

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
REABILITAÇÃO**

**Vanessa Brzoskowski dos Santos**

**Correlação entre Dados Clínicos e o  
Perfil de Pacientes com Distrofia  
Muscular Facioescapuloumeral**

**UFCS  
PA**  
**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2020

**Vanessa Brzoskowski dos Santos**

# **Correlação entre dados clínicos e o perfil de pacientes com Distrofia Muscular Facioescapuloumeral**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira Junior  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maira Rozenfeld Olchik

Porto Alegre  
2020

# **Correlação entre dados clínicos e o perfil de pacientes com Distrofia Muscular Facioescapuloumeral**

## **BANCA AVALIADORA**

---

Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina de Almeida Freitas Cardoso  
Departamento de Fonoaudiologia  
Universidade Federal de Ciências da saúde de Porto Alegre

---

Dr<sup>a</sup>. Marina Martins Pereira Padovani  
Departamento de Fonoaudiologia  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Porto Alegre

2020

**Dedico a todos os pacientes  
que se dispuseram a participar da  
pesquisa.**

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço aos meus pais, José Carlos e Vera Lucia e ao meu irmão Guilherme pelo apoio, carinho e educação durante toda a minha caminhada.

Ao meu esposo Daniel pelo amor, compreensão e apoio incondicional durante esses anos.

À UFCSPA por me acolher mais uma vez e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pela oportunidade.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira Junior, pelo incentivo à ciência, pela confiança e pela oportunidade.

À minha coorientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maira Rozenfeld Olchik pela oportunidade, confiança e amizade. Muito obrigada por ter aberto novas portas e possibilidades na minha carreira profissional.

Ao grupo de pesquisa FONAD pelo apoio e auxílio durante a pesquisa e por todo o ensinamento que recebi de vocês, em especial as colegas: Annelise Ayres, Laís A. Jacinto-Scudeiro, Rafaela S. Rech e Juliana Costa dos Santos.

Ao grupo de pesquisa NERV pelo acolhimento e ensinamento obtidos no decorrer desta caminhada.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por possibilitar a realização deste estudo e pelos recursos disponibilizados durante esta pesquisa.

Aos pacientes e voluntários por dedicarem seu tempo a participar deste estudo e possibilitarem que tudo isso acontecesse.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

**Aqueles que passam por nós, não  
vão sós, não nos deixam sós.  
Deixam um pouco de si, levam um  
pouco de nós.**

**Antoine Saint-Exupéry**

## RESUMO

**Introdução:** A distrofia muscular Facioescapuloumeral (FSH) é uma doença neuromuscular caracterizada por atrofia progressiva e fraqueza muscular. Um número limitado de estudos avaliou sistematicamente a fala, a deglutição e as funções cognitivas nestes pacientes. **Objetivos:** Realizar uma descrição do padrão de fala e deglutição na distrofia FSH, correlacionar com dados clínicos da doença e explorar a relação da cognição com a fala e a deglutição. **Métodos:** Estudo transversal, caso-controle, realizado em um hospital de Porto Alegre no período de abril a novembro de 2019. Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de FSH obtido através de avaliação clínica e/ou confirmação molecular, apresentando idade igual ou acima de 18 anos. Foram excluídos os pacientes que apresentassem outras condições neurológicas ou sistêmicas que pudessem interferir nos resultados dos testes. Indivíduos saudáveis não relacionados, pareados por sexo e idade, foram recrutados na comunidade como grupo controle. Dados sociodemográficos foram coletados por meio do prontuário eletrônico. A avaliação da fala compreendeu a gravação de tarefas verbais, análise acústica e perceptiva-auditiva. Foram realizadas avaliações da deglutição por meio do teste *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet* (NDPCS) e *Eat Assessment Tool* (EAT-10). O perfil cognitivo foi avaliado através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), fluência verbal com restrição fonológica (FAS), fluência verbal categórica (animais) (FAS-cat), *Trail Making Test* (TMT) e *Rey's Verbal Auditory Learning Test* (RAVLT). Para avaliar a gravidade da doença e a qualidade de vida foram aplicadas as ferramentas *Gardner-Medwin-Walton* (GMWS) e *Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey* (SF-36), respectivamente. **Resultados:** Um total de 13 pacientes (7 famílias) com FSH participaram do estudo. A avaliação da fala foi composta por 10 indivíduos controles saudável e a avaliação da cognição por 26 controles saudáveis. Na fala observou-se diferença significativa entre os grupos nas bases motoras fonação e respiração. Em relação à deglutição, 2(15%) indivíduos apresentaram disfagia de grau leve e 7(53,8%) redução de força nos músculos da face. A presença de disfagia esteve relacionada com a piora da gravidade da doença. Foi observada diferença significativa nos testes de rastreo, atenção e memória de longo prazo quando comparado ao grupo controle. Verificou-se também uma correlação positiva com a base motora respiração e os testes de rastreo. **Conclusão:** Pacientes com FSH apresentaram alterações leves de fala, deglutição e cognição não tendo correlação com o tempo de doença, idade de diagnóstico e impacto na qualidade de vida. Prejuízos na cognição parecem não resultar em alterações de fala e deglutição, estando estas relacionadas com a fraqueza muscular da face.

