



## Disfunções na motricidade orofacial em pacientes com Distrofia Muscular de Cinturas R2 por deficiência de disferlina

Keila Maruze de França Albuquerque<sup>a</sup>, Isabella Araújo Mota<sup>a\*</sup>, Larissa Nadjara Alves Almeida<sup>b</sup>, Maria Lucrécia Gouveia<sup>a</sup>, Priscilla Alves Nóbrega Gambarra Souto<sup>a</sup>, Alzira Alves de Siqueira Carvalho<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Setor de Neuroreabilitação, Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>c</sup>Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

### Histórico do Artigo:

Recebido em:

28/09/2020

Aceito em:

03/11/2020

### Palavras-chave:

Distrofias musculares;  
miopatias distais;  
fonoaudiologia;  
músculos faciais

### Keywords:

Muscular dystrophies;  
distal myopathies;  
speech therapy;  
facial muscles

### RESUMO

As distrofias musculares das cinturas constituem um grupo de doenças genéticas musculares progressivas, nas quais a musculatura das cinturas pélvica e ou escapular estão predominantemente envolvidas. Os músculos da face não são comumente afetados nesta patologia, por este motivo não são frequentemente investigados em estudos. Objetivou-se identificar a existência de possíveis alterações na motricidade orofacial (MO) de pessoas com a distrofia muscular de cinturas R2 relacionada à disferlina (LGMDR2). Essa pesquisa é do tipo caso-controle, duplo cego, descritiva e transversal. Foi realizada avaliação estrutural dos órgãos fonoarticulatórios. Os dados foram registrados em um protocolo criado pelas fonoaudiólogas examinadoras, baseado na pesquisa dos sintomas mais presentes na literatura em pessoas com doenças neuromusculares, categorizados e alocados em planilha digital. Posteriormente, as variáveis foram analisadas através do teste Qui-quadrado. Utilizou-se o software estatístico R com nível de significância igual a 5%. Foram avaliados 21 homocigotos e 61 controles para a variante patogênica c.5979 dupA (p. Glu1994Argfs). A alteração da MO foi encontrada em 85,7% dos homocigotos e 27% dos controles (p-valor 0,001%), sendo as alterações da mobilidade de lábios e de assimetria facial estatisticamente significantes. Estas alterações na MO associada a LGMDR2 não foram descritas em estudos multicêntricos, sendo necessário realizar estudos com descrição de protocolo de avaliação e inclusão do fonoaudiólogo na equipe de investigação a fim de detectar se os achados são característicos da variante investigada. Em conclusão, alterações de MO, especificamente a mobilidade de lábios e a simetria facial podem estar associadas à LGMDR2.

### Orofacial motricity dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy R2 dysferlin-related

### ABSTRACT

The limb-girdle muscular dystrophy constitutes a group of progressive muscular genetic diseases, in which the musculature of the pelvic and or scapular waists are predominantly involved. The facial muscles are not commonly affected in this pathology, and this is why they are not frequently investigated in studies. The objective was to identify the existence of possible changes in orofacial motricity (OM) of people with limb-girdle muscular dystrophy R2 dysferlin-related (LGMDR2). This is a case-control, double-blind, descriptive and cross-sectional research. Structural evaluation of phonoarticulatory organs was performed. The data were recorded in a protocol created by the examining speech therapists, based on the search for the symptoms most present throughout literature in people with neuromuscular diseases, categorized and allocated in a digital spreadsheet. Subsequently, the variables were analyzed using the Chi-square test. The statistical software R was used with a significance level of 5%. 21 homozygotes and 61 controls were evaluated for the pathogenic variant c.5979 dupA (p. Glu1994Argfs). The change in OM was found in 85.7% of homozygotes and 27% of controls (p-value 0.001%), with changes in lip mobility and facial asymmetry being statistically significant. These changes in OM associated with LGMD R2 were not described in multicenter studies, and it is necessary to carry out studies by describing the evaluation protocol and including speech therapist in the research team in order to detect whether the findings are characteristic of the investigated variant. In conclusion, changes in OM, specifically lip mobility and facial symmetry may be associated with LGMDR2.

