



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GABRIELLA CONTE

PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE PACIENTES COM DISTROFIA
MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) E BECKER (DMB)

*COGNITIVE AND BEHAVIORAL PROFILE OF PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR
DYSTROPHY (DMD) AND BECKER (BMD)*

CAMPINAS

2020

GABRIELLA CONTE

PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE PACIENTES COM DISTROFIA
MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) E BECKER (DMB)

*COGNITIVE AND BEHAVIORAL PROFILE OF PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR
DYSTROPHY (DMD) AND BECKER (BMD)*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, Área de
Concentração em Neurologia

*Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the State
University of Campinas as part of the requirements required to obtain
the title of Master of Science, Area of Concentration in Neurology*

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. ANAMARLI NUCCI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA GABRIELLA CONTE, E ORIENTADA PELA
PROF^a. DR^a. ANAMARLI NUCCI.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C767p Conte, Gabriella, 1992-
Perfil cognitivo e comportamental de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) / Gabriella Conte. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Anamarli Nucci.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Distrofia muscular de Duchenne. 2. Comportamento infantil. 3. Cognição. 4. Neuropsicologia. I. Nucci, Anamarli, 1947-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Cognitive and behavioral profile of patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker (BMD)

Palavras-chave em inglês:

Duchenne muscular dystrophy

Child behavior

Cognition

Neuropsychology

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Anamarli Nucci [Orientador]

Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira

Lisandra Borges Vieira Lima

Data de defesa: 18-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1984-887X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1421215840699217>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

GABRIELLA CONTE

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. ANAMARLI NUCCI

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF^a. DR^a. Anamarli Nucci**
- 2. PROF^a. DR^a. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira**
- 3. PROF^a. DR^a. Lisandra Borges Vieira Lima**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/ Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 18/11/2020

Dedico este trabalho a minha família, minha maior definição de amor. Ao meu pai e minha mãe por toda dedicação, esforço e empenho em me dar oportunidades para estudar, seguir meus sonhos e me guiarem pelo caminho escolhido da forma mais acolhedora e amorosa possível. A minha irmã, exemplo de companheirismo, incentivo, apoio e amor, por sempre me ensinar sobre a vida e estar ao meu lado. É por vocês que cheguei até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profª Dra Anamarli Nucci, por toda dedicação ao me ensinar sobre a beleza de pesquisar. É uma honra e um grande privilégio ter a oportunidade de partilhar momentos de aprendizado com quem tanto me inspira.

A minha família, minha mãe Maria, meu pai Evanil e minha irmã Izabella por me darem todo suporte e apoio necessário em cada etapa dessa jornada. Devo a vocês as conquistas de todos os meus sonhos, por me inspirarem diariamente em cada gesto de afeto a sempre seguir em frente.

À banca titular de qualificação, Dra. Maria Letícia Cintra, Dra. Eloisa Helena Rubello Valler Celeri e Dra. Tatiana de Cássia Nakano, pelas sugestões.

Aos membros da banca de defesa, Dra. Claudia Ferreira da Rosa Sobreira e Dra. Lisandra Borges Vieira Lima pelos aprendizados e contribuições.

À Profª Dra Sylvia Maria Ciasca por ter despertado em mim o interesse pela vida acadêmica e ter aberto as portas do DISAPRE. À Profª Dra Sônia das Dores Rodrigues, por ter me proporcionado oportunidades em pesquisa, agradeço com muito afeto todo incentivo, apoio, aprendizado e por sempre ter estado ao meu lado. Ao Profº Drº Ricardo Franco de Lima, ser humano ímpar, por ter contribuído ricamente com a minha formação acadêmica, auxiliando prontamente durante o desenvolvimento deste trabalho.

À nossa equipe do CIAPRE. Concretizei um sonho trabalhando ao lado de cada um de vocês, aprendendo tanto com meus professores que se tornaram grandes amigos e parte tão importante da minha vida.

Aos funcionários do Ambulatório de Doenças Neuromusculares, do Hospital de Clínicas da Unicamp, por todo trabalho e empenho envolvido para auxiliar nos atendimentos com os pacientes e pelas conversas de afeto durante esse processo todo.

Aos pacientes e familiares que fizeram parte deste estudo, faltam-me palavras para agradecer. Além de terem contribuído para minha formação acadêmica, vocês foram fundamentais para enriquecer minha formação enquanto pessoa. Sou muito grata, sempre!

*I woke up thinking the work was done
I would not have to practice today
How naive to think healing was that easy
When there is no end point
No finish line to cross
Healing is everyday work
- Rupi Kaur*

RESUMO

As Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) são distrofinopatias multissistêmicas, crônicas e com disfunções dos músculos esquelético e cardíaco e, cerebral, repercutindo no neurodesenvolvimento, comportamento e aspectos psicossociais. **Objetivo** do estudo foi descrever o perfil cognitivo e comportamental na coorte de pacientes com DMD e DMB da FCM-UNICAMP. **Métodos:** após aprovação do Comitê de Ética da Instituição, assinatura do TCLE pelo responsável legal e aceite da criança, 37 pacientes foram incluídos no Grupo Doença (GD): 31 DMD e 6 DMB, idades 6-15 anos, com confirmação genética da doença, e submetidos à Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - 4ª edição (WISC-IV); Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST); Teste de Cancelamento - Figuras Geométricas (TC-FG); Teste de Cancelamento Letras em Fileiras (TC-LF). Os cuidadores completaram o Inventário de Comportamentos para Crianças e Adolescentes (CBCL/6-18). Grupo controle (GC): 15 crianças normais de escola pública, pareadas por sexo, idade e quociente de inteligência total (QIT) >80. Usou-se a estatística descritiva, SPSS Statistics 20.0 for Windows®; Teste exato de Fisher, Mann-Whitney; teste de correlação de Spearman; $p < 0,05$; e tamanho do efeito (Hedges' g). **Resultados:** GD: média de idade de 10 anos ($DP \pm 2,50$), 35 pacientes em Ensino Fundamental, um no Médio e um DMD com Transtorno do Espectro Autista em escola especial; 24,3% cadeirantes e 75,6% não; 32 em corticoterapia. Cuidadores que responderam ao CBCL foram 31 mães, 5 pais e uma avó. CBCL mostrou diferença significativa entre o comportamento do GDxGC, com síndrome internalizante prevalente ao externalizante. A classificação em pacientes clínico, limítrofe e não-clínico colocou apenas uma minoria como não-clínico. Quanto ao QIT, a maioria apresentou níveis abaixo da média e 16,2% (4 DMD, 2 DMB) estavam na média; GD apresentou pontuação inferior ($M=73,54$; $DP \pm 18,16$) quando comparada com o GC ($M=119,87$; $DP \pm 12,52$), com significado estatístico ($U=5.500$; $p < 0,001$). A magnitude da diferença entre os grupos foi alta (Hedge's $g = -2,72$; IC 95% [-3,52; -1,92]). Em relação ao perfil neuropsicológico, o GD apresentou médias inferiores ao GC em todas as habilidades avaliadas: inteligência, habilidades visuoespaciais, atenção, memória, habilidades verbais e funções executivas. **Conclusão:** O estudo demonstrou um desempenho inferior dos pacientes com distrofinopatias nas habilidades cognitivas. Alterações comportamentais estiveram presentes na maioria

dos pacientes do GD. A importância de se aprofundar a avaliação diagnóstica no GD, bem como traçar estratégias de intervenção, em uma abordagem interdisciplinar, é imprescindível, uma vez que a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares pode ser melhorada.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Distrofia Muscular de Becker; Comportamento Infantil; Cognição; Neuropsicologia.

ABSTRACT

Dystrophinopathies encompass Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker Muscular Dystrophy (BMD). Both are chronic, multisystem disorders which include skeletal, cardiac, cognitive, behavioral and social dysfunctions. **Objectives:** To describe the intelligence and behavioral profile of boys with DMD and BMD, from a Brazilian cohort issued of an university tertiary hospital. **Methods:** 37 boys, aged 6-15 years-old, participated (Disease Group - DG: 31 DMD; 6 BMD), all with genetic confirmation that were submitted to the Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th edition (WISC-IV); Wisconsin Card Sorting Teste (WCST); Cancellation Test - Geometric Figures (CT-GF); Cancellation Test - Letters in Row (CT-LR). Caregivers completed the Child Behavior Checklist (CBCL/6-18) questionnaire. Control Group (CG): 15 normal public scholars pared by sex, age, and full-scale intelligence quotient (fslIQ) >80, also assessed with similar instruments and whose parents were the responders. Statistical analysis included descriptive statistics, SPSS Statistics 20.0 for Windows®; Fisher's exact test, Mann-Whitney; Spearman's correlation test; $p < 0.05$; and effect size (Hedges' g). **Results:** DG mean age was 10 years ($SD \pm 2.50$): 35 patients were in Elementary School, one in High School and one DMD with Autism Spectrum Disorder was in Special School; 24.3% used wheelchair and 75.6% had independent ambulation; 32 patients were under corticosteroid treatment. Caregivers who responded to the CBCL were 31 mothers, 5 fathers and a grandmother. CBCL scores revealed prevalent internalizing syndrome with significant difference from general population and CGxDG. Classification in clinical, borderline and non-clinical patients placed only a minority as non-clinical. As for the fslIQ, most patients showed levels below the average and 16.2% (4 DMD, 2 BMD) were on average; DG presenting lower score ($MD = 73.54$; $SD \pm 18.16$) when compared to CG ($MD = 119.87$; $SD \pm 12.52$), with statistical significance ($U = 5,500$; $p < 0.001$). The magnitude of the difference between the groups was high (Hedge's $g = -2.72$; 95% CI [-3.52; -1.92]). Regarding the neuropsychological profile, the GD presented lower means than the CG in all the evaluated items: intelligence, visuospatial and visual skills, attention, memory and executive functions. **Conclusions:** The study showed a lower performance of patients with dystrophinopathies in cognitive abilities. The majority of patients in DG presented dysfunctional behaviors. It is essencial to deep the diagnostic evaluation of our patients, as well as to design the correct intervention

in an interdisciplinary approach, since quality of life of them and their families can be improved.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; Becker Muscular Dystrophy; Child Behavior; Cognition; Neuropsychology.

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Quadro 1 - Isoformas da proteína da distrofina.....	19
Tabela 1 - Differences in CBCL6-18 Scales between DG and CG.....	51
Tabela 2 - Clinical, non-clinical and borderline classification for DG according to CBCL.....	52
Tabela 3 - Resultados da WISC-IV no GD.....	58
Tabela 4 - Classificação do QI no GD.....	58
Tabela 5 - Análise descritiva dos resultados da WISC-IV no GD.....	61
Tabela 6 - Perfil Neuropsicológico do GD.....	63
Tabela 7 - Diferenças do perfil neuropsicológico entre GD e GC.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASD	<i>Autism Spectrum Disorder</i>
AR	Aritmética
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CB	Cubos
CD	Código
CK	Creatinaquinase
CN	Conceitos Figurativos
DG	Dígitos
DMB	Distrofia muscular de Becker
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
DMD	Gene da distrofina
IMO	Índice de Memória Operacional
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IOP	Índice de Organização Perceptual
IVP	Índice de Velocidade de Processamento
QI	Quoeficiente de Inteligência
QIE	Quoeficiente de Inteligência de execução
QIT	Quoeficiente de Inteligência total
QIV	Quoeficiente de Inteligência verbal
SM	Semelhanças
TC	Testes de Cancelamento
TC-FG	Testes de Cancelamento - Figuras Geométricas
TC-LF	Testes de Cancelamento - Letras em Fileira
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST - NCC	Teste Wisconsin, número de categorias completas
WCST - NTC	Teste Wisconsin, número total correto
WCST - NTE	Teste Wisconsin, número total de erros

WCST - RP	Teste Wisconsin, respostas perseverativas
WISC-IV	Escala Weschler de Inteligência para Crianças - 4ª Edição
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CBCL/6-18	<i>Child Behavior Checklist</i> /Idade entre 6 e 18 anos
CB	Cubos
CF	Completar Figuras
CO	Compreensão
CN	Conceitos Figurativos
D	Deficitário
DG	Dígitos
DMB	Distrofia muscular de Becker
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
DMD	Gene da distrofina
FGErroTotal	Figuras Geométricas Erro Total
FGTempo	Figuras Geométricas Tempo
IMO	Índice de Memória Operacional
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IN	Informação
IOP	Índice de Organização Perceptual
IVP	Índice de Velocidade de Processamento
KDa	Kilo Dalton
LErroTotal	Letras em Fileiras Erro Total
LETempo	Letras em Fileiras Tempo
L	Limítrofe
M	Médio
Mb	Megabase
MD	Média
M_d	Mediana
MI	Médio Inferior
MS	Médio Superior

PS	Procurar Símbolos
QI	Quoeficiente de Inteligência
QIE	Quoeficiente de Inteligência de execução
QIT	Quoeficiente de Inteligência total
QIV	Quoeficiente de Inteligência verbal
RM	Raciocínio Matricial
RP	Raciocínio com Palavras
S	Superior
SM	Semelhanças
SNL	Sequência Números e Letras
TC	Testes de Cancelamento
TC-FG	Testes de Cancelamento - Figuras Geométricas
TC-LF	Testes de Cancelamento - Letras em Fileira
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VC	Vocabulário
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST - NCC	Teste Wisconsin, número de categorias completas
WCST - NTC	Teste Wisconsin, número total correto
WCST - NTE	Teste Wisconsin, número total de erros
WCST - RP	Teste Wisconsin, respostas perseverativas
WISC-IV	Escala Weschler de Inteligência para Crianças - 4ª Edição
WENPP	Erros Não-Perseverativos - Percentil
WEPP	Erros Perseverativos - Percentil
WNEAEB	Números de Ensaio Administrativos - Escore Bruto
WNTCEB	Número Total Correto - Escore Bruto
WNTEP	Número Total de Erros - Percentil
WRNCEB	Resposta de Nível Conceitual - Escore Bruto
WRPP	Respostas Perseverativas - Percentil
WPEP	Percentual de Erros Perseverativos

SUMÁRIO

	PÁG
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Distrofinopatias: conceito.....	18
1.2 O gene <i>DMD</i> e a proteína distrofina.....	18
1.3 Epidemiologia e clínica da DMD.....	21
1.4 Epidemiologia e clínica da DMB.....	22
1.5 Aspectos cognitivos e comportamentais na DMD.....	23
2. OBJETIVOS.....	27
2.1 Geral.....	27
2.2 Específicos.....	27
3. MÉTODOS.....	28
3.1 Desenho da pesquisa.....	28
3.2 Hipóteses.....	28
3.3 Aspectos éticos.....	29
3.4 Participantes.....	30
3.5 Instrumentos.....	32
3.6 Procedimentos.....	37
3.7 Análise estatística.....	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1 Artigo: Intelligence and behavior profile of boys with dystrophinopathies.....	39
4.2 Resultados adicionais.....	57
5. DISCUSSÃO GERAL.....	63
6. CONCLUSÕES.....	67
7. REFERÊNCIAS.....	68
8.0 APÊNDICES.....	77
8.1 APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	77
8.2 APÊNDICE B - Termo de assentimento livre e esclarecido.....	80
8.3 APÊNDICE C - Testes de Cancelamento.....	82
9.0 ANEXOS.....	83

9.1 ANEXO A - Parecer final do comitê de ética em pesquisa.....	83
9.2 ANEXO B - Inventário de comportamento da infância e adolescência (CBCL).....	88

1. INTRODUÇÃO

1.1. Distrofinopatias: conceito

As distrofinopatias são doenças recessivas ligadas ao cromossomo X, causadas por mutações no locus Xp21 do gene *DMD*, codificador da proteína distrofina (1-3). Na denominação estão incluídas duas doenças principais, a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a distrofia muscular de Becker (DMB), expressas em sujeitos do sexo masculino, as quais serão foco do presente trabalho.