**Palavras-chave:** Distrofia Muscular Facioescapuloumeral; Fala; Disartria; Disfagia; Cognição; Neuromuscular

## ABSTRACT

**Introduction:** Facioscapulohumeral dystrophy (FSHD) is a neuromuscular disorder characterized by progressive atrophy and muscle weakness. Few studies have evaluated speech, swallowing and cognition in patients with FSHD. **Objectives:** Perform a description of the speech and swallowing patterns in FSHD, exploring its relationship with cognition, in addition to evaluate its correlation with clinical aspects. **Method:** A cross-sectional study with a control group, performed at a university hospital located in Porto Alegre, from April to November 2019. Subjects with clinical diagnosis of FSHD with or without molecular confirmation were invited to take part in the study if they were over 18 years old. Patients who presented neurological conditions which could change the results of the tests were excluded. Healthy individuals, not related to the FSHD patients, who accepted to participate in the study, were paired to them by gender and age, thus configuring the control group. Sociodemographic data were collected from medical records. The speech assessment included recording of verbal tasks, followed by acoustic and perceptive-auditive analysis. Swallowing characteristics were evaluated using Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet (NDPCS) test and Eat Assessment Tool (EAT-10). The participant's cognition was evaluated using Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), phonemic verbal fluency task (FAS), categorical verbal fluency (animals) (FAS-cat), Trail Making Test (TMT) and Rey's Verbal Auditory Learning Test (RAVLT). The Gardner-Medwin-Walton (GMWS) and Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) tool were used in order to evaluate the severity of disease and the quality of life, respectively. **Results:** 13 subjects (7 families) diagnosed with FSHD were included in the study and perform the complete set of tests. The speech evaluation was composed by 10 healthy individuals from control group, while cognition assessments were completed by applying the tests in 26 healthy individuals. Statistical difference was observed in the motor speech bases assessments for phonation and breathing. Regarding to the swallowing assessment, 2(15%) individuals presented mild dysphagia and 7(53,8%) presented decreased facial muscles strength. The presence of dysphagia was associated to higher disease severity. A significant difference was observed in the attention and long-term memory tests, as well as the screening tests (MoCA and MMSE) scores, when patients with FSHD were compared to control group. MoCA and MMSE also presented positive correlation to the speech motor base of breathing. **Conclusion:** Individuals with FSHD presented mild speech, swallowing and cognition changes, which were not related to the time of disease or age of diagnosis, not even impacted those subject's quality of life. Impaired cognition does not seem to result in speech and swallowing changes, which are more related to facial muscle weakness.

**Key words:** Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy; Speech; Dysarthria; Dysphagia; Cognition; Neuromuscular

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de fala .....	15
Figura 2 - Fluxograma de deglutição .....	16
Figura 3 - Fluxograma de cognição .....	18
Figura 4 - Modelo genético da distrofia FSH .....	20

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos indivíduos com FSH e controles. ....	56
Tabela 2 - Dados da análise perceptivo-auditiva.....	57
Tabela 3 - Comparação entre grupos dos parâmetros de análise acústica .....	58
Tabela 4 - Análise descritiva dos escores de cognição no grupo FSH.....	59
Tabela 5 - Comparação nos testes cognitivos entre caso e controle .....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CK	Creatina Quinase
CPIB	<i>Communicative Participation Item Bank</i>
EMG	Eletromiografia
EAT-10	<i>Eat Assessment Tool</i>
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FAS	Fluência verbal com restrição fonológica
FSH/ FSHD	Distrofia Muscular Facioescapuloumeral
GMWS	<i>Gardner-Medwin-Walton</i>
IOPI	<i>Oral Performance Instrument Medical</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MCMII-II	<i>Millon-II Multiaxial Clinical Inventory</i>
MMT	<i>Manual muscle test</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NDPCS	<i>Northwestern dysphagia patient check sheet</i>
RAVLT	<i>Rey's Verbal Auditory Learning Test</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36- Item Short - Form Health Survey</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SVANTE	<i>Swedish Articulation and Nasality Test</i>
SWAL-QOL	<i>Quality of Life in Swallowing Disorders</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i>
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO .....	14
2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	14
2.1.1 Estratégia de Busca: Fala .....	14
2.1.2 Estratégia de Busca: Deglutição .....	15
2.1.3 Estratégia de Busca: Cognição .....	17
2.2 Distrofia FACIOESCAPULOUMERAL .....	18
2.2.1 Fisiopatologia .....	19
2.2.2 Epidemiologia .....	20
2.2.3 Sintomas .....	21
2.2.4 Diagnóstico .....	23
2.2.5 Tratamento .....	25
2.3 RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	26
2.3.1 Distrofia Facioescapuloumeral e Fala .....	26
2.3.2 Distrofia Facioescapuloumeral e Deglutição .....	27
2.3.3 Distrofia Facioescapuloumeral e Cognição .....	29
3 JUSTIFICATIVA .....	31
4 OBJETIVOS .....	32
4.1 OBJETIVO GERAL .....	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA .....	33
6 ARTIGO .....	38
7 CONCLUSÃO GERAL .....	60
ANEXO A .....	62
ANEXO B .....	67