\* Autor correspondente: isabella\_mota@yahoo.com.br (Mota I.A.)

## 1. Introdução

As distrofias musculares das cinturas (LGMD do inglês *limb-girdle muscular dystrophy*), constituem um grupo de doenças autossômicas raras com comprometimento muscular progressivo, nas quais a musculatura das cinturas pélvica e ou escapular estão predominantemente afetadas (1). Dentre as distrofias de cinturas, a LGMDR2 relacionada à deficiência de disferlina é um subtipo autossômico recessivo decorrente de diversas variantes patogênicas no gene DYSF com alta variabilidade fenotípica consequente à deficiência na produção da disferlina, expressa predominantemente no sarcolema do músculo esquelético (2).

Sintomas iniciais em jovens adultos demonstram estar associados à alta taxa da creatina quinase sérica e a fraqueza muscular proximal de predomínio em membros inferiores (3). Um estudo multicêntrico, com mais de 193 participantes com disferlinopatia, constatou que o sintoma mais frequente nesses pacientes foi fraqueza nos membros inferiores, presente em 72% da amostra, sendo que metade desses (36%) apresentavam contraturas em joelhos, cotovelos e tornozelos (4). A fraqueza proximal nos membros superiores relacionou-se à gravidade da doença. Fraqueza facial, fasciculação de língua e disartria foram observados durante exame físico em pequena escala, 3%, 3% e 0,5% respectivamente (4).

A maior parte da literatura apreciada não descreve anormalidade nas funções do sistema estomatognático nos indivíduos com disferlinopatias, bem como não mostra um protocolo de avaliação específico (5-7). No estudo de Harris et al. (4), verifica-se que a musculatura orofacial não foi avaliada por fonoaudiólogos e não foram descritas as técnicas utilizadas ao exame físico para tal fim. Alterações na Motricidade orofacial (MO) compromete diretamente as funções estomatognáticas (8), tais como, respiração, sucção, deglutição, mastigação, fonação e articulação.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é identificar a existência de possíveis alterações na MO (mobilidade e força dos lábios, língua e bochecha) e face em pacientes com Distrofia Muscular de Cinturas R2 relacionada à deficiência de disferlina e consequentemente fornecer subsídios na elaboração de alternativas terapêuticas de intervenção junto a esses pacientes, sendo esta a relevância da pesquisa.

## 2. Materiais e Método

Essa pesquisa é do tipo caso-controle, duplo cego, descritiva e transversal. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa com número 2.454.649. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os voluntários que aceitaram participar da pesquisa.

A seleção da amostra se deu por meio de treinamento dos agentes comunitários de saúde, que realizou uma busca ativa de pessoas com sinais clínicos de distrofias de cinturas e seus familiares de primeiro grau, que poderiam ter formas leves ou serem assintomáticos.

A coleta dos dados foi realizada em um hospital da cidade de origem dos participantes, e os testes genéticos enviados para um laboratório da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André/SP. Duas fonoaudiólogas avaliaram a motricidade orofacial de 82 pessoas naturais de uma comunidade endogâmica do sertão da Paraíba, selecionados a partir de amostragem não probabilística por conveniência.

Outras enfermidades neuromusculares foram encontradas nessa população, porém apenas as alterações dos participantes diagnosticados com a variante patogênica

c.5979dupA (p. Glu1994Argfs) no gene DYSF foram descritas. Essa variante foi escolhida pela detecção da mesma em um paciente índice, que afirmou ser comum ter queixas de fraqueza de cinturas em sua cidade. Dessa forma, o avaliador não sabia quem tinha ou não a LGMD2R, pois não acessou o prontuário dos pacientes e se limitou a avaliação da motricidade orofacial.

O estudo configurou-se como caso-controle. O grupo controle ou grupo A foi formado por indivíduos sem a LGMD2R, ou seja, os heterozigotos, 21 indivíduos, e os homozigotos selvagens, 40 indivíduos. Foram considerados homozigotos selvagens os voluntários que não tinham a variante patogênica c.5979dupA (p. Glu1994Argfs) no gene DYSF. O grupo caso ou grupo B foi composto por 21 homozigotos para a variante em estudo, visto que a enfermidade é autossômica recessiva. Os grupos foram avaliados em duplo-cego.