Dois terços dos casos de DMD e BMD são herdados de mulheres portadoras do gene anômalo e 1/3 constitui mutação nova. Há que se notar a possibilidade de mulheres portadoras do gene *DMD* com variante patogênica serem "portadoras assintomáticas" ou "portadoras manifestantes". Essas podem apresentar clínica de cardiomiopatia isolada (cardiomiopatia dilatada ligada ao X) (4) ou mesmo miopatia de topografia cintura-membros, em gravidade variável (5,6), na dependência da inativação do cromossomo X normal.

1.2. O gene *DMD* e a proteína distrofina

Localizado no braço curto do cromossomo X, banda p21.2-p21.1, o gene *DMD* é constituído por 79 éxons e 07 *promoters* tecido-específico, distribuídos ao longo de aproximadamente 2.5 Mb da sequência genômica e considerado o maior gene humano (7). Atualmente, sabe-se que o *DMD* é um dos maiores genes humanos, pois há outro gene complexo e gigante, o *TTN* (364 exons), codificador da proteína sarcomérica titina, que também expressa em músculos esquelético e cardíaco (8).

A transcrição do gene *DMD* é controlada por três *promoters* independentes no exon 1, a saber, *Brain* (B), *Muscle* (M) e *Purkinje* (P), cujas proteínas refletem as maiores expressões tissulares e que têm 427 kDa na sua integralidade, portanto, resultando nas distrofinas Dp427c (c, córtex), Dp427m e Dp427p, respectivamente. A distrofina de 427 kD é constituída de 3685 aminoácidos e 4 domínios: 1. amino terminal que se liga à F-actina; 2. domínio *rod*, composto de mais que 2.400

aminoácidos e permite certa flexibilidade à proteína; 3. domínio WW que interage com a beta-distroglicana e 4. domínio COOH terminal (7,9).

O gene *DMD* tem ainda quatro *promoters* internos: Retina (R), *Brain3* (B3), células de Schwann (S) e Geral (G) que originam transcritos pequenos, e por *splicing* dão as isoformas ou variantes da distrofina, de 260 kDa (Dp260), 140 kDa (Dp140), 116 kDa (Dp116) e 71 kDa (Dp71) (9,10). As diversas isoformas da distrofina estão expressas predominantemente em certos tecidos, como apontado no quadro abaixo, contudo suas expressões variam segundo as fases do desenvolvimento fetal e no período adulto da vida (10).

Quadro 1. Isoformas da proteína da distrofina			
Símbolo	Isoforma	Comprimento de proteína	Padrão de expressão de proteína
Dp427 B	Cérebro 9 (ou cortical)	427 kDa	Neurônios corticais; músculos esqueléticos e cardíacos
Dp427 M	Músculo	427kDa	Músculos esqueléticos e cardíacos; células gliais
Dp427 P	Célula de Purkinje	427kDa	Neurônios cerebelares de Purkinje; (músculo esquelético)
Dp260	Isoforma da retina	260 kDa	Retina; (cérebro e coração)
Dp140		140 kDa	SNC; rim
Dp116	Distrofina-S	116 kDa	Célula de Schwann
Dp71	Distrofina-G	71 kDa	Cérebro; fígado; músculo cardíaco; (expresso de forma ubíqua na maioria dos outros tecidos, mas não no músculo esquelético).

Legenda: SNC: Sistema nervoso central.

Modificado de Muntoni, Torelli e Ferlini, 2003.

A distrofina, pela sua localização interna ao sarcolema, sua relação com a proteína F-actina do sarcômero e diversas proteínas do complexo glicoproteico da membrana da fibra muscular, forma um conjunto similar a eixo (costamero) que vai

da porção interna da fibra muscular à matriz extracelular, eixo esse cuja função é dar proteção ao sarcolema em relação ao estresse mecânico durante a contração muscular (9). A falta da distrofina, como ocorre na DMD, leva à vulnerabilidade mecânica da membrana da fibra muscular, com entrada de cálcio no citoplasma e desencadeamento de uma cascata de proteólise, com dano celular e substituição do tecido contrátil por fibrose. Pesquisas também demonstram que a distrofina serve como suporte para várias moléculas sinalizadoras (9), importantes ao funcionamento normal do miócito.

O mesmo gene *DMD* causador de duas doenças de gravidade diversa, DMD e DMB, podem ser explicadas, pela teoria da matriz de leitura (11,12). Mutações no DNA que mantêm a leitura translacional do RNA (mutações *in-frame*) implicam na produção de distrofina funcional e guardam correlação com o fenótipo DMB. Porém, quando a mutação impede essa leitura (tipo *frame-shift*) o resultado final é ausência de distrofina, portanto, fenótipo DMD (11,12). A regra permite prever acertadamente cerca de 90% os casos de DMD e DMB (13,14). Notar, porém, que a regra citada deve ser aplicada com cautela principalmente nas duplicações de exons, as quais são comumente excessão à mesma (14), o mesmo ocorrendo em outros tipos de mutações (13,15). Devido a não precisão absoluta da interpretação genética nas distrofinopatias, o diagnóstico de um paciente deve levar em consideração a idade de início da doença e a idade da perda de deambulação e o contexto clínico na evolução e, eventualmente análise de distrofina na biopsia muscular (15).

As mutações mais frequentes detectadas pela análise de DNA são grandes deleções ou duplicações, que ocorrem em cerca de 70% dos casos de DMD e DMB (16,14), sendo que nos demais casos estão presentes mutações pontuais. No Brasil, segundo Almeida e cols. (17), similar percentagem foi observada quanto a grandes mutações, porém em Salvador chama a atenção as variações *nonsense* (27,7%) significativamente mais frequentes que em outras regiões do país.

1.3. Epidemiologia e clínica da DMD

A DMD é a distrofia muscular mais comum e grave da infância e afeta um em cada 3.500 (18) ou 3.600 a 6.000 (19) meninos nascidos vivos. Meta-análise de dados epidemiológicos globais sobre DMD informam uma incidência de 10.7 a 27.7 por 100.000 (20).

A falta da distrofina, especialmente nos músculos esquelético e cardíaco e no cérebro, tem sido relacionada às maiores expressões clínicas da DMD que se manifesta precocemente. No período neonatal, o aumento da creatinaquinase (CK) no sangue, dá oportunidade para rastreio da doença, como ocorreu no passado em vários países; contudo, essa é uma prática controversa (21). Apesar disso, a detecção de níveis de CK ≥ 2.000 U/l em meninos, a partir dos 6 meses de vida, combinada ao sequenciamento de nova geração (SNG) do gene *DMD* passa a ser uma proposta justificável para execução liderada por centros de referencia em doenças neuromusculares (22).

O aumento da CK já está presente na fase pré-sintomática da DMD e também pode haver atraso de desenvolvimento (19). Os sinais motores da DMD começam a ser bem mais visíveis a partir de 2 anos de idade, quando alguns sinais são comumente observados, quais sejam, andar com apoio no antepé (*toe walker*) dificuldade em levantar-se da posição horizontal (sinal de Gowers) e em correr e quando o faz, o paciente tem quedas frequentes (15,23). Nessa fase, o menino ainda pode subir degraus, sendo denominada fase de ambulação precoce (19).

Em torno de 5 anos de idade, a maioria dos pacientes-DMD começa a mostrar sinais nítidos de fraqueza na cintura pélvica, marcada por quedas frequentes (24). Ocorre dificuldade progressiva na marcha, impossibilidade de subir degraus e levantar-se do chão, correspondendo à fase de ambulação tardia (19). A fraqueza muscular progressiva e contraturas articulares levam à perda de deambulação, e dependência de cadeira de rodas por volta dos 9 a 12 anos de idade (25).

A seguir vem a fase de não-ambulação precoce: o paciente ainda pode manter a postura e alguns cuidados pessoais e começa a desenvolver escoliose (19). A escoliose é uma complicação frequente que surge a partir da perda da

deambulação autônoma, causando impacto negativo e significativo no sistema respiratório (26,27). Na fase de não-ambulação tardia, há incapacidade progressiva de manter a postura e as atividades dos membros superiores. As manifestações cardíacas aparecem na evolução em geral a partir dos 10 anos (19).

As manifestações de disfunção do sistema nervoso central (SNC) na DMD, expressas no neurodesenvolvimento, as repercussões cognitivas e emocionais da doença estão descritas em item específico abaixo.

1.4. Epidemiologia e clínica da DMB

A incidência da DMB é cerca de um terço dos casos de DMD (15). A DMB é mais benigna que a DMD e comporta um amplo espectro de gravidade (28). Casos de hiperCKemia incidental ou no contexto de episódio de rabdomiólise, síndrome câimbra-mialgia pós-exercício, dificuldade na deambulação e sua perda, apenas em idade adulta tardia, foram descritos em famílias com efeito fundador de mutação específica no gene *DMD* (15).

A clínica clássica de DMB inclui déficit motor na topografia de cintura-membro predominantemente pélvica e hipertrofia de panturrilhas, de início a partir dos 7 anos de idade, ou mesmo a partir dos 10 anos (50% dos casos). A evolução é mais lenta que na DMD e a perda da deambulação ocorre após os 15 anos de idade (15) fato esse que, no momento, diferencia clinicamente os casos de DMB mais graves, daqueles mais leves e também dos DMD. Na DMB, vê-se portanto, um espectro de gravidade, enquanto que na DMD a clínica é mais previsível, segundo a história natural da doença. Por isso, somente os casos mais graves de DMB vem recebendo corticoterapia, em esquemas semelhantes ao proposto para a DMD. Cardiomiopatia é comum embora ocorra em idades variáveis (29).

1.5 Aspectos cognitivos e comportamentais na DMD

DMD é uma doença neuromuscular, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela grave e progressiva fraqueza muscular, devido a mutações no gene que codifica a distrofina, resultando na falta de expressão do comprimento total da isoforma de distrofina (Dp427) nos músculos e no cérebro (30). Além da isoforma completa, há isoformas mais curtas no cérebro, incluindo Dp140, Dp71 e Dp40. Uma expressão distorcida das isoformas cerebrais (Dp427B, Dp140, Dp71 e Dp40) pode estar relacionada à presença de problemas neurocognitivos na DMD (10,30-34). É comum que os escores mais baixos de QI sejam apresentados por pacientes com DMD que têm mutações na segunda parte do gene, que estão envolvidas com isoformas específicas de distrofina (Dp71 e Dp140) que são expressas no cérebro (35). No entanto, pouco se sabe sobre a exata função da distrofina no cérebro (36).

Estudos anteriores têm avaliado o funcionamento cognitivo de meninos com DMD (37). Os pacientes com DMD apresentam um perfil neurocognitivo específico, em que o Quociente de Inteligência Total (QIT) é, aproximadamente, um desvio padrão abaixo da média da população em geral (38,39). Além do quociente de inteligência (QI) situar-se um nível abaixo do desvio padrão da população geral, o desempenho em habilidades verbais é inferior quando comparado ao de execução. Os achados sobre a discrepância entre esses resultados (QIV e QIE) já foram replicados numerosas vezes (24). De acordo com Nardes et al. (40) a deficiência intelectual afeta cerca de 30% dos meninos com DMD. É comum a apresentação de algum nível de comprometimento intelectual, em torno de 20% dos meninos afetados possuem QI menor que 70 (41). A média do coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes com DMD é de 85, estando abaixo do QI considerado normal na população geral, que oscila entre 90 e 120. Geralmente, o QI verbal é mais afetado que o QI executivo. Aparentemente a gravidade da deficiência intelectual não se correlaciona com a intensidade da fraqueza muscular.

Embora a função exercida pela distrofina no sistema nervoso central não seja completamente entendida, ela normalmente está presente em regiões cerebrais responsáveis por níveis superiores de habilidades (42). Além da dificuldade relacionada às habilidades intelectuais, os meninos com DMD também podem apresentar comprometimentos cognitivos relacionados à memória operacional,

atenção, funções executivas e habilidades acadêmicas, como leitura, escrita e matemática (24,43-46). Muitos desses aspectos sobre funcionamento cognitivo estão relacionados à via cérebro-cerebelar, envolvendo também estruturas corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal e o córtex anterior do cíngulo anterior, tálamo e gânglios da base (47,48). Disfunções nessas vias podem gerar diferentes graus de comprometimento em linguagem, tarefas visuoespaciais, flexibilidade mental, velocidade de processamento e modulação da atenção, bem como pode afetar a habilidade de controlar várias tarefas automaticamente (48-52).

DMD é uma doença de abordagem multidisciplinar, que inclui fatores biológicos (falta de distrofina e/ou de suas isomorfos, afetando o desenvolvimento e funcionamento cerebral) (42), social, emocional e relacionados ao tratamento (glicocorticóides, por exemplo) (53). Meninos com DMD apresentam mais riscos para desenvolverem problemas nessas áreas. (54). A falta de distrofina causa uma disfunção no sistema nervoso central, que afeta no funcionamento cerebral (55) e explica porquê meninos com DMD têm maior risco em apresentar problemas comportamentais (53). Os estudos têm demonstrado um crescente interesse nos aspectos neurocomportamentais na DMD e DMB, no entanto, ainda há poucos estudos na literatura nacional sobre o tema.

De acordo com Carvalho et al. (56), o *Child Behavior Checklist* (CBCL) é indicado na literatura como um dos instrumentos mais efetivos na quantificação de respostas parentais acerca do comportamento das crianças. Colombo et al. (57) realizaram um estudo com 47 meninos italianos com DMD, a fim de avaliar problemas de ordem emocional, comportamental e distúrbios neurocomportamentais através da aplicação do CBCL. Condutas internalizantes, ansiedade/depressão e queixas somáticas foram as categorias que tiveram as maiores médias. Os escores relacionados a retraimento/depressão foram significativamente maiores em pacientes que faziam uso de cadeira de rodas quando comparados com pacientes que deambulavam. Além disso, meninos com comprometimento intelectual tiveram maior escore em retraimento/depressão e condutas internalizantes. Não foram encontradas correlações significativas entre o uso de esteróides ou idade com CBCL.

Na DMD há déficits que estão relacionados às disfunções cognitivas que englobam desde um comprometimento cognitivo leve até distúrbios de migração neuronal, adicionalmente aos prejuízos musculares. Déficits em distrofina estão associados a um conjunto complexo de adaptações psicológicas e anatômicas que contribuem para o rebaixamento cognitivo observado em pacientes com DMD e outras doenças relacionadas (58). Portanto, a relação entre DMD e o desenvolvimento do sistema nervoso central fornece explicações para os déficits cognitivos observados (24). Especificamente, o gene que sofre mutação na DMD normalmente produz proteínas que estão localizadas tanto no músculo como no sistema nervoso central (e em outros tecidos). Na DMD, entretanto, essas proteínas não são produzidas. Esses achados sugerem que a falta da distrofina afeta o funcionamento cerebral, levando a comprometimentos cognitivos e distúrbios neurocomportamentais (38).

A ocorrência de psicopatologias nos pacientes com DMD tem sido documentada em diversos estudos (57). Recente estudo multicêntrico focado nas características do neurodesenvolvimento, emocionais e comportamentais indicou a alta prevalência de transtorno do espectro autista (TEA; 21%), hiperatividade (24%), desatenção (44%) comportamentos internalizantes (24%) e externalizantes (15%), bem como transtorno obsessivo compulsivo, depressão, ansiedade e dificuldades na interação social (34,53). Adicionalmente, uma crescente prevalência de comprometimentos à nível comportamental e emocional, incluindo depressão, agressividade e ansiedade, tem sido observados em pacientes com DMD quando comparados com a população geral (33,34,59-64).