## 1 INTRODUÇÃO

A distrofia muscular Facioescapuloumeral (FSH) é uma doença neuromuscular que apresenta padrão de herança autossômica dominante, sendo caracterizada por atrofia progressiva e fraqueza muscular (Henke et al., 2019; Statland & Tawil, 2014; Theadom et al., 2014). Apresenta incidência de 1 em 15.000 e prevalência de 1 em 8.000 a 20.000 na população em geral, sendo uma das distrofias mais comuns em adultos (Deenen et al., 2014; Flanigan et al., 2001).

A FSH é uma doença que afeta prioritariamente os músculos da face, os que fixam a escápula e revestem o úmero (Greco et al., 2020; Wagner, 2019). Assim, os sintomas clássicos da doença envolvem fraqueza facial, escápula alada e limitações para flexão de cotovelo e abdução do ombro. Os bíceps e tríceps também são frequentemente afetados com preservação dos músculos do antebraço (Statland & Tawil, 2016).

Apesar de um dos principais sintomas da doença ser a fraqueza dos músculos faciais, é escassa a abordagem na literatura no que diz respeito à fala e à deglutição. Poucos estudos realizaram avaliação clínica da deglutição e não foram encontrados estudos que descrevessem o padrão de fala de pacientes com FSH. Em relação à cognição, apesar de alguns estudos demonstrarem alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) por meio de exames de imagens e envolvimento do padrão molecular na cognição, o perfil cognitivo na distrofia FSH permanece incerto (Sistiaga et al., 2009; Zouvelou et al., 2008). Além disso, se desconhece a relação da cognição com a fala e a deglutição nestes indivíduos, bem como o envolvimento dessas características com os dados clínicos da doença e o impacto na qualidade de vida.

Tendo em vista essas lacunas na literatura, este estudo teve como objetivo realizar uma ampla caracterização do padrão de fala e da deglutição de pacientes com FSH, comparar com a população normal e correlacionar com dados clínicos da doença, bem como explorar a relação da cognição com a fala e deglutição. Inicialmente esta dissertação contará com apresentação de um capítulo de revisão de literatura sobre a distrofia FSH e em seguida, será apresentado um capítulo em formato de artigo a ser submetido na revista *Neuromuscular Disorders*.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Três revisões sistemáticas da literatura foram realizadas para a busca de estudos sobre fala, disfagia e perfil cognitivo de pacientes com FSH. Para a busca dos estudos foram consultadas as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, no mês de Maio de 2020, sem limite de tempo. Foram utilizados descritores de população, doença e desfecho de doença, cruzados entre si, conforme o acrônimo PICO (paciente ou problema, intervenção, controle ou comparação e desfecho).