Uma limitação no cegamento deste tipo de estudo está relacionada ao evidente acometimento das cinturas em alguns dos homozigotos, enquanto no grupo controle havia a maioria de voluntários assintomáticos, apesar de também haver voluntários com outras enfermidades neuromusculares. O cegamento foi realizado para reduzir o viés de interpretação dos achados no exame físico, que algumas vezes pode ser examinador-dependente.

Na avaliação de MO foram verificadas a possível existência de assimetria facial, alterações na mobilidade dos lábios, língua e bochechas. As alterações na hemiface foram verificadas por meio da observação da face em repouso, bem como do sorriso e algumas expressões faciais, como “cara de cheiro ruim”, elevação das sobrancelhas e “cara de bravo”. Alterações de mobilidade de lábios foram observadas por meio da solicitação de movimentos simples (soltar beijo, fazer sorriso, bico e lateralizar os lábios), de língua (protrusão, posteriorização, lateralização, elevação e estalo) e de bochechas, solicitando inflar as bochechas.

Para verificar alterações na força da língua, lábios e bochechas, foi utilizada uma espátula de madeira e solicitado ao voluntário a realização de um movimento oposto ao da avaliadora (contrarresistência). O critério de avaliação é subjetivo, entretanto as examinadoras treinaram entre si o que considerariam como satisfatório e reduzido. A mobilidade e a força foram classificadas como satisfatória ou reduzida. Esses dados foram anotados em um protocolo (em anexo) criado pelas fonoaudiólogas examinadoras, baseado na pesquisa dos sintomas mais presentes na literatura em pacientes com doenças neuromusculares.

Os dados coletados foram colocados em uma planilha Excel para análise estatística, categorizados e alocados em planilha digital. As variáveis foram analisadas de forma descritiva – frequência e porcentagem e inferencial – teste Qui-quadrado. Utilizou-se o software estatístico R, versão 2.11.0 com nível de significância igual a 5%.

### 3. Resultados

Foram avaliados 82 voluntários, sendo 61 do grupo A ou controle e 21 do grupo B ou homozigoto. Verificou-se que 27 participantes, 27% do grupo A apresentaram alterações de MO, enquanto 18 participantes, 85,7% do grupo B as apresentaram. Este fato demonstra que as alterações de MO estão associadas com a presença com LGMD2R ( $p=0,001$ ), como explicitado no Quadro 1.

**Quadro 1** – Alterações na Motricidade Orofacial em controles (Grupo A) e em homozigotos (Grupo B)

			GRUPO		Total
			Grupo A	Grupo B	
Alteração na motricidade geral	não	Contagem	34	3	37
		% em GRUPO	55,7%	14,3%	45,1%
	sim	Contagem	27	18	45
		% em GRUPO	44,3%	85,7%	54,9%
Total		Contagem	61	21	82
		% em GRUPO	100,0%	100,0%	100,0%

Teste Qui-quarado de Pearson; significância p-valor<0,05\*

O Quadro 2 apresenta a alteração na mobilidade de lábios, que foi avaliada por meio da solicitação de movimentos simples aos pacientes. Observaram-se déficits na mobilidade em 19% dos indivíduos com distrofia de cinturas, enquanto apenas 4,9% dos controles apresentaram a mesma alteração, demonstrando significância estatística ( $p < 0,05$ ).

**Quadro 2** – Alterações na mobilidade de lábios em controle (Grupo A) e em homozigotos (Grupo B)

	GRUPO				TOTAL		p-valor
	Grupo A		Grupo B				
	n	%	n	%	n	%	
NÃO	58	95,1	17	81	75	45,1	0,046*
SIM	3	4,9	4	19	7	54,9	
TOTAL	61	100	21	100	82	100	

Teste Qui-quarado de Pearson; significância p-valor<0,05\*

Acerca das alterações na hemiface, verificadas por meio da observação da face em repouso, bem como do sorriso e algumas expressões faciais, como “cara de cheiro ruim”, elevação da sobrancelha e “cara de bravo”, verificou-se que 28,6% dos indivíduos do Grupo B apresentam alteração na hemiface, com assimetria entre os dois lados da face, enquanto apenas 8,2% dos controles as possuem ( $p < 0,05$ ), como demonstradas no Quadro 3.