Hinton et al (24) compararam o desempenho de 41 meninos com DMD, entre 6 e 16 anos de idade e seus semelhantes não afetados por meio de testes neuropsicológicos. O grupo com DMD teve desempenho significativamente inferior em atenção, memória, habilidades acadêmicas e pensamento abstrato. No entanto, em testes que avaliaram habilidades verbais e visuoespaciais específicas, apresentaram desempenho semelhante ao do grupo controle. Cyrulnik et al (45), avaliaram 130 pacientes com DMD, com média de 9 anos de idade, e os resultados apontaram menor rendimento cognitivo nos testes de raciocínio para as crianças que tiveram atraso no desenvolvimento motor e o desempenho inferior nos testes de vocabulário foi relacionado ao histórico de atraso de linguagem. Segundo estudo de

meta-análise de Cotton et al. (39), em que 1.224 crianças com DMD foram avaliadas por meio de instrumentos padronizados de inteligência, foi constatado que o funcionamento intelectual global não é prejudicado com o avançar da idade, mas as habilidades verbais e de linguagem são mais deficitárias em crianças menores. No entanto, para delinear a relação entre idade e cognição na população com DMD seria necessário adotar uma avaliação neuropsicológica mais específica e ampla.

Com base no exposto na fundamentação teórica, o presente estudo teve o intuito de descrever os aspectos cognitivos e comportamentais dos meninos com DMD e DMB, uma vez que a literatura nacional tem escassez de pesquisas relacionadas a esses temas.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever o perfil cognitivo e comportamental de uma coorte de pacientes com distrofinopatias: distrofia muscular de Duchenne (DMD) e Becker (DMB).

2.2 Específicos

2.2.1 Identificar o perfil cognitivo e comportamental de um grupo de pacientes, de 6 a 16 anos de idade, com diagnóstico genético de DMD/DMB;

2.2.2 Analisar se há comprometimento intelectual e problemas comportamentais na coorte dos pacientes;

2.2.3 Comparar o desempenho cognitivo e comportamental entre meninos com distrofinopatias e meninos sem queixas de dificuldade de aprendizagem e comportamentais.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho da pesquisa

Trata-se de uma pesquisa não experimental, transversal e observacional de descrição do perfil cognitivo e comportamental de uma coorte pacientes, de 6 a 16 anos, com diagnóstico genético de DMD/DMB, em relação a controles normais.

3.2 Hipóteses

A hipótese principal é que meninos com distrofinopatias apresentem piores desempenhos em tarefas que avaliam funções cognitivas e aspectos comportamentais. Além disso, pode haver correlação entre os aspectos comportamentais e as funções cognitivas avaliadas, ou seja, quanto pior o desempenho relacionado a habilidade intelectual, piores os aspectos comportamentais apresentados por eles.

Considerando os objetivos específicos, o sistema de hipóteses foi estruturado da seguinte maneira:

- Aspectos intelectuais:

H_0 : desempenho dos meninos com DMD/DMB **é igual** quando comparado ao dos meninos sem dificuldades de aprendizagem e/ou atenção;

H_1 : desempenho dos meninos com DMD/DMB **é diferente** quando comparado ao dos meninos sem dificuldades de aprendizagem e/ou atenção.

- Aspectos comportamentais:

H_0 : desempenho relacionado às queixas comportamentais nos meninos com DMD/DMB **é igual** quando comparado ao dos meninos sem dificuldades de aprendizagem e/ou atenção;

H_1 : desempenho relacionado às queixas comportamentais nos meninos com DMD/DMB é **diferente** quando comparado ao dos meninos sem dificuldades de aprendizagem e/ou atenção.

- Correlação entre aspectos cognitivos e comportamentais:

H_0 : **não há** correlação entre os aspectos cognitivos e comportamentais no grupo de meninos com distrofinopatias;

H_1 : **há** correlação entre os aspectos cognitivos e comportamentais no grupo de meninos com distrofinopatias.

3.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (Anexo A), de modo a cumprir exigências da Resolução 466/124 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisas com seres humanos. Houve a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) pelos pais, e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice B) pelos meninos com distrofinopatias, assegurando o caráter voluntário de participação dos indivíduos, confidencialidade dos dados obtidos e utilização de métodos fundamentados cientificamente.

A pesquisa utilizou procedimentos não invasivos, garantindo a integridade física e moral dos participantes, assim como a interrupção da avaliação em qualquer momento, sem prejuízo de outros atendimentos realizados.

3.4 Participantes

O tipo de amostragem utilizada neste estudo foi não probabilística (alocação não aleatória), pois a seleção ocorreu com base nos critérios estabelecidos pela pesquisadora. No total, 52 indivíduos, do sexo masculino, faixa etária entre 6 e 15 anos ($M=9,69$, $DP=2,24$), cursando do 1º ano do Ensino Fundamental ao 1º ano do Ensino Médio e um menino (DMD) que frequentava Educação Especial, divididos em dois grupos, denominados como grupo com distrofinopatias (GD) e grupo controle (GC).

Grupo com distrofinopatias (GD)

Foram selecionados meninos que eram regularmente acompanhados pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da UNICAMP que tinham confirmação genética de Distrofia muscular de Duchenne (DMD) e distrofia muscular de Becker (DMB). Neste serviço, o diagnóstico dos pacientes é realizado de acordo com avaliação clínica, com os níveis de creatinoquinase (CK) e com testes genéticos, seja pelo MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação) ou sequenciamento gênico.

Inicialmente, foram convidados 40 meninos que haviam recebido o diagnóstico de DMD/DMB, todos do sexo masculino, faixa etária entre 6 e 15 anos ($M=10,07$, $DP=2,6$), cursando do 1º ano do Ensino Fundamental ao 1º ano do Ensino Médio e um menino (DMD) que frequentava Educação Especial. Três meninos foram excluídos (2 DMD; 1 DMB), pois não houve interesse em participar do presente estudo.

A amostra final dos participantes com distrofinopatias ficou constituída por 37 meninos, com faixa etária entre 6 e 15 anos ($M=10,05$; $DP=2,50$), cursando do 1º ano do Ensino Fundamental ao 1º ano do Ensino Médio e um menino (DMD) que frequentava Educação Especial.

Os critérios de inclusão do GD foram:

- Autorização dos pais por meio TCLE e dos meninos por meio do TALE;

- Idade entre 6 anos completos e 16 anos e 11 meses;
- Confirmação genética de distrofinopatia;
- Apresentar acuidade visual e audição adequadas, conforme avaliação clínica.

Os critérios de exclusão do GD foram:

- Falta de interesse em participar do estudo por parte dos pais e/ou dos meninos com DMD/DMB.

Grupo controle (GC)

O grupo controle foi formado por 15 meninos sem dificuldades de aprendizagem, atenção ou comportamento, faixa etária entre 7 e 10 anos ($M=8,80$; $DP=0,94$), cursando do 2º ano do ensino fundamental ao 5º ano do ensino fundamental, de escolas públicas e $QI \geq 80$, de acordo com resultados da WISC-III.

Os critérios de inclusão do GC foram:

- Autorização dos pais por meio do TCLE;
- Não apresentar queixas de dificuldades de aprendizagem e/ou atenção, conforme relato dos professores;
- Não ter histórico de repetência escolar;
- Não apresentar desempenho escolar abaixo da média;
- Apresentar nível de leitura dentro do esperado para a idade, serem leitores proficientes, com base nos resultados de avaliação do processamento fonológico e de leitura/escrita.

- Não apresentar critérios para outros diagnósticos relacionados à aprendizagem e/ou atenção, como TDAH, conforme avaliação clínica interdisciplinar;
- Não fazer uso de medicamento psicotrópico;
- Não apresentar algum tipo de deficiência sensorial, quadro neurológico ou atraso no desenvolvimento, conforme relato familiar.

Apesar de a diferença entre os grupos em relação à idade média não ter sido estatisticamente significativa ($U=190,50$; $p=0,076$), na amostra do presente estudo, houve tendência do grupo com distrofinopatias apresentar média maior ($M=10.05$; $DP=2.50$) que o grupo controle ($M=8.80$; $DP=0.94$) (Hedge's $g=0,57$; IC95% [-0,04; 1,17]).

3.5 Instrumentos

Neste estudo, foram usados instrumentos padronizados para a população brasileira, bem como materiais com uso exclusivo em pesquisas. Os testes neuropsicológicos foram aplicados por uma psicóloga/neuropsicóloga.

Inventário de comportamentos da infância e adolescência (*Child Behavior Checklist* – CBCL) (Anexo B) (65,66). O CBCL é um inventário que tem como objetivo avaliar características emocionais e de conduta em crianças e jovens de 6 a 18 anos de idade. Trata-se de um questionário destinado a pais, composto por 138 itens que são divididos em duas partes. A primeira parte é constituída por 20 perguntas relacionadas à competência social. A segunda parte, a qual foi utilizada nesta pesquisa, é composta por 113 afirmações e uma escala Likert de três alternativas se: (a) o item é falso ou comportamento ausente = escore 0; (b) o item é parcialmente verdadeiro ou comportamento às vezes presente = escore 1 ou se; (c) o item é bastante verdadeiro ou comportamento frequentemente presente = escore 2. Para correção, os dados são divididos em nove escalas específicas: I. Ansiedade/Depressão; II. Isolamento/Depressão; III. Queixas somáticas; IV. Problemas Sociais; V. Problemas de Pensamento; VI. Problemas de Atenção; VII. Comportamento Delinquente (quebrar regras); VIII. Comportamento Agressivo; IX. Outro. Os escores

de cada escala específica podem ser agrupados em: “Comportamentos Internalizantes” (I, II e III); “Comportamentos Externalizantes” (VII e VIII); “Outros” (IV, V e VI); e “Total” (composto da soma de todos os escores). Quanto maior o escore, maior é a indicação dos pais referente a um determinado sintoma apresentado pela criança. Para essa pesquisa, foram considerados os valores brutos de cada escala (composto da soma dos escores de cada item).

Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – WISC-IV (67; apresentação pública restrita). A WISC-IV é um instrumento normatizado para a população brasileira, de administração individual e que avalia a capacidade intelectual de crianças e jovens de 6 anos completos até 16 anos e 11 meses. É composta por quinze subtestes que medem diferentes aspectos cognitivos. Neste trabalho, todos os subtestes que foram aplicados serão descritos a seguir.

- Subteste Cubos - CB. Avalia a capacidade de análise/síntese visual e organização visuoespacial. A criança deve reproduzir os modelos de figuras que constam no Livro de Estímulos, usando cubos brancos e/ou vermelhos, dentro de um limite de tempo preestabelecido;
- Subteste Semelhanças - SM. Avalia abstração verbal e estabelecimento de relações entre conceitos. Nesta atividade, o avaliador apresenta duas palavras para a criança, que representam objetos ou conceitos comuns, e ela deverá indicar em quais pareceres são semelhantes;
- Subteste Dígitos – DG. Avalia a alça fonológica da memória operacional. Nesta tarefa o avaliador lê uma sequência crescente de números que pode variar de 2 a 8 e a criança deve repetir a mesma sequência verbalmente nas ordens direta (DG-OD) ou inversa (DG-OI);
- Subteste Conceitos Figurativos - CN. Avalia abstração por meio de estímulos visuais. Nesta tarefa, o avaliador mostra para a criança duas ou três fileiras de figuras e ela deve escolher uma figura de cada fileira que tenha alguma característica em comum;
- Subteste Código - CD. Há duas formas deste subteste, que são definidas de acordo com a idade da criança. Código A é aplicado em crianças de 6 a 7 anos de idade e Código B em indivíduos de 8 a 16 anos de idade. Em ambas as formas, a

criança deve copiar símbolos que se relacionam às formas geométricas simples (Código A) ou números (Código B) em um limite de tempo preestabelecido. Esta tarefa visa avaliar atenção sustentada visual e coordenação visuomotora;

- Subteste Vocabulário - VC. É composto por 36 itens, sendo quatro itens figurativos (em que a criança deve nomear as figuras que são apresentadas pelo avaliador no Livro de Estímulos) e 32 itens verbais (nos quais a criança deve definir as palavras que são lidas em voz alta pelo avaliador). Esta atividade avalia memória de longo prazo declarativa semântica;
- Subteste Sequência Número Letras – SNL. Avalia a alça fonológica da memória operacional. O avaliador lê uma sequência de números e letras misturados e a criança deve reproduzir verbalmente, porém falando primeiramente os números e depois as letras, e nas ordens numérica e alfabética;
- Subteste Raciocínio Matricial - RM. Avalia processamento visual e inteligência fluida. É composto por 35 itens, em que a criança deve indicar a parte que falta de uma matriz incompleta, dentro de cinco opções de resposta que lhe são apresentadas;
- Subteste Compreensão - CO. Avalia a expressão da compreensão em situações sociais. É composto por 21 itens, em que a criança deve responder a perguntas com base em seu entendimento dos princípios gerais e vigência social;
- Subteste Procurar Símbolos - PS. Avalia a atenção sustentada visual. Há duas formas deste subteste, que são definidas de acordo com a idade da criança. Procurar Símbolos A é aplicado em crianças de 6 a 7 anos de idade e Procurar Símbolos B em indivíduos de 8 a 16 anos de idade. Em ambas as formas, a criança deve indicar se o símbolo alvo combina com algum dos símbolos que estão no grupo de busca, em um limite de tempo preestabelecido;
- Subteste Completar Figuras - CF. É um subteste suplementar do Índice de Organização Perceptual. Avalia percepção visual, organização, concentração e reconhecimento visual de detalhes essenciais em diferentes objetos. Nesta tarefa, a criança deverá indicar o que está faltando nas figuras que lhe são apresentadas, em limite de tempo preestabelecido;

- Informação - IN. É um subteste suplementar do Índice de Compreensão Verbal. Avalia expressão de conhecimentos gerais através de 33 itens em que a criança deve responder a perguntas que envolvem conhecimentos gerais;
- Aritmética - AR. É um subteste suplementar do Índice de Memória Operacional. A criança deve resolver, mentalmente, problemas aritméticos que lhe serão apresentados oralmente pelo avaliador, em um limite de tempo preestabelecido. Esta atividade avalia agilidade mental, atenção, concentração, memória de curto e longo prazo e habilidade de raciocínio numérico;
- Raciocínio com palavras - RP. É um subteste suplementar do Índice de Compreensão Verbal. Avalia raciocínio verbal. A criança deve identificar conceitos comuns através de estas fornecidas pelo avaliador;
- Índices fatoriais de compreensão verbal (ICV), organização perceptual (IOP), memória operacional (IMO) e velocidade de processamento (IVP). São índices obtidos por meio dos escores dos subtestes semelhanças, vocabulário e compreensão (ICV); cubos, conceitos figurativos e raciocínio matricial (IOP), dígitos e sequência de números e letras (IMO) e dos subtestes código e procurar símbolos (IVP). Foram utilizados os pontos compostos, cuja média padronizada é igual a 100;
- Quociente de Inteligência Total – QIT. Representa o desempenho intelectual geral. O QIT é obtido por meio da soma dos pontos ponderados de dez subtestes principais (CB, SM, DG, CN, CD, VC, SNL, RM, CO e PS). De acordo com a variação dos escores é possível classificar o QIT em: extremamente baixo (<69), limítrofe (70-79), médio inferior (80-89, médio (90-109), médio superior (110-119), superior (120-129) e muito superior (>130).

Testes de Cancelamento – TC (68; Apêndice D). Tarefas que avaliam a atenção sustentada visual. Estudos nacionais demonstraram evidências de validade dos TCs na relação com o desempenho escolar e grupos diagnósticos (67). Foram utilizadas duas versões: figuras geométricas (TC-FG) e letras em fileira (TC-LF). O TC-FG possui uma folha com símbolos (quadrado, sinal de adição, traço na diagonal e círculo) e a criança deve marcar todos os círculos (alvos) encontrados com um traço, o mais rápido que conseguir, em um total de 92 estímulos. O TC-LF possui

uma folha com sequência de letras e ela deve marcar todas as letras “A” (alvo) da forma mais rápida que conseguir em um total de 60 estímulos. Foram usados escores de tempo (em segundos) e soma de erros de adição (número de estímulos não-alvo assinalados) e erros de omissão (número de estímulos alvo não assinalados).

Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Wisconsin Card Sorting Test – WCST) (69; apresentação pública restrita). O WCST é um instrumento padronizado para a população brasileira que avalia a flexibilidade mental e capacidade de uso e mudança de estratégias, conforme o feedback do ambiente. Ele é composto por quatro cartas modelo que apresentam desenhos diferentes. O avaliador disponibiliza dois baralhos com 64 cartas (um de cada vez e conforme a necessidade) e o indivíduo é instruído a associar cada carta consecutiva do baralho com uma das quatro cartas-modelo que ele considera que sua carta combine. Ele pode realizar associações por cor, forma ou número. No entanto, o avaliador não pode indicar qual delas deve ser seguida. O avaliador somente pode dizer ao estudante se ele está certo ou errado. Uma vez que ele tenha feito dez pares “corretos” e consecutivos, de acordo com a categoria pré- definida (Cor, Forma, Número), o princípio de classificação é modificado sem aviso, exigindo que ao indivíduo utilize o feedback para modificar a estratégia de classificação. O teste é finalizado após ele completar os seis contextos (Cor, Forma, Número, Cor, Forma, Número) ou após o término dos dois baralhos. Para a pesquisa foram considerados os escores: número de ensaios administrados (NEA), número total correto (NTC), número total de erros (NTE), percentual de erros (PE), respostas perseverativas (RP), erros perseverativos (EP), erros não-perseverativos (ENP) e resposta e nível conceitual (RNC).

3.6 Procedimentos

Primeiramente o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp, o qual foi aceito sob parecer nº 2.466.631 (Anexo A). A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Unicamp. Os pais e/ou responsáveis legais assinaram o TCLE (Apêndice A) para inclusão da criança no estudo e os meninos com distrofinopatias assinaram o TALE (Apêndice B), assegurando o caráter voluntário de interesse em participar da presente pesquisa.

A avaliação do grupo com distrofinopatias (GD) ocorreu no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Unicamp. O primeiro contato foi realizado com os pais e/ou responsáveis legais das crianças, com duração de, aproximadamente, uma hora, a fim de explicar o projeto, entregar o TCLE, assim como em relação ao TALE. Os que aceitaram foram avaliados individualmente, em dia de consulta médica previamente agendadas no Ambulatório. Os instrumentos foram aplicados em tempo que variou de acordo com o desempenho de cada criança. Como a maioria delas e seus pais permaneciam no Hospital de Clínicas ao longo de várias horas, quando necessário, fazia-se intervalos de descanso.

O grupo controle (GC) foi extraído de uma base de dados da Instituição (68). A seleção dos participantes do GC iniciou-se com a indicação feita pelos professores, em uma escola pública estadual, das crianças que não apresentavam queixas de dificuldades de aprendizagem e/ou atenção, não tinham desempenho abaixo do esperado, nem histórico de repetência. As crianças, cujos pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram avaliadas numa sala, disponibilizada pela coordenação da escola, com duração média de cinco encontros para responder a todos os testes.

3.7 Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizada a estatística descritiva e inferencial por meio da planilha do Programa IBM SPSS Statistics 17.0 for Windows® (*Statistical Package for Social Sciences*). A comparação das variáveis qualitativas foi realizada por meio do Teste Exato de Fisher. Para a comparação das médias entre os grupos foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Adicionalmente utilizadas planilhas para cálculo dois índices de effect size: (i) Hedges' g, sendo insignificante (< 0.19), pequeno (0.20-0.49), médio (0.5-0.79), grande (0.8-1.29) e muito grande (>1.30) (70); (ii) Tamanho do efeito em linguagem comum (common language effect size) (TDE-LC) (71) que converte o efeito em uma porcentagem. Dessa forma, indica a probabilidade de uma pessoa retirada ao acaso do grupo alvo apresentar pontuação superior a uma pessoa retirada ao acaso do grupo controle (72). Por fim, foi calculada a correlação de Spearman entre o QIT e os escores do CBCL, considerando a magnitude com base em Hemphill (73) (>0.30). O cálculo do poder estatístico (β) foi conduzido por meio do G-Power. O nível de significância adotado foi de 5%, isto é, $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Artigo

Intelligence and behavior profile of boys with dystrophinopathies

Gabriella Conte, Ricardo F Lima, PhD, Letícia S Souza, MD, Antonio R Coimbra-Neto, MD, Alberto RM Martinez, MD, PhD, Marcondes C França Junior MD, PhD, Anamarli Nucci, MD, PhD.

Department of Neurology, Campinas State University (UNICAMP).

All correspondence concerning this article should be addressed to Anamarli Nucci, MD, Campinas State University (UNICAMP), Department of Neurology. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brazil. E-mail: anucci@unicamp.br

Abstract

Dystrophinopathies encompass Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker Muscular Dystrophy (BMD). Both are multisystem disorders caused by mutations in *DMD* gene (locus Xp21) and characterized by skeletal, cardiac, cognitive, behavioral and social dysfunction. **Objectives:** To describe the intelligence and behavioral profile of boys with DMD and BMD from a Brazilian university hospital-based cohort. **Methods:** Thirty seven boys aged 6-15 years-old were enrolled (Disease Group - DG: 31 DMD, 6 BMD). All had genetic confirmation and underwent the Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th edition (WISC-IV) with emphasis on full-scale intelligence quotient (FSIQ) for this paper. Caregivers completed the Child Behavior

Checklist (CBCL6-18) questionnaire. Fifteen healthy boys with FSIQ>80 paired by sex and age were used as a Control Group (CG). They were assessed with similar instruments and their parents answered the CBCL6-18 tool. Statistical analysis included CBCL6-18 comparison between historical data and CG and FSIQ. DG was stratified in clinical, borderline and non-clinical as indicative of psychological care.

Results: DG mean age was 10 years ($SD \pm 2.50$): 31 DMD and 6 BMD, 75.6% independent ambulant, 32 patients under corticosteroid treatment and one BMD with autism. CBCL scores in anxiety/depression, withdrawn/depression, social, thought and attention problems were prevalent complains in DG; internalizing syndrome and others had significant difference from general child population and CG x CG. WISC-IV revealed 45.9% low intelligence, 10.8% in borderline range, 27% low average range and 16.2% in the average range and there was an inverse negative correlation with low statistical power between intellectual performance and behavior difficulties.

Conclusions: CBCL6-18 responded by DMD and BMD caregivers allowed us to better know patients behavioral difficulties and to program more extending psychological evaluation in the majority of them, mainly those in clinical and borderline classification. A minority (16.2%) of patients had FSIQ in the average and negative influence between intellectual performance and behavior difficulties possibly occurred.

Key words: Duchenne Muscular Dystrophy; Becker Muscular Dystrophy; Child Behavior; Intelligence.

Introduction

Dystrophinopathies include two main diseases, the severe Duchenne muscular dystrophy (DMD) and the milder Becker muscular dystrophy (BMD), recessive X-linked disorders, due to mutations in the *DMD* gene (Hoffman et al.,

1987). *DMD* is one of the largest and most complex human genes encoding several dystrophin isoforms, expressed mainly in skeletal and cardiac muscles as well as the brain, but also in other cells (Muntoni et al., 2003; Doorenweerd et. al., 2017). Absence of dystrophin is the cause of DMD, whereas dysfunctional dystrophin or in reduced quantities leads to BMD and others milder phenotypes (Aartsma-Rus et. al., 2009).

Intellectual impairment in DMD was recognized earlier by Duchenne and soon after denied by many authors [for review, see Anderson, 2002; Nardes 2012). More recently, unequivocal evidence of neurodevelopmental (Pane, 2013), cognitive (D'Angelo, 2011) and behavioral problems (Banihani, 2015; Ricotti et. al. 2016; Colombo et. al., 2017) in DMD (Darmahkasih et. al., 2020) and BMD (Lambert et. al., 2020) emerged. Full scale Intelligence Quotient (FSIQ) distribution is one standard deviation below normal population and verbal impairment is more accentuated than executive performance (Muntoni et al., 2003; D'Angelo, 2011)

Developmental quotients assessed before the fourth year of life in boys with DMD showed about 55% normal development, 32% borderline and 12.3 % abnormally delayed (Pane, 2013).

Literature on cognition and neurobehavioral characteristics of DMD and BMD shows scarce information from Brazilian cohorts (Zachi, 2009; Pereira 2005). The study aims to describe the behavioral profile of DMD and BMD patients, through the view of their caregivers, expressed by the Child Behavior Checklist (CBCL/6-18) questionnaire and to establish possible correlations with FSIQ. It also highlights the importance of these initial screening tools to design further strategies in the neuropsychological diagnosis and care of patients.

Methods

Participants

Participants were allocated into three groups: (a) Disease group (DG): 37 boys, 31 DMD (83,78%) and 6 BMD (16,22%), aged 6 to 15 years-old; mean age of 10.05 ± 2.50 years, regularly followed-up at a tertiary university hospital, referral center in neuromuscular disorders. (b) Control group (CG): 15 normal boys; mean age 8.80 ± 0.94 years, part of institutional research database in CBCL6-18 published in Lima RF thesis, 2011. They came from public schools, indicated by the teacher with no learning and/or attention difficulties, not presenting schooling performance below average and without history of repetition. They were proficient readers, based on phonological processing and reading/writing evaluation and had FSIQ>80. CBCL was responded by their parents. (c) Caregiver-responders to CBCL/6-18: 31 biological mothers, 5 fathers and one grandmother.

The inclusion criteria of DG group was: (a) parental assignment of informed consent form authorizing the children's participation in the study and with child assent after UNICAMP Ethical Committee approval; (b) genetic confirmation of the dystrophinopathy; (c) boys aged 6 to 16 years-old; (d) adequate hearing and visual acuity, according to family report and medical clinical evaluation e) regular follow-up at UNICAMP neuromuscular outpatient clinic.

Procedures

Caregivers completed manually the CBCL/6-18 questionnaire validated for Brazilian children (Bordin, 1995). We used its second part with 113 affirmations, in which responders should indicate on a Likert scale one out of three possible alternatives: (a) the item is false or absent behavior = score 0; (b) the item is partially

true or behavior sometimes present = score 1; (c) the item is quite true or often present behavior = score 2. For correction, all items were grouped into nine specific scales: I. Anxiety/Depression; II. Withdrawn/Depression; III. Somatic complaints; IV. Social problems; V. Thought problems; VI. Attention Problems; VII. Rule-breaking behavior; VIII. Aggressive Behavior; IX. Others. Subsequently, the scores of each scale are clustered according to syndromes: "Internalizing behaviors" (sum of I + II + III scales), "Externalizing behaviors" (VII + VIII), and "Others" (IV + V + VI). The questionnaire allows also a "Total" score (Achenbach and Rescorla, 2004). Higher scores indicate higher caregivers reference to a particular symptom, indicating prevalence. Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition (WISC-IV) (Wechsler, 2013) was applied in patients of the DG and full-scale Intelligence Quotient (FSIQ) was used for correlation analyses with CBCL6-18.

Statistical Analysis

Descriptive statistics was used for demographic variables and CBCL/6-18 scores. Statistical analysis was performed by the Statistical Package for Social Sciences Program (SPSS Statistics 20.0 for Windows®). The comparison of qualitative variables was performed by Fisher's exact test. Nonparametric Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables between groups. In addition spreadsheets were used to calculate two effect size indices: (i) Hedges' g, being insignificant (<0.19), small (0.20-0.49), medium (0.5-0.79), large (0.8-1.29) and very large (>1.30) (Cohen, 1988); (ii) Size of the effect in common language (TDE-LC) (McGraw & Wong, 1992) that converts the effect into a percentage. Thus, it indicates a probability that a person removed at random from the target group will present a score higher than a person removed at random from the control group (Espírito-Santo & Daniel, 2014). Finally, Spearman's correlation between FSIQ and CBCL6-18

scores was calculated, considering a magnitude based on Hemphill (2003) (> 0.30). The calculation of statistical power (β) was carried out using G-Power. The level of significance adopted was $p < 0.05$.

Results

In this cohort, there were 31 patients with DMD and 6 with BMD, including one patient with BMD previously diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD); 35 were in the elementary school, one in the high school and one DMD was on specialized education; 9 were wheelchair-bound (24,32%) and 28 had independent ambulation (75,67%); 32 boys were on corticosteroids [8 prednisone (25%), 10 prednisolone (31,25%) and 14 deflazacort (43,75%)]. Two patients had corticosteroid discontinued previously the study, because severe adverse side effects and no adherence and three never used the drug at moment of the study.

Table 1 shows the differences of CBCL/6-18 scores between DG and CG. Table 2 depicts the distribution of patients into clinical, non-clinical and borderline groups according to CBCL6-18.

Results of WISC-IV FSIQ in DG were: 17 (45.95%; 16 DMD, 1 BMD) extremely low performance; 4 (10.81%; DMD) borderline range; 10 (27.03%; 7 DMD, 3 BMD) had score in lower average; 6 (16.22%; 4 DMD, 2 BMD) in the average. In other words, our cohort was one SD below the normal general population data.

Statistical analysis revealed significant negative correlation and with low magnitude between FSIQ and withdrawn/depression ($r_s = -0.303$; $p = 0.029$), social problems ($r_s = -0.295$; $p = 0.034$), attention problems ($r_s = -0.386$; $p = 0.005$), internalizing ($r_s = -0.259$; $p = 0.064$), others subscore ($r_s = -0.292$; $p = 0.035$), although with low statistic power (beta $< 0,80$). In contrast no significant correlations was encountered between FSIQ and externalizing syndrome, as well as with the following complaints: anxiety/

depression, somatic complaints, though problems, rule-breaking behavior, aggressive behavior, the item other and total CBCL6-18 score.

Twenty-five patients (25/37) achieved a total CBCL6-18 score above the cut-off indicative for interventions; 26 patients (20 DMD; 6 BMD) exceeded the range in internalizing syndrome and 10 in externalizing (8 DMD; 2 BMD). Classification in clinical, borderline and non-clinical subjects revealed a minority non-clinical. Noteworthy that if clinical patients must be considerate for further behavior evaluations and care, patients in the category borderline should not be left out for neuropsychological care, at least to be monitored periodically.

Discussion

This study revealed the intelligence and psychosocial profile in a Brazilian cohort of dystrophinopathies, which was assessed by caregiver-responders, through CBCL6-18 questionnaire. Caregivers complaints may be the first approach to enable more comprehensive neuropsychological evaluation and CBCL is an effective instrument to measure parental responses. It has been commonly used in the assessment of psychosocial characteristics in dystrophinopathies as stated by Hellebrekers's review (2019). Indeed, when health professionals investigate psychopathology in DMD patients, some assessment method based on parent-reported questionnaires must be used, as well as clinical evaluations (Hellebrekers, 2019).

CBCL6-18's normative data came from the American population, but later the instrument was translated and validated for our country (Bordin, 1995). For this study, in addition to the historical normative data, we used our data banking from normal subjects issued from public schools, paired by sex and age, as convenient CG. Compared to the general population, boys with dystrophynopathies have an

increasing amount of externalizing and internalizing syndromes, as well as difficulties in social functioning.

Caregivers identified major dysfunctions in aggressiveness, followed by anxiety/depression, attention and social problems. Interestingly, except for aggressiveness, responders perceptions of abnormalities were significantly higher in the DG when compared to CG. Similarly, in the study of Ricotti et. al (2016), aggressive behavior dominated anxiety/depression also detected by CBCL. As we expected, anxiety/depression complaints were frequent, inasmuch as DMD and DMB are chronic physical illnesses, with fatal perspective. Chronic diseases in adolescents were associated with more behavioral and emotional problems, particularly depression, compared to health controls (Zashikhina, 2007). Neurocognitive deficits associated with physical limitations can explain, in part, behavioral and psychosocial profiles in dystrophinopathies (Gocheva, 2019).