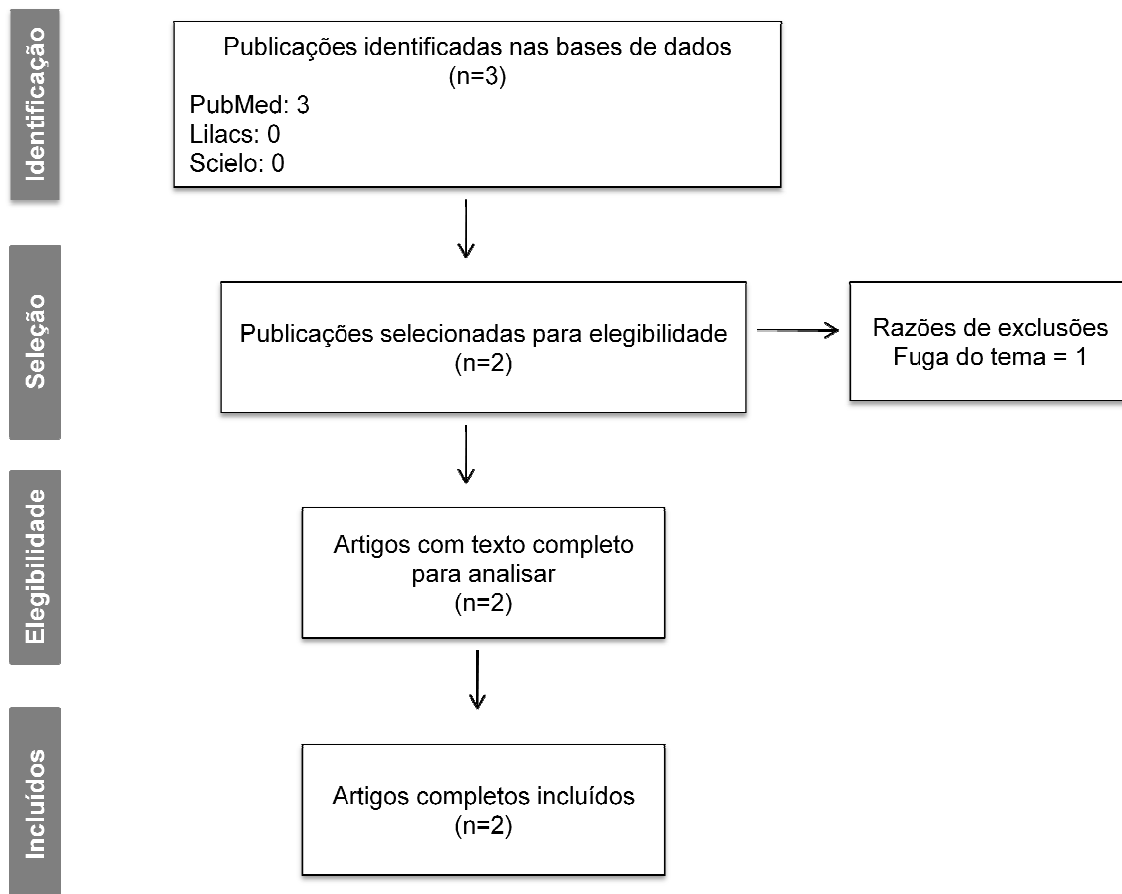
#### 2.1.1 Estratégia de Busca: Fala

População: “Adult” [Mesh] OR “Aged” OR “Aged, 80 and over” OR “Middle Aged” OR “Young Adult” OR Adult, Young OR Adults, Young OR Young Adults OR Elderly

Doença: “Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral” [Mesh] OR “Dystrophies, Facioscapulohumeral Muscular” OR “Dystrophy, Facioscapulohumeral Muscular” OR “Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies” OR “Muscular Dystrophies, Facioscapulohumeral” OR “Facioscapulohumeral Atrophy” OR “Atrophies, Facioscapulohumeral” OR “Atrophy, Facioscapulohumeral” OR “Facioscapulohumeral Atrophies” OR “Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy” OR “Facioscapulohumeral Type Progressive Muscular Dystrophy” OR “FSH Muscular Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophy” OR “Dystrophies, Landouzy-Dejerine” OR “Dystrophy, Landouzy-Dejerine” OR “Landouzy Dejerine Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophies” OR “Muscular Dystrophy, Landouzy Dejerine” OR “Progressive Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral Type” OR “Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy” OR “Facioscapulooperoneal Muscular Dystrophy”

Desfecho de fala: “Speech”[Mesh] OR “Speech Sound Disorder”[Mesh] OR “Speech Production Measurement”[Mesh] OR “Speech Perception”[Mesh] OR

"Speech Intelligibility"[Mesh] OR "Speech Disorders"[Mesh] OR "Speech Articulation Tests"[Mesh] OR "Speech Acoustics"[Mesh] OR "Articulation Disorders"[Mesh] OR "Sound Spectrography"[Mesh] OR "Voice"[Mesh] OR "Voice Quality"[Mesh] OR "Voice Disorders"[Mesh] OR "Dysarthria"[Mesh]



**Figura 1: Fluxograma de fala**  
Liberati et al., 2009

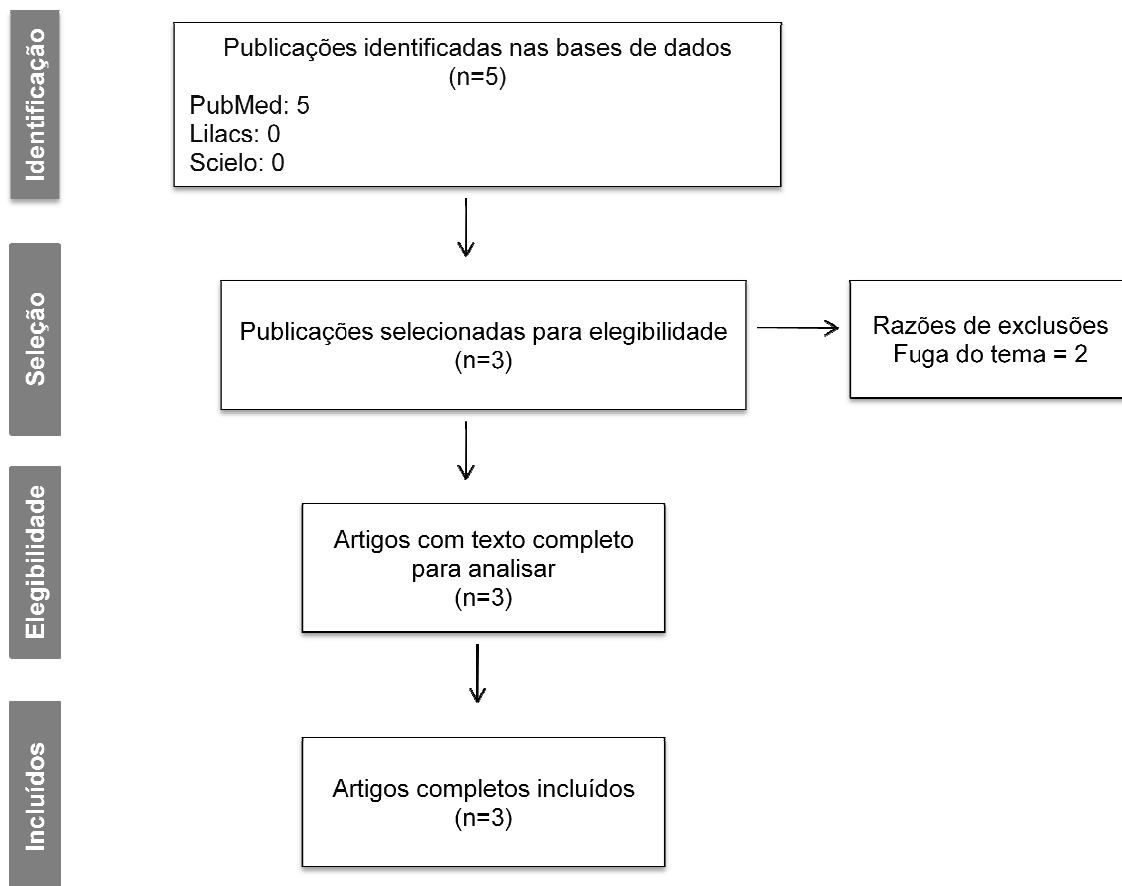
### 2.1.2 Estratégia de Busca: Deglutição

