, v. 92, n. 2, p. 199–203, 22 ago. 2017.
- DOORENWEERD, N. et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.
- DOORENWEERD, N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. **Neuromuscular Disorders**, v. 30, n. 6, p. 437–442, 2020.
- DUAN, D. et al. **Duchenne muscular dystrophy**. **Nature Reviews Disease Primers** Nature Research, , 1 dez. 2021.
- DUCHENNE, G.-B. A. DE B. De la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique ou paralysie myo-sclérosique / par le dr Duchenne (de Boulogne). [s.d.].
- ESCOLAR, D. M. et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. **Neurology**, v. 77, n. 5, p. 444–452, 2 ago. 2011.
- FAWCETT, E. J.; POWER, H.; FAWCETT, J. M. Women Are at Greater Risk of OCD Than Men. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 4, 23 jun. 2020.
- HAPPI MBAKAM, C.; LAMOTHE, G.; TREMBLAY, J. P. **Therapeutic Strategies for Dystrophin Replacement in Duchenne Muscular Dystrophy**. **Frontiers in Medicine** Frontiers Media S.A., , 28 mar. 2022.
- HINTON, V. J. et al. Poor Facial Affect Recognition Among Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 37, n. 10, p. 1925–1933, 20 nov. 2007.
- HOFFMAN, E. P.; BROWN, R. H.; KUNKEL, L. M. **Dystrophin: The Protein Product of the Duchenne Muscular Dystrophy Locus** Cell. [s.l: s.n.].
- KIENY, P. et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 6, p. 443–454, set. 2013.
- KOENIG, M. et al. **Complete Cloning of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) cDNA and Preliminary Genomic Organization of the DMD Gene in Normal and Affected Individuals** Cell. [s.l: s.n.].
- LATIMER, R. et al. Secondary Conditions Among Males With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 32, n. 7, p. 663–670, 9 jun. 2017.
- LEE, A. J. et al. Descriptive Phenotype of Obsessive Compulsive Symptoms in Males With Duchenne

- Muscular Dystrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 33, n. 9, p. 572–579, 2018.
- MAH, J. K. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 24, n. 6, p. 482–491, 2014.
- MIRANDA, R. et al. Altered presynaptic ultrastructure in excitatory hippocampal synapses of mice lacking dystrophins Dp427 or Dp71. **Neurobiology of Disease**, v. 43, n. 1, p. 134–141, 2011.
- NAIDOO, M.; ANTHONY, K. **Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy**. **Molecular Neurobiology** Springer, , 1 mar. 2020.
- OGASAWARA, A. Similarity of IQs of siblings with Duchenne progressive muscular dystrophy. **American journal of mental retardation**, p. 548–550, mar. 1989.
- PARKER, A. E. et al. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 98, n. 10, p. 729–736, 1 out. 2005.
- PASCUAL-MORENA, C. et al. **Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Systematic Review and Meta-analysis**. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation** W.B. Saunders, , 1 dez. 2022.
- PASCUAL-MORENA, C. et al. **Dystrophin Genotype and Risk of Neuropsychiatric Disorders in Dystrophinopathies: A Systematic Review and Meta-Analysis**. **Journal of Neuromuscular Diseases** IOS Press BV, , 2023.
- POLANCZYK, G. V. et al. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 345–365, 3 mar. 2015.
- PROSSER, E. J.; MURPHY, E. G.; THOMPSON, M. W. Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 44, n. 234, p. 221–230, 1 abr. 1969.
- RAPAPORT, D. et al. Apparent association of mental retardation and specific patterns of deletions screened with probes cf56a and cf23a in Duchenne Muscular Dystrophy. **American Journal of Medical Genetics**, v. 39, n. 4, p. 437–441, 1991.
- RICOTTI, V. et al. Neuropsychiatric comorbidities in Duchenne Muscular Dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 23, n. 9–10, p. 752–753, 2013.
- RICOTTI, V. et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 58, n. 1, p. 77–84, 1 jan. 2016.
- SAITO, Y. et al. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 440, 2022.
- SNOW, W. M.; ANDERSON, J. E.; JAKOBSON, L. S. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: A review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 5, p. 743–752, 2013.
- TAYLOR, P. J. et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in duchenne muscular dystrophy. **PLoS ONE**, v. 5, n. 1, 20 jan. 2010.
- THANGARAJH, M. The Dystrophinopathies. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 25, n. 6, p. 1619–1639, dez. 2019.
- TYLER, K. L. Origins and early descriptions of “Duchenne muscular dystrophy”. **Muscle & Nerve**, v. 28, n. 4, p. 402–422, 28 out. 2003.
- VISWANATHAN, V. **Current Concepts in Dystrophinopathies**. **Indian Journal of Pediatrics** Springer India, , 4 fev. 2015.
- WAITE, A.; BROWN, S. C.; BLAKE, D. J. The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. **Trends in Neurosciences**, v. 35, n. 8, p. 487–496, 2012.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou pacientes com distrofinopatias, seja DMD ou DMB, oriundos de diferentes estratos sociais, étnicos e genéticos, utilizando instrumentos validados, aplicados de forma prospectiva por um grupo de médicos e psicólogos treinados em conjunto, de forma a minimizar inconsistências internas.