In the present study, we identified major dysfunctions in aggressive behavior, followed by anxiety/depression, attention and social problems. In addition, more patients reached the range for internalizing (n=26) than for externalizing problems (n=10). These are similar the findings from Ricotti et. al. (2016), in which 21 individuals were above the cut-off for internalizing behavior (anxiety and depression, for example) and 13 boys scored the clinical range for externalizing (as aggressiveness, for instance). Colombo et al (2017) also found higher mean score for internalizing and depressed problems, anxiety/depression and somatic compliant subscales. These findings highlight the potential impact in terms of quality of life and how early interventions could be useful, especially in relation to intellectual disability and/or behavioral problems (Ricotti et. al., 2016). In addition, it argues in favor of the use of CBCL as a screening tool to select subjects who will need more comprehensive neuropsychological assessment.

Corticosteroids in DMD and severe BMD cases is universally prescribed (prednisone/prednisolone and deflazacort) as these drugs prolong ambulation by slowing motor function decline, the development of scoliosis and pulmonary dysfunction (Busby et. al., 2010). Otherwise, corticosteroids are responsible for diverse side effects (Araujo et. al., 2017) and may include mood swings and difficult behavior (Poysky, 2007) although the benefits outweigh adverse effects which can be monitored and handled, so it is not clear if corticosteroids may have had some influence in the behavior of DG.

WISC-IV analyses revealed intellectual deficits in the majority of DMD patients (~57% had FSIQ under the average range and 43% FSIQ in the average). Intellectual impairment had a great impact on schooling in one patient with DMD because he needed to attend specialized class. Taking FSIQ <70 as mental retardation, there was 27% of such patients and 44% with learning disability in the cohort of Banihani et. al. (2015). About 30% of DMD's cases had lower range of intellectual capacity as informed in diverse cohorts (Anderson et. al., 2002) and generally speaking, the distribution of FSIQ in DMD is one standard deviation lower than the normal population (Cotton et. al., 2001). The majority of patients had FSIQ under the normal limits in DG, similarly in the cohort (n=63) studied by Zachi (2009). Pereira et. al. (2005), encountered 63% below average by WISC-III instrument (n=17), also two patients with very low intellectual performance assessed by Stanford-Binet Intelligence test. Furthermore, in DG the lowest the FSIQ more complaints about withdrawn/depression and attention problems were detected, as seen in correlation analysis.

It is known that neurodevelopmental difficulties are common in DMD. The brain function can be impacted by the absence or incomplete isoforms of dystrophin and explains why boys with DMD have an increased risk for behavioral problems and

intellectual disability (Cotton et al., 2005; Poysky, 2007; Anderson et al., 2012). Magnetic resonance imaging revealed grey and white matter reduction in brains of patients with DMD, especially those with mutation involving the distal part of *DMD* (Doorenweerd et. al., 2014).

The majority of patients were above the cut-off for clinical considerations: 26 patients (20 DMD; 6 BMD) exceeded the average in internalizing syndrome and 10 in externalizing (8 DMD; 2 BMD). Noteworthy that if clinical patients must be considerate for further behavior evaluations and care, patients in the category borderline should not be left out for neuropsychological care and practically the majority of patients will need neuropsychological care. Interestingly, one boy with DMB had defined ASD. In the investigation of emotional and conduct aspects (CBCL), the total score was in the borderline range for clinical consideration. The score for externalizing behaviors was below the level of clinical significance, while the score for internalizing behaviors exceeded the cutoff score. Psychopathological comorbidities in patients with DMD, have an indication of a high prevalence of autism spectrum disorder (ASD; 21%), hyperactivity (24%), inattention (44%) internalizing (24%) and externalizing behavior (15%), as well as obsessive compulsive disorder, depression, anxiety and difficulties in social interaction (Ricotti et al., 2016).

Social, thought and attention problems detected by the subscale named others in CBCL had significant differences between DG vs CG. Difficulties in social functioning might be caused by deficits in specific cognitive skills, such as social reciprocity, social judgment, perspective taking and affective discrimination. The consequences of DMD, specially physical limitations might result in social withdrawn and reduced access to social activities (Hendriksen & Vles, 2008). Many boys with DMD, regardless of steroid use, might become more withdrawn, depressed and

isolated as they get older, when they accumulate physical deficit (Fitzpatrick et al, 1986).

In neurological disorders, specially involving motor functioning, these behaviors can be expressed more significantly (Hysing et al., 2009). It can be also increased in DMD, as a terminal disease (Gocheva et al., 2019). There are few studies assessing psychological adjustment in DMD depression, anxiety, social isolation and social problems are found in some of them (Gocheva et al., 2019).

DMD have also implications on psychological well-being of their families and studies reported higher levels of psychological stress in caregivers of DMD boys when compared to parents of healthy children or affected by other chronic illness (Chen & Clark, 2007).

Gocheva et al. (2019) evaluated psychological adjustment in DMD children and its possible association to parental stress. According to CBCL, 47% boys presented risk for emotional and behavioural problems, 56% had high prevalence of internalizing symptoms and 25% of externalizing problems. It is in accordance with our results, while internalizing behavior was higher than externalizing symptoms too. Half of their caregivers were identified with very high level of parental stress but we did not such assessment. Thinking about quality of life and better conditions in disease's context, it is important to understand what may contribute to improve the psychosocial adjustment (Gocheva et al., 2019).

In conclusion, intellectual capacity in our cohort of DMD and BMD patients was below generally expected and CBCL caregivers response allowed our team to screen which patients have behavioural issues and those at risk for them. They were candidates to a more comprehensive psychological/psychiatric intervention in the

goals of a holistic approach to the patient and improvement of their quality of life, as recommended (Birnkrant et. al., 2018).

The study has limitations, but the data herein presented represent a relevant initial first step towards the characterization of cognitive/behavioural features in DMD outside Europe and North America. As a single center cohort, there are relative limited number of cases, and this limits stratifications for statistical analyses, like steroid x non-steroid, ambulant x nonambulant, for instance. Another limitation refers to the assessment of CBCL6-18 only by caregivers, not yet paired with emotional and behavioral patient's self perception, ideally proposed by authors (Colombo et. al., 2017). Nevertheless, the study raises specific problematic behavioural traits that need further evaluation and immediate planning for care, as proposed by international recommendations as stated above.

Funding

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

The authors wish to thank the patients and their families to participate in the study

Table 1. Differences in CBCL's Scales between DG and CG.

	DG (n=37)	CG (n=15)	U	p-value*	Hedges'g	TDE-LC
	Mean (SD)	Mean				
Anxiety/Depres	8.19 (4.74)	5.13 (3.52)	175.00	0.037	0.68	68.7
Withdraw/Depres	4.81 (3,33)	1.33 (1.72)	95.50	0.001	1.15	79.6
Somatic Complain	3.70 (4,33)	2.93 (2.71)	266.00	0.814	0.19	55.5
Social Problems	6.27 (4.36)	2.87 (2,36)	138.00	0.005	0.86	73.1
Thought Problems	5.03 (5,48)	2.47 (3.04)	170.50	0.029	0.51	64.4
Attention Problems	7.38 (4,32)	4.00 (3.98)	141.50	0.006	0.79	71.4
Rule-breaking Behavior	3.57 (5.06)	2.07 (2.55)	204.50	0.135	0.33	59.3
Agressive Behavior	9.76 (6.77)	8.20 (6.88)	245.50	0.517	0.23	56.4
Other	6.57 (5.34)	4.33 (3.58)	214.50	0.200	0.45	62.6
INTERN	16.70 (10.05)	9.40 (7.22)	150.00	0.010	0.77	71.0
EXTERN	13.24 (11.23)	10.27 (9.01)	231.50	0.352	0.27	57.8
OTHERS	25.24 (17.28)	13.67 (11.63)	150.50	0.010	0.72	69.7
TOTAL	55.00 (35.25)	33.33 (26.51)	162.50	0.020	0.64	67.7

Legend. *Mann-Whitney test. DG: Disease Group; CG; Control Group; U: U of Mann-Whitney; M: mean; SD: Standard Deviation; Depres: depression; INTERN: Internalizing behavior; EXTERN: Externalizing behavior.

Table 2. Clinical, non-clinical and borderline classification for DG according to CBCL

Classification	Internalizing		Externalizing		Total Score	
	DMD	BMD	DMD	BMD	DMD	BMD
Clinical	20	6	8	2	13	3
Borderline	2	0	6	0	7	2
Non-clinical	9	0	17	4	11	1

Legend: DG: Disease Group; DMD: Duchenne muscular dystrophy; BMD: Becker muscular dystrophy.

References

- Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J., & Den Dunnen, J. T. (2006). Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & nerve*, 34(2), 135–144.
- Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2004). Mental Health practitioners' guide for the Achenbach System of Empirically Based assessment (ASEBA). 4th. ed. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.;
- Anderson, J.L., Head, S.I., Rae, C., & Morley, J.W. (2002). Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*, 125 (1), 4–13.
- Araujo, A.P.Q.C., Carvalho, A.A.S. de., Cavalcanti, E.B.U., Saute, J.A.M., Carvalho, E., França Junior, M.C., et al. (2017). Brazilian consensus on Duchenne muscular

dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arquivos Neuropsiquiatria*, August, 75(8), 589–99.

Banihani, R., Smile, S., Yoon, G., et al. (2015). Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurology*, 30(11), 1472-1482.

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., Cripe, L., Herron, A. R., Kennedy, A., Kinnett, K., Naprawa, J., Noritz, G., Poysky, J., Street, N., Trout, C. J., Weber, D. R., Ward, L. M., & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet. Neurology*, 17(5), 445–455.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)

Bordin I.A.S., Mari J.J., & Caeiro, M.F. (1995). Validação da versão brasileira do “Child Behavior checklist” (CBCL) (Inventário de comportamentos da infância e adolescência): dados preliminares. *Rev ABP-APAL*, 17, 55-66.

Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L., et. al. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology*, 9, 77-93.

Chen, J.Y. & Clark, M.J. (2007). Family function in families of children with Duchenne muscular dystrophy. *Fam Community Health*, 30 296-304.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY: Routledge Academic.

- Colombo, P., Nobile, M., Tesei, A., Civati, F., Gandossini, S., Mani, E., et al. (2017). Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioral and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur J Paediatr Neurol*, 21(4), 639–647.
- Cotton, S., Voudouris, N. J., & Greenwood, K. M. (2001). Intelligence and duchenne muscular dystrophy: Full scale, verbal and performance intelligence quotients. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 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. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(4), 257–265.
- Darmahkasih, A. J, P. S., Rybalsky, C., Tian, I., Shellenbarger, A. J., Horn, Lambert, J. T., Darmahkasih. et. al. (2020). Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 61, 466-474.
- Doorenweerd, N., Mahfouz, A., van Putten, M., et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy (2017). *Sci Rep*. 7(1):12575.
- Espirito-Santo, H. e Daniel, F. (2014). Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do $p < 0,05$ na análise de diferenças de médias de dois grupos. *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*, 1(1), 3-16.
- Fitzpatrick, C., Barry, C., Garvey, C. (1986). Psychiatric disorder among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 28, 589-95.

Gocheva, V., Schmidt, S., Orsini, A. L., Hafner, P., Schaedelin, S., Weber, P., & Fischer, D. (2019). Psychosocial adjustment and parental stress in Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(6), 832-841.

Hellebrekers, D., Lionarons, J. M., Faber, C. G., Klinkenberg, S., Vles, J., & Hendriksen, J. (2019). Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; a Systematic Review of the Literature. *Journal of pediatric psychology*, 44(10), 1205–1223. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsz062>

Hemphill, J. F. (2003). Interpreting the magnitude of correlations coefficients. *American Psychologists*, 58, 78-80.

Hendriksen, J.G. & Vles, J.S. (2008). Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol*.

Hysing, M., Elgen, I., Gillberg, C., Lundervold, A.J. (2009). Emotional and behavioural problems in subgroups of children with chronic illness: results from a large-scale population study. *Child Care Health Dev*, 35, 527e33.

Hoffman, E.P., Brown R.H. Jr., & Kunkel, L.M. (1987). Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 51, 919–28.

Lambert, J. T., Darmahkasih, A. J., Horn, P. S., Rybalsky, I., Shellenbarger, K. C., Tian, C. et. al. (2020). Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 61, 156-162.

Lima, R.F. (2011). Sintomas depressivos e funções cognitivas em crianças com dislexia do desenvolvimento. Disponível em: <http://taurus.unicamp.br/bitstream/>

REPOSIP/312187/1/Lima_RicardoFrancode_M.pdf acesso em 14 de Setembro de 2020.

McGraw, K. O., & Wong, S. P. (1992). A common language effect size statistic. *Psychol.Bull.* 111, 361–365.doi:10.1037/0033-2909.111.2.361

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

Nardes, F., Araújo, A.P., Ribeiro, M.G (2012). Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*, 88 (1), 6-16.

Pereira, Conceição Campanario da Silva, Kiyomoto, Beatriz Hitomi, Cardoso, Ricardo, & Oliveira, Acary Souza Bulle. (2005). Duchenne muscular dystrophy: alpha-dystroglycan immunoexpression in skeletal muscle and cognitive performance. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(4), 984-989. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600015>

Poysky, J. (2007). Behavior in DMD/SG. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord*, 17, 986-94

Ricotti, V., Mandy, W.P., Scoto, M., Pane, M., Deconinck, N., Messina, S., et al. (2016). Neurodevelopmental, emotional, and behavioral problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*, 58, 77-84.

Wechsler, D. (2013). Escala Wechsler de inteligência para crianças. 4a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.

Zachi, E.C. (2009) Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-22022010-100117/en.php> acesso em 14 de Setembro de 2020.

Zashikhina, A., & Hagglof, B. (2007). Mental health in adolescents with chronic physical illness versus controls in Northern Russia. *Acta Paediatrica*, 96(6), 890-896.

4.2 Resultados adicionais

GD foi composto por 37 pacientes (71% da amostra total), enquanto o GC tinha 15 participantes (29%). No GD, 31 meninos tinham DMD (60%), 5 tinham DMB (10%) e um paciente havia recebido previamente o diagnóstico de DMB e Transtorno do Espectro do Autismo (TEA; 2%). A média de idade foi de 10,05 anos ($DP \pm 2.50$), sendo que 35 meninos cursavam o Ensino Fundamental, um estava no Ensino Médio e outro frequentava escola especial. Já no GC, a média de idade foi de 8,80 anos ($DP \pm 0.94$). Embora a diferença entre os grupos em relação à média de idade não ter sido estatisticamente significativa ($U=190,50$; $p=0,076$), na amostra do presente estudo, houve tendência do grupo com distrofinopatia apresentar média maior ($M=10.05$; $DP=2.50$) que o grupo controle ($M=8.80$; $DP=0.94$) (Hedge's $g=0,57$; IC95% [-0,04; 1,17]).

A análise descritiva dos Índices da WISC-IV no GD mostrou que a média dos escores do ICV (108) foi a mais baixa, seguida do IMO (112), IVP (122) e IOP (131). Ademais, foi possível observar médias mais elevadas em habilidades visuoespaciais quando comparadas com habilidades verbais (Tabela 3). A Tabela 4 mostra a diferença entre DMD e DMB quanto às classificações dos QIs. É importante ressaltar que os meninos com DMD apresentam desempenho inferior quando comparado com DMB, sendo que a maioria do grupo DMD obteve resultado deficitário quanto ao QI.

Tabela 3. Resultados da WISC-IV no GD

		Min	Max	M_d	M (DP)
Inteligência	QIT	45	108	71	73,54 (±18,16)
Habilidades visuoespaciais	IOP	51	122	83	82,41 (±19,96)
Atenção	IMO	45	112	71	71,43 (±17,86)
	IVP	45	131	80	78,65 (±19,69)
Habilidades verbais	ICV	45	108	78	78,38 (±16,20)

Legenda: DP: Desvio Padrão; QIT: Quociente Intelectual Total; ICV: Índice de Compreensão Verbal; IOP: Índice de Organização Perceptual; IMO: Índice de Memória Operacional; IVP: Índice de Velocidade de Processamento; M: Média; M_d: Mediana; Min: Mínimo; Max: Máximo.