População: "Adult" [Mesh] OR "Aged" OR "Aged, 80 and over" OR "Middle Aged" OR "Young Adult" OR Adult, Young OR Adults, Young OR Young Adults OR Elderly

Doença: "Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral" [Mesh] OR "Dystrophies, Facioscapulohumeral Muscular" OR "Dystrophy, Facioscapulohumeral Muscular" OR "Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies" OR "Muscular Dystrophies, Facioscapulohumeral" OR "Facioscapulohumeral Atrophy" OR

“Atrophies, Facioscapulohumeral” OR “Atrophy, Facioscapulohumeral” OR “Facioscapulohumeral Atrophies” OR “Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy” OR “Facioscapulohumeral Type Progressive Muscular Dystrophy” OR “FSH Muscular Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophy” OR “Dystrophies, Landouzy-Dejerine” OR “Dystrophy, Landouzy-Dejerine” OR “Landouzy Dejerine Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophies” OR “Muscular Dystrophy, Landouzy Dejerine” OR “Progressive Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral Type” OR “Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy” OR “Facioscapuloperoneal Muscular Dystrophy”

Desfecho de deglutição: “Deglutition Disorders”[Mesh] OR “Deglutition Disorder” OR “Disorders, Deglutition” OR “Swallowing Disorder” OR “Swallowing Disorder” OR “Dysphagia” OR “Oropharyngeal Dysphagia” OR “Dysphagia, Oropharyngeal” OR “Esophageal Dysphagia” OR “Dysphagia, Esophageal”



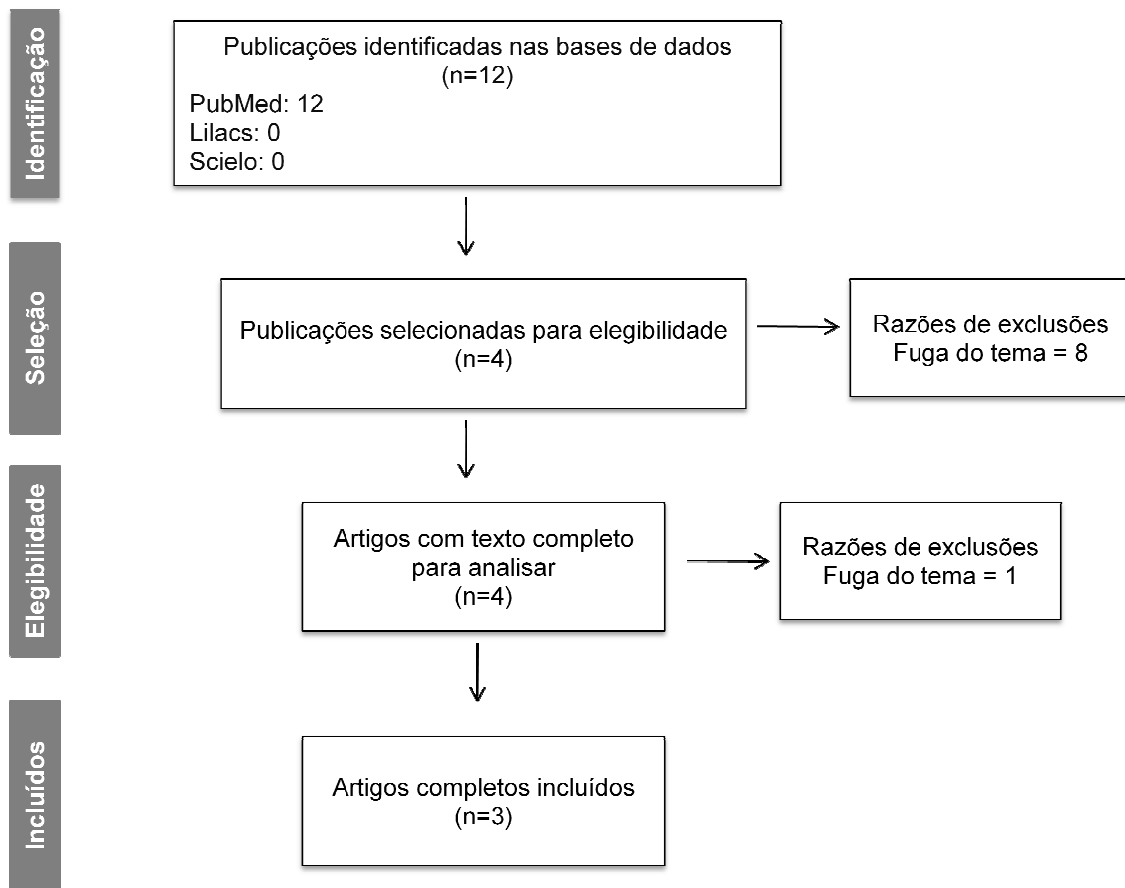
**Figura 2: Fluxograma de deglutição**  
Liberati et al., 2009