**Quadro 3** – Alterações na hemiface em controle (Grupo A) e em homozigotos (Grupo B)

	GRUPO				TOTAL		p-valor
	Grupo A		Grupo B				
	n	%	N	%	N	%	
NÃO	56	91,8	15	71,4	71	86,6	0,028*
SIM	5	8,2	6	28,6	11	13,4	
TOTAL	61	100	21	100	82	100	

Teste Qui-quarado de Pearson; significância p-valor<0,05\*

Outras alterações foram encontradas na motricidade orofacial dos homozigotos, tais como fraqueza no orbicular dos lábios (14,3%), língua (14,3%) e de bucinador (23,8%). O tremor de língua foi o sintoma mais apresentado, presente em 42,9% dos indivíduos com distrofia de cinturas. Estes dados não mostraram significância estatística.

#### 4. Discussão

Esse estudo demonstrou alteração na motricidade orofacial de pessoas com homozigose para a variante patogênica c.5979dupA (p. Glu1994Argfs) em comunidade endogâmica no sertão Paraibano. Apesar de 85,7% dos homozigotos apresentarem alteração na MO, estudos realizados em países como Índia, Suíça e Itália não descrevem anormalidades nos órgãos fonoarticulatórios em pessoas com diagnóstico de LGMDR2 (5-7,9).

Um estudo multicêntrico, realizado em países como: Estados Unidos, Alemanha, Itália, França, Japão, portanto envolvendo três continentes, verificou discretas alterações na MO<sup>4</sup>, ao contrário deste estudo, que revelou significância estatística ao comparar os casos com o grupo controle. Não foram descritos detalhes sobre a forma de avaliação, bem como os parâmetros utilizados no estudo de Harris et al (4). Além disso, diferente do presente estudo que avaliou apenas uma variante patogênica, o estudo de Harris analisou onze diferentes variantes. Possíveis justificativas para essa diferença seria o estabelecimento de um protocolo de avaliação, a inclusão do fonoaudiólogo na equipe de investigação ou uma característica específica da variante investigada.

Os artigos descritos por Khadilkar et al. (5), Magri et al. (6), Petersen et al. (7) e Wicklund (9) não descrevem a investigação de sinais ou sintomas clínicos (alterações na força, simetria, mobilidade, etc.) relacionados às alterações estruturais e funcionais nos órgãos fonoarticulatórios (lábios, língua, bochechas) em suas pesquisas. Essa investigação é relevante pela possibilidade de alterações não percebidas pelos pacientes por uma possível adaptação funcional crônica pela evolução lenta da enfermidade, mas com possibilidade de comprometer a funcionalidade da fala, mastigação e deglutição, dentre outras funções estomatognáticas.

A assimetria facial teve significância estatística em homozigotos, correlação não descrita em outras pesquisas envolvendo LGMDR2. Esses achados devem ser avaliados em outros estudos para avaliar se há replicação dos achados. A assimetria facial tem etiologia variada, podendo estar associada a doenças ou à ausência de elementos dentários que leva a alteração na mastigação (10).

Como não existem outros estudos dos aspectos orofaciais em pacientes com distrofias de cinturas (5-7,9), estes achados são relevantes, uma vez que alterações orofaciais foram detectadas.

A disfagia secundária a enfermidade neuromuscular, dentre outras causas, gera controle inadequado da fase oral, faríngea ou esofágica da deglutição (11,12). Dessa forma a investigação dos aspectos orofaciais deve ser incentivada nos estudos relacionados às LGMDs, a fim de melhorar qualidade de vida e prognóstico dos afetados. Outro fator que merece melhor investigação é se esses achados são específicos da população endogâmica avaliada e ou da variante patogênica estudada, c.5979dupA (p. Glu1994Argfs), visto que os achados não tiveram relevância estatística em estudos multicêntricos.