A maioria dos participantes não havia recebido avaliação abrangente quanto aos transtornos do neurodesenvolvimento manifestados, com impacto psicossocial considerável no ajustamento psicológico dos pacientes e de seus familiares à doença.

Este é o primeiro estudo do tipo realizado no Brasil, onde a diversidade genética da população precisa ser melhor documentada a fim de compreendermos seu impacto nas frequências dos transtornos observados, no entanto os resultados fornecem insights valiosos sobre a complexidade das manifestações neuropsiquiátricas nas distrofinopatias na nossa população e destacam a necessidade contínua de pesquisas que aprofundem a compreensão dos mecanismos subjacentes e promovam o desenvolvimento de abordagens personalizadas para o cuidado desses pacientes.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Prevista inicialmente como parte deste trabalho, a aplicação de uma quarta escala padronizada abrangente de avaliação do comportamento adaptativo. A Diagnostic Adaptive Behavior Scale - DABS foi aplicada em 45 pacientes e os dados coletados serão publicados posteriormente como parte do processo de adaptação e validação da escala para o português brasileiro. Não foram encontrados trabalhos científicos que utilizaram a DABS em pacientes com doenças neuromusculares, sendo este o primeiro da literatura científica a serem publicados.

Projetada para uso em indivíduos de 4 a 21 anos, a DABS fornece informações diagnósticas precisas em torno do ponto de corte em que um indivíduo é considerado como prejuízo significativo no comportamento adaptativo. O comportamento adaptativo é o conjunto de habilidades conceituais, sociais e práticas que todas os indivíduos aprendem para funcionalidade diária e seu prejuízo é um dos critérios para o diagnóstico de deficiência intelectual. A DABS, portanto, tem a finalidade de determinar ou descartar um diagnóstico de deficiência intelectual ou transtorno de desenvolvimento e pode ser aplicada por diferentes profissionais, entre eles psicólogos escolares, psicólogos forenses, psicólogos clínicos, psicometristas, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais e pediatras. O instrumento possui 75 itens e é aplicado através de uma entrevista semiestruturada entre o respondedor e o entrevistador, tendo resultado médio de escores calculados pela Teoria de Resposta ao Item de 100 pontos e desvio padrão de 15, sendo similar, portanto, aos valores de testes de QI utilizados previamente

9. ANEXOS E/OU APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Disponível em:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdKuDkVYFr_29eV45sXVWAR8T3ZgjEPj7T-Rlt3ITEjsDPeIQ/viewform

Neste primeiro formulário você deverá ler o TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e caso deseje participar da pesquisa, marcar a opção desejada no final do formulário. Se você estiver em dúvida, entre em contato através do telefone da pesquisa, (51) 983281453. Uma cópia deste termo será enviada por e-mail ou outro canal que você desejar informar.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Correlação genótipo-fenótipo das alterações cognitivas e comportamentais em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descobrir a frequência de alterações no comportamento e no quociente de inteligência (comumente conhecido como QI) em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e a relação entre estes sintomas e a alteração genética que causa a doença. Esta pesquisa está sendo realizada pelos Serviços de Genética Médica e Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em que o paciente já é regularmente acompanhado.