### 2.1.3 Estratégia de Busca: Cognição

População: “Adult” [Mesh] OR “Aged” OR “Aged, 80 and over” OR “Middle Aged” OR “Young Adult” OR Adult, Young OR Adults, Young OR Young Adults OR Elderly

Doença: “Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral” [Mesh] OR “Dystrophies, Facioscapulohumeral Muscular” OR “Dystrophy, Facioscapulohumeral Muscular” OR “Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies” OR “Muscular Dystrophies, Facioscapulohumeral” OR “Facioscapulohumeral Atrophy” OR “Atrophies, Facioscapulohumeral” OR “Atrophy, Facioscapulohumeral” OR “Facioscapulohumeral Atrophies” OR “Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy” OR “Facioscapulohumeral Type Progressive Muscular Dystrophy” OR “FSH Muscular Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophy” OR “Dystrophies, Landouzy-Dejerine” OR “Dystrophy, Landouzy-Dejerine” OR “Landouzy Dejerine Dystrophy” OR “Landouzy-Dejerine Dystrophies” OR “Muscular Dystrophy, Landouzy Dejerine” OR “Progressive Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral Type” OR “Facio-Scapulo-Humeral Dystrophy” OR “Facioscapulooperoneal Muscular Dystrophy”

Desfecho de cognição: “Cognition”[Mesh] OR “Cognitions” OR “Cognitive Function” OR “Cognitive Functions” OR “Function, Cognitive” OR “Functions, Cognitive” OR “Cognitive Dysfunction”[Mesch] OR “Cognitive Dysfunctions” OR “Dysfunction, Cognitive” OR “Dysfunctions, Cognitive” OR “Cognitive Impairments” OR “Cognitive Impairment” OR “Impairment, Cognitive” OR “Impairments, Cognitive” OR “Mild Cognitive Impairment” OR “Cognitive Impairment, Mild” OR “Cognitive Impairments, Mild” OR “Impairment, Mild Cognitive” OR “Impairments, Mild Cognitive” OR “Mild Cognitive Impairments” OR “Mild Neurocognitive Disorder” OR “Disorder, Mild Neurocognitive” OR “Disorders, Mild Neurocognitive” OR “Mild Neurocognitive Disorders” OR “Neurocognitive Disorder, Mild” OR “Neurocognitive Disorders, Mild” OR “Cognitive Decline” OR “Cognitive Declines” OR “Decline, Cognitive” OR “Declines, Cognitive” OR “Mental Deterioration” OR “Deterioration, Mental” OR “Deteriorations, Mental” OR “Mental Deteriorations”



**Figura 3: Fluxograma de cognição**

Liberati et al., 2009

Como observado acima, foram encontrados ao total oito estudos que avaliassem a fala, deglutição e cognição na distrofia FSH. Além disso, os estudos diferem bastante um dos outros na metodologia, o que dificulta compreender a caracterização dessa população nesses aspectos. Contudo, antes de detalharmos os aspectos relacionados às questões da pesquisa encontradas na busca sistemática de literatura, realizaremos uma breve revisão sobre a distrofia muscular Facioescapuloumeral, incluindo fisiopatologia, epidemiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.

## 2.2 DISTROFIA FACIOESCAPULOUMERAL

O primeiro caso da doença foi descrito em 1885 por Landouzy e Dejerine. Tratava-se de um paciente com 23 anos que apresentava fraqueza

nos braços e na cintura escapular, subsequente de fraqueza da cintura pélvica. Estas características apropriadamente levaram o nome de: “tipo facio-escapulo-umeral de miopatia progressiva” (Landouzy & Dejerine, 1885). Em 1990, foi mapeado o locus genético responsável pela doença 4q35 (Upadhyaya et al., 1990). Somente em 2010, com o avanço da tecnologia, o gene DUX4 foi identificado (Snider et al., 2010).