Tabela 4. Classificação do QI no GD

Classificação	Total (n=37) (%)	DMD (n=31)	DMB (n=6)
Deficitário	17 (45,95)	16	1
Limítrofe	4 (10,81)	4	0
Médio inferior	10 (27,03)	7	3
Médio	6 (16,22)	4	2

Legenda: DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; DMB: Distrofia Muscular de Becker.

Na Tabela 5 consta a classificação dos resultados dos Índices e o QI total da WISC-IV, em que a maior parte dos meninos com distrofinopatias apresentou resultado classificado como deficitário quanto aos índices avaliados, dentre eles IMO e IVP, que estão relacionados a atenção e ao QI. No entanto, a maioria do GD obteve resultado dentro da média no IOP. Com relação ao ICV, a maioria obteve classificação deficitária e dentro da média.

Tabela 5. Análise descritiva dos resultados da WISC-IV no GD

		N (=37)	Porc.	Class.
Inteligência	QI	6	16,22%	M
		10	27,03%	MI
		4	10,81%	L
		17	45,95%	D
Habilidades visuoespaciais	IOP	1	2,70%	S
		2	5,41%	MS
		11	29,73%	M
		7	18,92%	MI
		6	16,22%	L
		10	27,03%	D
Atenção	IMO	1	2,70%	MS
		5	13,5%	M
		10	27,03%	MI
		3	8,11%	L
		18	48,65%	D
	IVP	1	2,70%	S
		11	29,63%	M
		7	18,92%	MI
		6	16,22%	L
		12	32,43%	D
Habilidades Verbais	ICV	11	29,73%	M
		6	16,22%	MI
		9	24,32%	L
		11	29,73%	D

Legenda: QI: quociente intelectual; IOP: Índice de Organização Perceptual; IMO: Índice de Memória Operacional; IVP: Índice de Velocidade de Processamento; ICV: Índice de Compreensão Verbal; S: superior; MS: médio superior; M: médio; MI: médio inferior; L: limítrofe; D: deficitário.

As Tabelas 6 e 7 fazem menção ao perfil neuropsicológico da amostra, sendo que na primeira há descrição do GD e na segunda há as diferenças de desempenho entre GD e GC, as quais serão detalhadas a seguir. A tabela 6 mostra piores desempenhos nas habilidades verbais e de atenção. Com relação à atenção, GD apresentou desempenho inferior no TC-LF quando comparado com TC-FG, tanto com relação ao tempo e número de erros, ou seja, levaram mais tempo para concluir a tarefa e apresentaram maior número de erros durante a execução. Quanto às funções executivas, houve maior número de erros não perseverativos do que erros perseverativos, o que sugere que a maior parte dos erros podem ter sido cometidos por falta de atenção e, não necessariamente, por comprometimento de um dos componentes das funções executivas - flexibilidade cognitiva. Pode-se observar, novamente, a possível influência da atenção no desempenho dos meninos com DMD.

É interessante notar que, na tabela 7, em que há comparação entre os grupos estudados (GD e GC), houve diferença estatisticamente significativa em praticamente todos os itens/habilidades avaliados, exceto pelo tempo de execução do TC-FG e TC-LF e quanto ao percentil de erros e respostas perseverativas, sendo que os resultados do GD são sempre inferiores ao do GC. Em relação ao QI total, o GD teve pontuação mais baixa ($M=73,54$; $DP=18,16$) quando comparado ao GC ($M=119,87$; $DP=12,52$) de forma estatisticamente significativa ($U=5,500$; $p<0,001$). A magnitude da diferença entre os grupos foi alta (Hedge's $g=-2,72$; IC95% $[-3,52$; $-1,92]$).

Tabela 6. Perfil Neuropsicológico do GD

		Min	Max	M _d	MD (DP)	Class.
Inteligência	QI	45	108	71	73,54 (±18,16)	L
Habilidades visuoespaciais	IOP	51	122	83	82,41 (±19,96)	MI
	CB	1	17	8	7,24 (±4,16)	MI
	CF	1	15	6	5,92 (±3,77)	L
Atenção	IMO	45	112	71	71,43 (±17,86)	L
	IVP	45	131	80	78,65 (±19,69)	L
	CD	1	14	7	6,51 (±3,59)	L
	PS	1	17	6	6,24 (±3,68)	L
	FGTEMPO	53	177	101,50	107,11 (±34,35)	-
	FGErroTotal	0	45	2	5,41 (±8,77)	-
	LFTEMPO	34	275	133,50	128,28 (±57,38)	-
	LFErroTotal	0	50	11	15,59 (±15,09)	-
Memória	DG	1	11	5	4,65 (±3,59)	D
Habilidades verbais	ICV	45	108	78	78,38 (±16,2)	L
	SM	1	14	9	7,76 (±3,17)	MI
	VC	1	11	5	5,54 (±2,88)	L
	CO	1	10	6	5,92 (±3,32)	L
	IN	1	15	4	5,43 (±3,95)	L
Funções Executivas	WNEAEB	81	128	128	121,36 (±14,75)	-
	WNTCEB	33	100	61	60,89 (±18,54)	-
	WNTEP	2	99	39,50	47,22 (±34,75)	-
	WPEP	0,34	99	42	47,18 (±35,88)	-
	WRPP	1	75	13	22,68 (±22,81)	-
	WEPP	1	63	8	16,63 (±17,34)	-
	WENPP	1	98	42	45,39 (±32,32)	-
	WRNCEB	6	92	45,50	43,17 (±25,22)	-

Legenda: Min: mínimo; Max: máximo; Md: média; DP: desvio padrão; Class.: classificação; QI: quociente intelectual; IOP: Índice de Organização Perceptual; IMO: Índice de Memória Operacional; IVP: Índice de Velocidade de Processamento; ICV: Índice de Compreensão Verbal; CB: Cubos; S: Semelhanças; DG: Dígitos; CN: Conceitos Figurativos; Código (CD); VC: Vocabulário; SNL: Sequência Números e Letras; RM: Raciocínio Matricial; CO: Compreensão; PS: Procurar Símbolos; CF: Completar Figuras; IN: Informação; AR: Aritmética; RP: Raciocínio com Palavras; FGTempo: Figuras Geométricas Tempo; FGErroTotal: Figuras Geométricas Erro Total; LFTempo: Letras em Fileiras Tempo; LFErroTotal: Letras em Fileiras Erro Total; WNEAEB: Números de Ensaio Administrativos - Escore Bruto; WNTCEB: Número Total Correto - Escore Bruto; WNTEP: Número Total de Erros - Percentil; WPEP: Percentual de Erros Perseverativos; WRPP: Respostas Perseverativas - Percentil; WEPP: Erros Perseverativos - Percentil; WENPP: Erros Não-Perseverativos - Percentil; WRNCEB: Resposta de Nível Conceitual - Escore Bruto; S: superior; MS: médio superior; M: médio; Md: Mediana; MI: médio inferior; L: limítrofe; D: deficitário.

Tabela 7. Diferenças do perfil neuropsicológico entre GD e GC

		GD (n=37)	GC (n=15)	p-valor*	Hedges 'g	Cohen's d
		M (DP)	M (DP)			
Inteligência	QI	73,54 (±18,16)	119,87 (±12,52)	<0,001	-2,72	2,97
Habilidades visuoespaciais	IOP	82,41 (±19,96)	114,00 (±16,41)	<0,001	-1,63	1,73
	CB	7,24 (±4,16)	13,13 (±3,07)	<0,001	-1,49	1,61
	CF	5,92 (±3,77)	13,27 (±1,98)	<0,001	-2,15	2,44
Atenção	IMO	71,43 (±17,86)	114,87 (±14,16)	<0,001	-2,53	2,70
	IVP	78,65 (±19,69)	107,53 (±14,27)	<0,001	-1,55	1,68
	CD	6,51 (±3,59)	11,40 (±2,56)	<0,001	-1,44	1,57
	PS	6,24 (±3,68)	12,67 (±1,80)	<0,001	-1,94	2,22
	FGTEMPO	107,11 (±34,35)	94,27 (±25,40)	0,264	0,39	0,43
	FGErroTotal	5,41 (±8,77)	0,53 (±0,74)	0,012	0,64	0,78
	LFTEMPO	128,28 (±57,38)	144,80 (±33,23)	0,301	-0,32	0,35
	LFErroTotal	15,59 (±15,09)	2,40 (±3,09)	0,001	1,01	1,21
Memória	DG	4,65 (±3,59)	12,93 (±3,13)	<0,001	-2,35	2,46
Habilidades verbais	ICV	78,38 (±16,2)	117,93 (±13,69)	<0,001	-2,51	2,64
	SM	7,76 (±3,17)	13,93 (±2,96)	<0,001	-1,95	2,01
	VC	5,54 (±2,88)	13,53 (±2,45)	<0,001	-2,84	2,99
	CO	5,92 (±3,32)	13,20 (±2,24)	<0,001	-2,35	2,57
	IN	5,43 (±3,95)	12,60 (±3,07)	<0,001	-1,90	2,03
Funções executivas	WNEAEB	121,36 (±14,75)	112,47 (±18,14)	0,025	0,55	0,54
	WNTCEB	60,89 (±18,54)	71,40 (±9,94)	0,039	-0,63	0,71
	WNTEP	47,22 (±34,75)	78,73 (±21,50)	0,003	-0,98	1,09
	WPEP	47,18 (±35,88)	77,20 (±22,29)	0,006	-0,91	1,01
	WRPP	22,68 (±22,81)	24,60 (±21,54)	0,598	-0,08	0,09
	WEPP	16,63 (±17,34)	17,93 (±19,32)	0,874	-0,07	0,07
	WENPP	45,39 (±32,32)	75,27 (±25,91)	0,005	-0,96	1,02
	WRNCEB	43,17 (±25,22)	60,40 (±12,97)	0,021	-0,76	0,86

Legenda: GD: grupo com distrofinopatia; GC: grupo controle; M: média; DP: desvio padrão; QI: quociente intelectual; IOP: Índice de Organização Perceptual; IMO: Índice de Memória Operacional; IVP: Índice de Velocidade de Processamento; ICV: Índice de Compreensão Verbal; CB: Cubos; S: Semelhanças; DG: Dígitos; CN: Conceitos Figurativos; Código (CD); VC: Vocabulário; SNL: Sequência Números e Letras; RM: Raciocínio Matricial; CO: Compreensão; PS: Procurar Símbolos; CF: Completar Figuras; IN: Informação; AR: Aritmética; RP: Raciocínio com Palavras; FGTempo: Figuras Geométricas Tempo; FGErroTotal: Figuras Geométricas Erro Total; LFTempo: Letras em Fileiras Tempo; LFErroTotal: Letras em Fileiras Erro Total; WNEAEB: Números de Ensaio Administrativos - Escore Bruto; WNTCEB: Número Total Correto - Escore Bruto; WNTEP: Número Total de Erros - Percentil; WPEP: Percentual de Erros Perseverativos; WRPP: Respostas Perseverativas - Percentil; WEPP: Erros Perseverativos - Percentil; WENPP: Erros Não-Perseverativos - Percentil; WRNCEB: Resposta de Nível Conceitual - Escore Bruto.

5. DISCUSSÃO GERAL

O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil neuropsicológico e comportamental de 37 meninos com diagnóstico previamente estabelecimento de distrofinopatia (DMD=31; DMB=6), uma vez que a literatura nacional tem escassez de estudos relacionados a esses temas, através da aplicação de testes que avaliam inteligência, habilidades verbais e visuoespaciais, atenção, memória e funções executivas. A análise geral dos resultados indicou que a maioria dos pacientes com distrofinopatias apresentou desempenho cognitivo/intelectual abaixo da média, conforme a expectativa para cada faixa etária, classificado como deficitário. De acordo com Nardes et al. (40) a deficiência intelectual afeta cerca de 30% dos meninos com DMD. É comum a apresentação de algum nível de comprometimento intelectual, em torno de 20% dos meninos afetados possuem QI menor que 70 (41).

A média do GD, com relação ao QI (74,54), esteve 1 DP abaixo do esperado, considerando a amostra de normatização do instrumento. Este resultado está de acordo com o que é apontado na literatura, já foi amplamente estudado que pacientes com DMD apresentam um perfil neurocognitivo específico, em que o Quociente de Inteligência Total (QIT) é, aproximadamente, um desvio padrão abaixo da média da população em geral (38,39). Além do quociente de inteligência (QI) situar-se um nível abaixo do desvio padrão da população geral, o desempenho em habilidades verbais geralmente é inferior quando comparado ao de execução (74), o que também foi demonstrado no presente estudo. Além da dificuldade relacionada às habilidades intelectuais, os pacientes com DMD também podem apresentar comprometimentos cognitivos relacionados à memória operacional, atenção, funções executivas e habilidades acadêmicas, como leitura, escrita e matemática (24,43,44,46,47), o que também foi observado neste estudo. As médias mais baixas dos escores obtidos pelo GD, depois do ICV (=108), foi IMO (=112) e IVP (=122), Índices relacionados à atenção sustentada auditiva e visual.

Além disso, GD apresentou desempenho inferior no TC-LF quando comparado com TC-FG, tanto com relação ao tempo e número de erros, ou seja, levaram mais tempo para concluir a tarefa e apresentaram maior número de erros durante a execução. Isso pode ser explicado pelo fato de TC-LF envolver estímulos verbais, exigir maior demanda de funções executivas e conhecimento prévio relacionado à aprendizagem. É interessante notar que, na comparação entre os

grupos estudados (GD e GC), houve diferença significativa em praticamente todos os itens/habilidades avaliados, exceto pelo tempo de execução do TC-FG e TC-LF e quanto ao percentil de erros e respostas perseverativas, o que corrobora com a hipótese de que o GD não necessariamente tem comprometimento de flexibilidade, pois comparado ao GC não houve diferença estatisticamente significativa. Ademais, houve maior número de erros não perseverativos que erros perseverativos, o que sugere que a maior parte dos erros podem ter sido cometidos por falta de atenção e, não necessariamente por comprometimento de um dos componentes das funções executivas - flexibilidade cognitiva.

Quanto à avaliação da atenção, por meio do TC-FG e TC-FG, deve-se fazer uma ressalva acerca da interpretação dos resultados. O GD levou mais tempo para execução da tarefa e cometeu maior número de erros. Portanto, pode-se considerar pior desempenho no GD quando comparado com o GC, bem como em todas as habilidades neuropsicológicas avaliadas. Também é importante ressaltar que os meninos com DMD apresentam desempenho inferior quando comparado com DMB, sendo que a maior parte com DMD obteve resultado deficitário quanto ao QI. Isso pode ser explicado pelo fato de que a DMB é a forma mais branda da distrofinopatia, levando a expressões fenotípicas menos severas do que corre com a DMD. Considerando o perfil neuropsicológico, o GD teve desempenho mais comprometido em todas as habilidades neuropsicológicas avaliadas (inteligência, habilidades visuoespaciais, atenção, memória, habilidades verbais e funções executivas; exceto quanto ao percentil de respostas e erros perseverativos). Esse resultado confirma que meninos com distrofinopatias apresentam déficits em componentes específicos do funcionamento executivo, como memória operacional, que está associado a dificuldades na execução de tarefas que envolvem planejamento e comportamento direcionado a cumprimento de regras (43).

Há um crescente interesse em estudar as comorbidades psicopatológicas nos pacientes com DMD. Há indicação de alta prevalência de transtorno do espectro autista (TEA; 21%), hiperatividade (24%), desatenção (44%) comportamentos internalizantes (24%) e externalizantes (15%), bem como transtorno obsessivo compulsivo, depressão, ansiedade e dificuldades na interação social (34,53). No presente estudo, apenas um menino com DMB havia diagnóstico definido de TEA. Na investigação de aspectos emocionais e de conduta (CBCL), o escore esteve na faixa limítrofe para consideração clínica. O escore de condutas externalizantes

esteve situado abaixo do nível de significância clínica, enquanto o escore de condutas internalizantes ultrapassou a pontuação de corte.