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: serão aplicados questionários com os familiares e professores relacionados a déficit de atenção e hiperatividade, a sintomas relacionados ao autismo, a sintomas relacionados ao transtorno obsessivo compulsivo, e um teste de avaliação do QI durante avaliação psicológica com a criança.

O tempo previsto desta avaliação é estimado em 120 minutos. Os testes serão realizados por telefone ou computador. As avaliações serão realizadas uma única vez, entretanto para sua maior comodidade pode ser combinado a aplicação dos testes em mais de um dia.

Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados ao tempo de resposta aos questionários e o tempo de entrevista da avaliação psicológica para estes testes.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante. Entretanto os resultados dos testes poderão ser disponibilizados ao paciente e equipe assistente, que poderão ter uma avaliação mais detalhada sobre os aspectos do comportamento do paciente. O estudo possibilitará um melhor entendimento dos mecanismos relacionados à presença de alterações em inteligência e comportamentais na distrofia muscular de Duchenne que poderão trazer impacto em futuras pesquisas de tratamento para esta condição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao

atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Jonas Alex Morales Saute pelo telefone (51) 3359-8011, com o pesquisadora Fabricio Maciel, pelo telefone (51) 983281453, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Você aceita que o paciente sob sua responsabilidade participe de forma voluntária da pesquisa exposta acima e declara que leu e compreendeu as informações fornecidas neste termo?

Marcar apenas uma oval.

Sim, aceito que o paciente sob minha responsabilidade participe da pesquisa

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

Apêndice 2 – Carrossel de divulgação da pesquisa em redes sociais

OPORTUNIDADE DE PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA EM DUCHENNE/BECKER

Pesquisadores Responsáveis:
Prof. Dr. Jonas Saute e Dr. Fabricio Maciel Soares

Local:
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Título do projeto: Correlação genótipo-fenótipo das alterações cognitivas e comportamentais em pacientes com distrofia muscular de Duchenne
CAAE:17090819900005327 (GPPG-2019-0384)

O NeMuG esta realizando uma pesquisa para avaliar o comportamento e o desenvolvimento intelectual de pessoas com **Distrofia Muscular de Duchenne ou de Becker**.

Procure saber:

A pesquisa será realizada através de uma entrevista por videochamada e envolverá a realização de avaliação psicológica pelos pesquisadores.

Testes relacionados a **transtorno do espectro autista, deficiência intelectual, déficit de atenção e hiperatividade e sintomas de transtorno obsessivo compulsivo** serão aplicados.

Ficou interessada(o)? Veja como participar

Se você deseja participar desta pesquisa, **por ser responsável por alguém que tenha Distrofia Muscular de Duchenne ou Becker** ou **por possuir alguma dessas doenças** entre em contato conosco através do WhatsApp
(51) 98328-1453

Título do projeto: Correlação genótipo-fenótipo das alterações cognitivas e comportamentais em pacientes com distrofia muscular de Duchenne
CAAE:17090819900005327 (GPPG-2019-0384)

Apêndice 3 – Checklist STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*)

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract p.32 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found p.33
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported p.34
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses p.34
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper p.35
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection p.35
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants p.35
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable p.36
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group p.36
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias p.36
Study size	10	Explain how the study size was arrived at p.35
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why p.36
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding p.36 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions p.36 (c) Explain how missing data were addressed p.36 (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy p.36 (e) Describe any sensitivity analyses p.36
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed p.37 (b) Give reasons for non-participation at each stage p.37 (c) Consider use of a flow diagram p.37
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders p.37 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest p.37
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures p.37
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included p.38 (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized p.38 (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period p.38
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses p.38

Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives <i>p.39-40</i>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias <i>p.41</i>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence <i>p.41</i>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results <i>p.41</i>
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based <i>p.32</i>

*Give information separately for exposed and unexposed groups.