### 2.2.1 Fisiopatologia

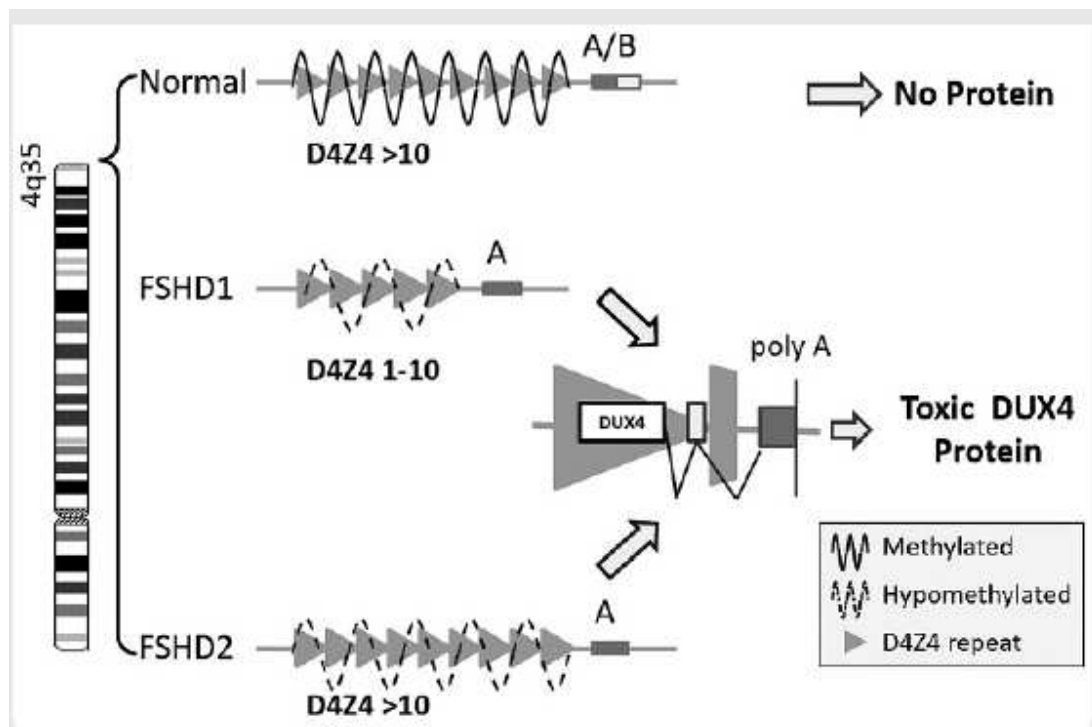
A distrofia FSH é uma doença que resulta de um mecanismo altamente complexo e incomum, onde a mutação não reside dentro de um gene. Existem dois subtipos com mecanismos geneticamente distintos: a FSH tipo 1 presente na maioria dos casos e a FSH tipo 2 (Mah & Chen, 2018).

A FSH tipo 1 afeta 95% dos indivíduos e está associada com a perda de unidades repetidas de microssatélites D4Z4 (3,3 kb) na região telomérica do braço longo do cromossomo 4(4q35). Indivíduos saudáveis apresentam de 11 a 115 unidades repetidas D4Z4, enquanto que indivíduos com FSH1 apresentam de 1 a 10 repetições. Essa perda de unidades leva a uma hipometilação e abertura da estrutura de cromatina na região D4Z4, causando a expressão do gene DUX4 (Lu et al., 2019; Tawil et al., 2014).

A FSH tipo 2 ocorre com menos frequência e está presente em apenas 5% dos indivíduos. Assim como na FSH1, na FSH2 também ocorre uma hipometilação na região D4Z4 do cromossomo 4, porém, as causas são diferentes. Cerca de 80% dos casos de hipometilação na FSH2 é causada por uma mutação do gene SMCHD1 no cromossomo 18. Essa hipometilação também acaba por levar a expressão do gene DUX4 (Blewitt et al., 2008; de Greef et al., 2009; Lu et al., 2019).

O gene DUX4 (“Double homeobox 4”) geralmente não é expresso em tecidos somáticos adultos. A sua expressão forçada no tecido muscular é altamente tóxica, levando a apoptose e ao estresse oxidativo. A expressão de DUX4 também leva à indução de um conjunto de genes (PRAMEF1, RFPL2, MBD3L2, TRIM43, KHDC1 e ZSCAN4) que normalmente são indetectáveis nas amostras de controle muscular. Assim, expressão inadequada da proteína

DUX4 pode atuar como antígeno em células do músculo esquelético desencadeando a inflamação vista no músculo de pacientes com FSH (Bosnakovski et al., 2008; Geng et al., 2012; Wang & Tawil, 2016).