Alguns estudos retrataram que meninos com distrofinopatias apresentam maiores indicações de queixas comportamentais por parte da família, bem como maiores comprometimentos atencionais, de funções executivas e relacionado à interação social (33). Hinton et al. (61) evidenciaram que um déficit na memória operacional verbal pode explicar esse perfil cognitivo (47,61), enquanto outros autores acham que esse padrão pode ser uma consequência de um quadro de linguagem mais generalizado ou de disfunções executivas (75-77). No nosso caso, os resultados evidenciaram que há maiores queixas no grupo estudado (GD) quando comparado a controles e corroborando com estudos anteriores, as habilidades neuropsicológicas mais prejudicadas são relacionadas à cognição em si, habilidades verbais e memória operacional. Além disso, a maioria dos pacientes excederam a pontuação de corte para consideração clínica, sendo 26 (20 DMD; 6 DMB) em relação a comportamentos internalizantes e 10 (8 DMD; 2 DMB) para externalizantes. Foram encontradas maiores disfunções com relação a comportamentos de agressividade, ansiedade/depressão, atenção e problemas sociais.

Limitações do estudo. Em relação ao perfil comportamental, a pesquisa deve ser entendida como uma abordagem inicial, uma vez que são os cuidadores que trazem queixas específicas à equipe multidisciplinar, o que foi retratado no estudo. No entanto, uma avaliação mais abrangente, com questionário respondido pelo paciente (57), por professores e inventário socio-demográfico pelos pais seria o ideal (78). Outra limitação refere-se ao tamanho da amostra relativamente reduzida, considerando vários estudos multicêntricos, entretanto a casuística apresentada diz respeito a um único centro de referência em doenças neuromusculares, não permitindo estratificação de análise estatística, como por exemplo, DMD X DMB, uso de corticoide x não corticoide. O GC da pesquisa, dado que pareado por sexo e por idade, a qual tinha que se ajustar aos pressupostos etários dos instrumentos, resultou em uma casuística de conveniência. Entretanto, deve-se notar que tanto o CBCL6-18 quanto os demais instrumentos têm dados normativos históricos que nortearam a avaliação de ambos os grupos.

Propostas futuras. As distrofinopatias, como doenças crônicas, progressivas e, atualmente de duração de décadas, exigem intenso cuidado primário por diversos profissionais na garantia da necessária multidisciplinaridade no enfrentamento das mesmas (19). Em paralelo, profissionais da saúde mental devem garantir o diagnóstico das características comportamentais e cognitivas dos pacientes desde o início do diagnóstico de DMD e DMB (19,79), como o presente trabalho objetivou. Como complemento, faz-se necessária a devida intervenção de acordo com os diagnósticos individualizados para cada paciente. Portanto, pensar e realizar intervenções a fim de desenvolver novo repertório comportamental nesses pacientes, por meio da intervenção psicológica, com ênfase em reabilitação neuropsicológica e comportamental. Para benefício desses pacientes, é importante que as intervenções sejam completadas com orientações para a família e a escola (80).

6. CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, a maioria dos meninos com distrofinopatia apresentou perfil neuropsicológico e comportamental inferior quando comparado a controles normais e controles históricos dos testes avaliados. Assim, faz-se necessário aprofundar avaliação diagnóstica nesses casos, bem como traçar estratégias de intervenção, em uma abordagem interdisciplinar, uma vez que a qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares pode ser melhorada.

7. REFERÊNCIAS

1. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
2. Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat Genet.* 1993;3:283–91.
3. Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, Bentley DR. Exon Structure of the Human Dystrophin Gene. *Genomics* 1993;16:536–8.
4. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, McCabe ER, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation.* 1993;87(6):1854–1865.
5. Moser H, Emery AE. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet.* 1974;5(4):271-284.
6. Giliberto F, Radic CP, Luce L, Ferreiro V, de Brasi C, Szijan I. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci.* 2014;336(1-2):36-41.
7. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2(12):731-740.
8. Chauveau C, Rowell J, Ferreiro A. A rising titan: TTN review and mutation update. *Hum Mutat.* 2014;35(9):1046-1059.
9. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838(2):635-642.
10. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of

Duchenne muscular dystrophy [published correction appears in Sci Rep. 2018 Mar 1;8(1):4058]. Sci Rep. 2017;7(1):12575. Published 2017 Oct 3.

11. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics*. 1988;2(1):90-95.

12. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet*. 1989;45(4):498-506.

13. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):135-144.

14. Aartsma-Rus A, Dunnen. Phenotype predictions for exon deletions duplications: a user guide for professional and clinicians using Becker and Duchenne muscular dystrophy as examples. *Human Mutation*. 2019;40:1630-1633.

15. Flanigan KM. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurol Clin*. 2014;32: 671–88.

16. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395-402.

17. Almeida PAD, Machado-Costa MC, Manzoli GN, et al. Genetic profile of Brazilian patients with dystrophinopathies. *Clin Genet*. 2017;92(2):199-203.

18. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1991;1(1):19-29.

19. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et. al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology*. 2010;9:77-93.
20. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(6):482-491.
21. Ross LF, Clarke AJ. A Historical and Current Review of Newborn Screening for Neuromuscular Disorders From Around the World: Lessons for the United States. *Pediatr Neurol*. 2017;77:12-22.
22. Vita GL, Vita G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy?. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1677-1683.
23. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other. *Muscle Nerve*. 2013;48:55–67.
24. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(1):45-54.
25. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2015; 51:759–64.
26. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, Chikermane AA, Tatman AJ. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg*. 2016;2:185–94.
27. Blat Y, Blat S. Drug discovery of therapies for duchenne muscular dystrophy. *J Biomol Screen*. 2015;20:1189–203.

28. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):722-727.
29. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):723-742.
30. Hendriksen RG, Hoogland G, Schipper S, Hendriksen JG, Vles JS, Aalbers MW. A possible role of dystrophin in neuronal excitability: a review of the current literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;51:255-262.
31. Felisari G, Martinelli Boneschi F, Bardoni A, et al. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology*. 2000;55(4):559-564.
32. Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, et al. Association between loss of dp140 and cognitive impairment in duchenne and becker dystrophies. *Balkan J Med Genet*. 2013;16(1):21-30.
33. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2015;30(11):1472-1482.
34. Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioral problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:77e84.
35. Steele M, Taylor E, Young C, McGrath P, Lyttle BD, Davidson B. Mental health of children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:638–9.
36. Hellebrekers DMJ, Doorenweerd N, Sweere DJJ, et al. Longitudinal follow-up of verbal span and processing speed in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:120-126.

37. Ueda Y, Suwazono S, Maedo S, Higuchi I. Profile of cognitive function in adults with duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2017;39(3):225-230.
38. Cotton, S., Voudouris, N. J., & Greenwood, K. M. Intelligence and duchenne muscular dystrophy: Full scale, verbal and performance intelligence quotients. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2001;43:497–501.
39. Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. 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.* 2005;47(4):257-265.
40. Nardes F, Araújo AP, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(1):6-16.
41. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002;359: 687–95.
42. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain.* 2002;125:4–13.
43. Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, et al. Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscul Disord* 2018;28:122–8.
44. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5):743-752.
45. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2007;150(5):474-478.

46. Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(1):12-20.
47. Cyrulnik SE, Hinton V. Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:486–96.
48. Riva D, Cazzaniga F, Esposito S, Bulgheroni S. Executive functions and cerebellar development in children. *Appl Neuropsychol Child*. 2013;2:97–103.
49. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*. 1997;120:1753–62.
50. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561–79.
51. Nixon PD, Passingham RE. The cerebellum and cognition: cerebellar lesions impair sequence learning but not conditional visuomotor learning in monkeys. *Neuropsychology* 2000;38:1054–72.
52. Riva D, Bulgheroni S. The role of cerebellum in higher cognitive and social functions in congenital and acquired diseases of developmental age. In: D'Arrigo S, Riva D, Valente EM, editors. *Pediatric neurological disorders with cerebellar involvement-Diagnosis and Management*. John Libbey, Eurotext; 2014;9–20.
53. Poysky J. Behavior in DMD/SG. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:986-94
54. Kazdin AE, Weisz JR. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press; 2003.
55. Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric

properties and clinical utility of a parent- report questionnaire. *J Pediatr Psychol.* 2009;34(1):69-78.

56. Carvalho, DM, Junqueira, GP, Gracioli, SMA, & Bordin, MBM. Avaliação do comportamento infantil: uma revisão da literatura. *Anais do III Fórum de Estudos Multidisciplinares, X Encontro de Pesquisadores e III Congresso de Iniciação Científica.* 2009;(3):164-1:74.

57. Colombo P, Nobile M, Tesei A, Civati F, Gandossini S, Mani E, et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioral and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(4):639–647.

58. Waite A, Brown SC, Blake DJ. The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. *Trends Neurosci.* 2012;35(8):487-496.

59. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1981;23(6):577-590.

60. Fitzpatrick C, Barry C, Garvey C. Psychiatric disorder among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28 (5):589-595.

61. Hinton VJ, De Vivo DC, Fee RJ, Goldstein E, Stern Y. Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy. *Learn Disabil Res Pract.* 2004;19(3):146-154.

62. Fee RJ, Hinton VJ. Resilience in children diagnosed with a chronic neuromuscular disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(9):644-650.

63. Lee AJ, Buckingham ET, Kauer AJ, Mathews KD. Descriptive phenotype of obsessive compulsive symptoms in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* 2018;33(9):572-579.

64. Thangarajh M, Spurney CF, Gordish-Dressman H, et al. Neurodevelopmental needs in young boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). *PLoS Curr.* 2018;10.

65. Silveiras EFM, Rocha MM, Emerich DR. Inventário de comportamento da infância e adolescência (CBCL), relatório para professores (TRH), inventário de autoavaliação para adolescentes (YRS). In C Gorenstein, Y P Wang, & I Hungerbühler (Orgs.), *Instrumentos de avaliação em saúde mental*. Porto Alegre: Artmed; 2016.

66. Achenbach, T.M., & Rescorla, L.A. (2004). *Mental Health practitioners' guide for the Achenbach System of Empirically Based assessment (ASEBA)*. 4th. ed. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.

67. Wechsler, D. (2013). *Escala Wechsler de inteligência para crianças*. 4a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.

68. Lima RF, Travaini PP, Ciasca SM. Amostra de desempenho de estudantes do ensino fundamental em testes de atenção e funções executivas. *Revista Psicopedagogia* 2009; 26(80):188-99.

69. Cunha JAC, Trentini CM, Argimon IL, Oliveira MS, Werlang BG, Prieb RG. *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Manual revisado e ampliado*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

70. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY: Routledge Academic; 1988.

71. McGraw KO, Wong SP. A common language effect size statistic. *Psychol.Bull.* 1992;111:361–365.

72. Espirito-Santo H, Daniel F. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do $p < 0,05$ na análise de diferenças de médias de dois grupos. *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*. 2014;1(1):3-16.
73. Hemphill, JF. Interpreting the magnitude of correlations coefficients. *American Psychologists*. 2003;58:78-80.
74. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol*. 2011;45(5):292-299.
75. Donders J, Taneja C. Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol*. 2009;15:295-304. Epub 2009 Jan 22.
76. Mento G, Tarantino V, Bisiacchi PS. The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(8):1359-1377.
77. Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(3):154-159.
78. Read J, Kinali M, Muntoni F, Garralda ME. Psychosocial adjustment in siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(4):340-348.
79. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):104-113.
80. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):445-455.

8.0 APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL EM MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) E BECKER (DMB)

Responsável pela pesquisa: ANAMARLI NUCCI

Número do CAAE: 79844817.3.0000.5404

Seu filho está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com a pesquisadora.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com a pesquisadora. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil cognitivo e comportamental de um grupo de pacientes brasileiros com diagnóstico definido de distrofia muscular de Duchenne e Becker. Essa pesquisa permitirá analisar se há apresentação de comprometimento intelectual e problemas comportamentais desse grupo de pacientes. Portanto, poderá ser identificada a possível relação entre idade e o tipo DMD ou DMB com aspectos cognitivos e comportamentais.

Procedimentos:

Eu entendo que meu filho está sendo convidado a participar de uma avaliação cognitiva e comportamental com a responsável pela pesquisa. Não serão utilizados instrumentos invasivos, nem haverá prejuízos à aprendizagem da criança; não há gastos financeiros ao mesmo. A aplicação dos instrumentos de avaliação ditos testes (WISC-IV, CBCL, TC-FG, TC-LF e WCST) será individual, ocorrendo em preferentemente um encontro e terá duas horas como tempo médio de duração. A aplicação será no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, no Hospital das Clínicas da Unicamp, no mesmo dia em que o paciente terá consulta marcada, buscando não causar prejuízos para a criança e para a família.

Desconfortos e riscos:

Seu filho não deve participar deste estudo se tiver alguma dificuldade moderada ou grave na audição e visão (que não podem ser corrigidos com aparelhos ou óculos). A duração deste estudo será de, aproximadamente, duas

horas e ocorrerá preferentemente em um encontro. Alguns desconfortos podem ser gerados durante a participação neste estudo, como por exemplo, fadiga ao longo do atendimento, devido à possível sobrecarga de atividades intelectuais ou relacionada ao tempo de duração da sessão em função das dificuldades da criança. Caso seu filho apresente qualquer dificuldade relacionada à compreensão e/ou execução das atividades propostas e/ou para seguir as instruções e orientações da pesquisadora durante os testes e/ou não houver mais interesse em participar do estudo, as atividades serão interrompidas imediatamente, sem causar prejuízo algum para a criança ou família, sendo que a criança não será exposta em relação a essas dificuldades. Portanto, o participante pode parar o estudo, encerrando sua participação a qualquer momento sem qualquer prejuízo do seu atendimento.

Benefícios:

A participação do meu filho neste projeto é voluntária e as informações da pesquisa serão disponibilizadas em uma sessão devolutiva para explicação dos resultados. Caso haja necessidade (alterações específicas nos testes) e de comum acordo entre o pesquisador e o responsável pela criança, essa será encaminhada à especialidade adequada, como por exemplo, psicopedagogia se necessário. Em caso de não necessidade, as informações farão parte do benefício coletivo sobre a doença, uma vez que a pesquisa pode beneficiar a descrição de aspectos cognitivos e comportamentais, favorecendo possíveis intervenções terapêuticas nos pacientes. Entendo também que receberei um relatório da pesquisadora contendo os resultados da avaliação de meu filho, com indicação de encaminhamento, caso venha a ser necessário.

Acompanhamento e assistência:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O responsável pela pesquisa, Anamarli Nucci, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações. Caso seja detectada alguma dificuldade em relação aos resultados dos testes que meu filho realizou, eu receberei um relatório da pesquisadora contendo essas informações, com as sugestões de encaminhamentos para os tratamentos que vierem a ser necessários. Assim, terei um relatório psicológico explicando a situação atual de meu filho em relação aos aspectos cognitivos e comportamentais que apresenta. Em caso de dano decorrente da pesquisa, está garantida a assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário. Você também tem direito a indenização em caso de danos.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que a identidade de seu filho será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, o nome não será citado.

Ressarcimento:

Os participantes dessa pesquisa não terão despesas referente às suas participações, uma vez que o estudo será feito durante as consultas de rotina. Todos os materiais que serão utilizados na pesquisa serão levados pela pesquisadora, sendo que a família não terá gastos. Sendo assim, não haverá necessidade de ressarcimento para o participante.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Anamarli Nucci, no endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil, pelos telefones: (19) 3521.7372 / (19) 3521.7933 e pelo e-mail: anucci@hc.unicamp.br

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, autorizo meu filho participar.