No nordeste brasileiro há deficiência de serviços de Neuroreabilitação para pacientes com deficiências com conseqüente falha no acesso dessas pessoas ao atendimento especializado com fonoaudiólogos (12). Acreditamos que este estudo seja relevante ao demonstrar a necessidade desses profissionais em populações com altos índices de endogamia, como a estudada, além de fornecer subsídios por meio da compressão das

anormalidades encontradas, na elaboração de protocolos específicos de investigação e alternativas terapêuticas de intervenção junto aos pacientes com LGMDR2.

A compreensão de sinais e sintomas relacionados aos órgãos fonoarticulatórios são essenciais à reabilitação fonoaudiológica e consequente melhora direta ou indireta na respiração, sucção, deglutição, mastigação, fonação e articulação com possível aumento da qualidade e tempo de vida.

Dentre as limitações deste estudo temos a dificuldade de cegamento da amostra, a inexistência de um protocolo específico para este tipo de avaliação e a inexistência de estudos específicos para as diferentes variantes patogênicas do gene *DYSF* a fim de fazer uma análise comparativa dos achados.

## 5. Conclusão

Esta pesquisa verificou que alterações de MO, mais especificamente na mobilidade de lábios e simetria facial que podem estar associadas à distrofia muscular de cinturas R2 relacionada à deficiência de disferlina, sendo de extrema importância a avaliação e acompanhamento fonoaudiológico após o diagnóstico desta doença.

Estas alterações não são comumente descritas em estudos multicêntricos, devendo ser avaliados em outras comunidades endogâmicas a fim de detectar a real prevalência dessas anormalidades nesta LGMD.

## 6. Referências

1. Ramírez-Botero AF, Posso-Gómez LJ, Castillo A, Collado C, Fernández-Pedrosa V, Rodríguez-Cruz O et al. Enfoque diagnóstico molecular utilizando secuenciación exômica en las distrofias musculares cintura-cadera. *Rev.fac.med* 2016; 64(1): 159-164.
2. Bansal D, Miyake K, Vogel SS, Groh S, Chen CC, Williamson R et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003; 423(6936): 168-172.
3. Park HJ, Hong JM, Suh GI, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN et al. Heterogeneous characteristics of Korean patients with dysferlinopathy. *J Korean Med Sci* 2012; 27(4): 423-429.
4. Harris E, Bladen CL, Mayhew A, James M, Bettinson K, U Moore U et al. The Clinical Outcome Study for dysferlinopathy: An international multicenter study. *Neurol Genet* 2016; 2(4): e89.
5. Khadilkar SV, Faldu HD, Patil SB, Singh R. Limb-girdle Muscular Dystrophies in India: A Review. *Ann Indian Acad Neurol* 2017; 20(2): 87-95.
6. Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve* 2017; 55(1): 55-68.
7. Petersen JA, Kuntzer T, Fischer D, Hagen M von der, Huebner A, Kana V et al. Dysferlinopathy in Switzerland: clinical phenotypes and potential founder effects. *BMC Neurology* 2015; 15(15): 2-8.
8. Ribeiro ABFS, Alves ES, Nunes NM, Cruz LBC. O conhecimento e a abrangência da motricidade orofacial. *Revista Científica Multidisciplinar UNIFLU* 2019; 4(2): 300-310.
9. Wicklund MP. Rare disease clinical trials: Power in numbers. *Neurol Genet* 2016; 2(4): e92.
10. Magalhães BO. Tratamento da assimetria dentofacial em adultos: uma revisão da literatura. Trabalho de conclusão de curso (Especialização). Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais. 2016.
11. Menezes EC, Santos FAH, Alves FL. Disfagia na paralisia cerebral: uma revisão sistemática. *Rev. CEFAC* 2017; 19(4): 565-574.
12. Santos S, Pequeno AAS, Galvão CRC, Pessoa ALS, Almeida ES, Pereira JC et al. As causas da deficiência física em municípios do nordeste brasileiro e estimativa de custos de serviços especializados. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2014; 19(2): 559-568.