Nome do participante: _____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura da pesquisadora)

8.2 APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução 466/12)

Título da pesquisa: PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL EM MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) E BECKER (DMB)

Pesquisador responsável: ANAMARLI NUCCI

E-mail: anucci@hc.unicamp.br

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz.

CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil.

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO PARA PARTICIPAR DESSE TRABALHO. SEUS PAIS ACEITARAM QUE VOCÊ PARTICIPASSE. VOCÊ IRÁ RESPONDER ALGUMAS PERGUNTAS PARA QUE DEPOIS SEJA POSSÍVEL DESCREVER O PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E BECKER.

VOCÊ NÃO PRECISA PARTICIPAR SE NÃO QUISER. ESSE É UM DIREITO SEU E NÃO HAVERÁ NENHUM PROBLEMA. CASO VOCÊ SE SINTA CANSADO DURANTE O ATENDIMENTO, QUE DURA CERCA DE DUAS HORAS, E/OU TENHA DIFICULDADE PARA REALIZAR AS ATIVIDADES PROPOSTAS, SENTINDO-SE DESCONFORTÁVEL, ENCERRAMOS SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO, SEM CAUSAR QUALQUER PROBLEMA PARA VOCÊ.

VOCÊ PODE DIZER “SIM” PARA PARTICIPAR, MAS, A QUALQUER MOMENTO, PODE DIZER “NÃO” E DESISTIR E NINGUÉM FICARÁ BRAVO.

A PESQUISADORA SEMPRE IRÁ TIRAR AS MINHAS DÚVIDAS SOBRE AS ATIVIDADES E CONVERSAR COM OS SEUS PAIS.

CIRCULE A FIGURA ABAIXO QUE MOSTRA SE VOCÊ DESEJA FAZER AS ATIVIDADES.



SIM



NÃO

EU, _____, ACEITO FAZER AS ATIVIDADES QUE A PESQUISADORA ME EXPLICOU. RECEBI UMA CÓPIA DO TERMO DE ASSENTIMENTO, LI E CONCORDO EM PARTICIPAR.

ASSINATURA DA CRIANÇA:

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

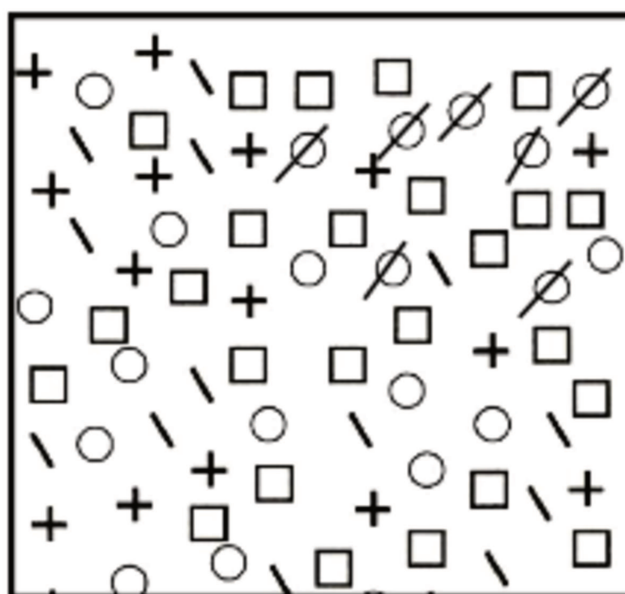
Data:

No caso de eventuais denúncias sobre as questões éticas poderei entrar em contato com a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP pelo telefone/fax (19)3521-8936.

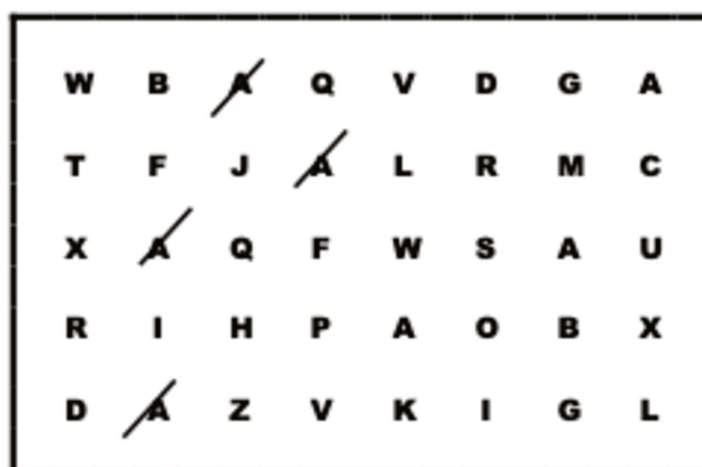
8.3 APÊNDICE C

TESTES DE CANCELAMENTO

Exemplo de parte do Teste de Cancelamento – Figuras Geométricas



Exemplo de parte do Teste de Cancelamento – Letras em Fileira



9.0 ANEXOS

9.1 ANEXO A

PARECER FINAL DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL COGNITIVO E COMPORTAMENTAL EM MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) E BECKER (DMB).

Pesquisador: Anamarli Nucci

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79844817.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.466.631

Apresentação do Projeto:

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) são doenças degenerativas de herança recessiva ligada ao X (Yiu & Kornberg, 2008), resultante de mutações no gene da distrofina (locus Xp21), que afeta um em cada 3.600 a 6.000 meninos nascidos vivos (Bushby et al., 2010) e se manifesta precocemente na infância. Em torno dos cinco anos de idade, a maioria dos meninos afetados começa a mostrar sinais de fraqueza, especialmente nos membros inferiores, marcada por quedas frequentes. Por volta da terceira década de vida, geralmente devido a eventos cardio respiratórios associados à fraqueza muscular, vão à óbito (Hinton et al. 2001; Roses et al., 1975). Na DMD as mutações ocorridas levam a incapacidade de codificar a proteína distrofina, enquanto mutações que levam à expressão parcial da distrofina são menos graves, resultando na distrofia muscular de Becker (Bushby et al., 2010). Na DMD há déficits que estão relacionados às disfunções cognitivas que englobam desde um comprometimento cognitivo leve até distúrbios de migração neuronal, adicionalmente aos prejuízos musculares. Déficits em distrofina estão associados a um conjunto complexo de adaptações psicológicas e anatômicas que contribuem para o rebaixamento cognitivo observado em pacientes com DMD e outras doenças relacionadas (Waite et al., 2012). Portanto, a relação entre DMD e o desenvolvimento do sistema nervoso central fornece explicações para os déficits cognitivos observados (Hinton et al., 2001). Especificamente, o gene que sofre mutação na DMD normalmente produz proteínas que estão localizadas tanto no músculo como no sistema nervoso central (e em outros tecidos). Na DMD, entretanto, essas proteínas não são

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.466.631

produzidas (Hoffman & Wang, 1993). Esses achados sugerem que a falta da distrofina afeta o funcionamento cerebral, levando a comprometimentos cognitivos e distúrbios neurocomportamentais (Cotton et al., 2001). A ocorrência de psicopatologias nos pacientes com DMD tem sido documentada em diversos estudos (Colombo et al., 2017). Recente estudo multicêntrico focado nas características do neurodesenvolvimento, emocionais e comportamentais indicou a alta prevalência de transtorno do espectro autista (TEA; 21%), hiperatividade (24%), desatenção (44%) comportamentos internalizantes (24%) e externalizantes (15%) (Ricotti et al., 2016). Vários estudos têm avaliado o funcionamento cognitivo de meninos com DMD (Ueda et al., 2017). Normalmente o coeficiente de inteligência (QI) situa-se um nível abaixo do desvio padrão da população geral (Bushby et al., 1995; Michalak & Opas, 1997; Ogasawara, 1989; Rapaport et al., 1991) e o desempenho em habilidades verbais é inferior quando comparado ao de execução. Os achados sobre a discrepância entre esses resultados (QIV e QIE) já foram replicados numerosas vezes (Hinton et al., 2001). De acordo com Nardes et al. (2012) a deficiência intelectual afeta cerca de 30% dos meninos com DMD. A média do coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes com DMD é de 85, estando abaixo do QI considerado normal na população geral, que oscila entre 90 e 120. Geralmente, o QI verbal é mais afetado que o QI executivo. Aparentemente a gravidade da deficiência intelectual não se correlaciona com a intensidade da fraqueza muscular. Hinton et al (2001) compararam o desempenho de 41 meninos com DMD, entre 6 e 16 anos de idade e seus semelhantes não afetados através de testes neuropsicológicos. O grupo com DMD teve desempenho significativamente inferior em atenção, memória, habilidades acadêmicas e pensamento abstrato. No entanto, em testes que avaliaram habilidades verbais e visuoespaciais específicas, apresentaram desempenho semelhante ao do grupo controle. Cyrulnik et al (2007), avaliaram 130 pacientes com DMD, com média de 9 anos de idade, e os resultados apontaram menor rendimento cognitivo nos testes de raciocínio para as crianças que tiveram atraso no desenvolvimento motor e o desempenho inferior nos testes de vocabulário foi relacionado ao histórico de atraso de linguagem. Segundo estudo de meta-análise de Cotton et al. (2005), em que 1.224 crianças com DMD foram avaliadas através de instrumentos padronizados de inteligência, foi constatado que o funcionamento intelectual global não é prejudicado com o avançar da idade, mas as habilidades verbais e de linguagem são mais deficitárias em crianças menores. No entanto, para delinear a relação entre idade e cognição na população com DMD seria necessário adotar uma avaliação neuropsicológica mais específica e ampla. Trata-se de uma pesquisa de campo não experimental, transversal e observacional de descrição do perfil cognitivo e comportamental de uma coorte de pacientes brasileiros, de 6 a 16 anos, com diagnóstico definido de DMD/DMB.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.466.631

Apesquisa será realizada no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, no Hospital das Clínicas da Unicamp. A aplicação dos testes será realizada em uma sala reservada do ambulatório, na qual que os participantes terão condições adequadas para realização das atividades, tais como privacidade e ambiente silencioso. Os participantes deste estudo serão 30 crianças do sexo masculino, de 6 a 16 anos, que são acompanhados periodicamente no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Unicamp. Critérios de inclusão: Diagnóstico definido de DMD/DMB; Estar na faixa etária de 6 a 16 anos de idade; Crianças autorizadas pelos pais ou responsáveis a participarem da pesquisa através da assinatura do TCLE; Crianças com acuidade auditiva e visual adequadas, que será questionado aos pais no primeiro encontro e que assim foram definidas após consultas médicas. Critérios de exclusão: Crianças que não compreenderem e/ou tiverem dificuldades para responder aos testes que avaliam cognição, atenção e flexibilidade cognitiva. Os materiais que serão utilizados no estudo serão:- Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, 4ª edição – WISC-IV (Rueda et al., 2013): é um instrumento clínico de aplicação individual, destinado a crianças e adolescentes de 6 anos e 0 meses a 16 anos e 11 meses, adaptado e padronizado para a população brasileira e que avalia a capacidade cognitiva e intelectual.- Inventário de comportamentos para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos – versão brasileira do “child behavior checklist for ages 6-18” (CBCL/6-18) (Bordin & Duarte, 2001): é um instrumento que faz parte de um conjunto de avaliações formuladas por Achenbach (2001), destinadas à obtenção de taxas padronizadas de problemas comportamentais de crianças e adolescentes a partir do relato dos pais. É composta por 133 itens, sendo 20 destinados à avaliação de competência social e 113, à avaliação de problemas de comportamento.- Teste de cancelamento com lápis e papel – TC (Guerreiro, 1993; Weintraub & Mesulan, 1985; Lima et al, 2009; Lima et al, 2011): constitui em teste de performance contínua que requer rápidas eletividade visual e resposta motora receptiva e tem como avaliar a atenção sustentada visoespacial. Foram utilizadas duas versões: a) Figuras Geométricas (TC-FG) e Letras em Fileira (TC-LF).- Wisconsin Card Sort Test – WCST (Teste Wisconsin de Classificação de Cartas) (Cunha, 2005; Lima, 2011): padronizado para a população brasileira por Cunha et al (2005), constitui um instrumento para avaliar as funções executivas e requer planejamento estratégico, exploração organizada, utilizando feedback ambiental para mudar contextos cognitivos, direcionando o comportamento para alcançar um objetivo e modulando a responsividade impulsiva. Em relação à análise estatística será utilizado estatística descritiva em relação aos itens normais ou anormais das várias escalas. Primeiramente o projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp. Após a aprovação, os pais das crianças selecionadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.466.631

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa de campo não experimental, transversal e observacional de descrição do perfil cognitivo e comportamental de uma coorte (N=30) participantes brasileiros, de 6 a 16 anos, com diagnóstico definido de DMD/DMB. A pesquisa será realizada no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, no Hospital das Clínicas da Unicamp. Serão aplicadas escalas de inteligência, comportamento e cognição em uma sala reservada do ambulatório. Os participantes serão recrutados no dia da consulta de rotina. O projeto encontra-se bem descrito apresenta critérios de inclusão, exclusão cronograma e orçamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto confere com o título do projeto de pesquisa e apresenta a assinatura do pesquisador responsável e do responsável pela instituição conforme a resolução 466/12 do CNS/MS. Os documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1026953.pdf" e "ProjetoDePesquisa.pdf" estão adequadamente preenchidos permitindo a análise ética do estudo. Os pesquisadores apresentaram um TCLE que atende aos requisitos da resolução 466/12 e ao modelo de TCLE sugerido pelo CEP UNICAMP. Ainda, atendendo ao pedido do CEP UNICAMP os pesquisadores incluíram um termo de assentimento, de fácil compreensão, para ser aplicado nas crianças com mais de 7 anos. Também atendendo ao Parecer_consultado_CEP_2421789.pdf foram reescritos os itens riscos e benefícios e a linguagem geral do TCLE foi revista, incluindo um parágrafo sobre a garantia de indenização em caso de possíveis danos ligados à pesquisa.

Recomendações:

O CEP UNICAMP recomenda incluir no TCLE um espaço para a rubrica dos pesquisadores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.466.631

Outros	CartaRespostaFinal.pdf	11/01/2018 13:50:43	Anamarli Nucci	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEFinal.pdf	11/01/2018 13:49:41	Anamarli Nucci	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFinal.pdf	11/01/2018 13:49:28	Anamarli Nucci	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PPFinal.pdf	11/01/2018 13:49:08	Anamarli Nucci	Acelto
Outros	ComprovacaoVinculo.pdf	08/11/2017 21:28:30	Anamarli Nucci	Acelto
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	08/11/2017 21:26:05	Anamarli Nucci	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 15 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

9.2 ANEXO B

INVENTÁRIO DE COMPORTAMENTOS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA (CBCL)

Exemplo de questões do CBCL

A lista abaixo contém itens que descrevem comportamentos de crianças e adolescentes. Considere seu filho ATUALMENTE e NOS ÚLTIMOS 6 MESES e classifique os itens da lista abaixo conforme três possibilidades:

Marque 0 se item FALSO ou comportamento ausente

Marque 1 se item MAIS OU MENOS VERDADEIRO ou comportamento às vezes presente

Marque 2 se item BASTANTE VERDADEIRO ou comportamento frequentemente presente.

Para cada item, faça um círculo ao redor do número 0, 1 ou 2.

Favor responder todos os itens, mesmo aqueles que parecem não ter nenhuma relação com o comportamento do seu filho.

0	1	2	7. É convencido, conta vantagem
0	1	2	8. Não se concentra, não consegue prestar atenção por muito tempo
0	1	2	9. Não consegue tirar certos pensamentos da cabeça (obsessões). Descreva:.....
0	1	2	10. É agitado, não para quieto
0	1	2	11. Fica grudado nos adultos, é muito dependente
0	1	2	12. Queixa-se de solidão
0	1	2	13. Parece estar confuso, atordoado
0	1	2	14. Chora muito
0	1	2	15. É cruel com os animais
0	1	2	16. É cruel, maltrata as pessoas
0	1	2	17. Fica "no mundo da lua", perdido nos próprios pensamentos (devaneios)