**Figura 4: Modelo genético da distrofia FSH**  
Statland, J. M. & Tawil, R., 2016.

### 2.2.2 Epidemiologia

A distrofia muscular Facioescapuloumeral é uma das distrofias musculares mais comuns, apresentando incidência de 1 em 15.000 e prevalência de 1 em 8.000 a 20.000 na população em geral (Deenen et al., 2014; Flanigan et al., 2001). Diferenças raciais ou étnicas não são claras na FSH, contudo registros nos Estados Unidos mostram que 95% dos pacientes são brancos, 4% asiáticos e 0,9% Americanos nativos (Statland & Tawil, 2014).

Quanto à idade, a probabilidade de ocorrência da doença é <5% para indivíduos de 0 a 4 anos, 21% de 5 a 9 anos, 58% de 10 a 14 anos, 86% de 15 a 19 anos e 95% para 20 anos ou mais (Mostacciolo et al., 2009). Em relação ao sexo, a distrofia FSH tende a ocorrer com mais frequência e gravidade no sexo masculino, enquanto que no sexo feminino a doença tende a se manifestar de forma mais leve e na idade adulta. (Tonini et al., 2004; Zatz et al.,

1998). Não foram encontrados dados sobre a prevalência da FSH na população brasileira.

### 2.2.3 Sintomas

A distrofia FSH é uma doença que afeta prioritariamente os músculos da face, os que fixam a escápula e revestem o úmero, sendo caracterizada por fraqueza muscular e atrofia progressiva (Greco et al., 2020; Wagner, 2019). Assim, os sintomas clássicos da FSH envolvem fraqueza facial, escápula alada e limitações para flexão de cotovelo e abdução do ombro que, muitas vezes, não passam de 90 graus. Os bíceps e tríceps também são frequentemente afetados com preservação dos músculos do antebraço, dando origem a chamada aparência do braço “Popeye” (Statland & Tawil, 2016).

Geralmente a fraqueza muscular é lenta e apresenta um padrão descendente envolvendo os músculos do tronco, quadril e membros inferiores distais. Com a progressão da doença outros sinais clínicos aparecem, tais como fraqueza no fechamento das pálpebras, expressão facial reduzida, sinal de Beevor (movimento do umbigo em direção à cabeça em flexão de pescoço), sorriso transversal, incapacidade de realizar o movimento de sugar, lordose e fraqueza tibial anterior. A assimetria na fraqueza muscular também é uma característica comum presente nos indivíduos com FSH, ocorrendo em até 60% dos casos (Mah & Chen, 2018; Karlien Mul et al., 2016). Entre os sintomas mais frequentes podemos citar:

#### 2.2.3.1 Fraqueza dos músculos faciais

A fraqueza nos músculos da face está presente em 80% dos pacientes com FSH, sendo o músculo orbicular do olho e o zigomático maior os mais afetados. Devido o envolvimento destes músculos, os indivíduos normalmente demonstram dificuldades para sorrir amplamente, assobiar, beber em canudo e dormir com as pálpebras totalmente fechadas, o que pode levar a uma irritação dos olhos. A dificuldade para formar expressões faciais pode, muitas vezes, gerar problemas com socialização (Mul et al., 2016; Karlien Mul et al., 2016).

### 2.2.3.2 Fraqueza muscular da cintura escapular e dos membros superiores

A escápula alada afeta até 85% dos sujeitos e ocorre devido à fraqueza dos músculos do trapézio e do serrátil anterior, podendo ser assimétrico. Devido essa fraqueza, os pacientes apresentam dificuldades para levantar objetos acima do ombro, bem como sentem dor. Também é comumente afetado o músculo bíceps braquial, a parte distal do deltóide e o tríceps (Mul et al., 2016; Karlien Mul et al., 2016).

### 2.2.3.3 Fraqueza da musculatura dos membros inferiores

O envolvimento dos membros inferiores também é comum e cerca de 20% dos pacientes passam a utilizar cadeira de rodas com a progressão da doença. Os músculos inferiores mais afetados são os do compartimento posterior, tibial anterior e gastrocnêmio (Lunt et al., 1995; Olsen & Gideon, 2006).

### 2.2.3.4 Envolvimento cardíaco e pulmonar

O envolvimento de alterações respiratórias varia muito, aparecendo de 0% a 13% nos indivíduos. Normalmente está relacionada com a fraqueza da cintura pélvica e o uso de cadeira de rodas. Estudo realizado na população holandesa mostrou que aproximadamente 1% dos pacientes usou algum tipo de suporte ventilatório (Statland & Tawil, 2014; Tawil & Kissel, 2015; Wohlgemuth et al., 2004). Alterações cardíacas como arritmias supraventriculares assintomáticas podem ser observadas em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes (Trevisan et al., 2006).

### 2.2.3.5 Manifestações extramusculares

A vasculopatia retiniana é encontrada em 0,8% dos pacientes com FSH ocorrendo com mais frequência de forma bilateral e no sexo feminino (Statland et al., 2013). A perda auditiva também é observada e acomete 15,5%,

manifestando-se com mais frequência em crianças e de forma mais severa em indivíduos com menor número de unidades residuais (D4Z4) (Lutz et al., 2013; Trevisan et al., 2008).

#### 2.2.3.6 Dor e fadiga

Em estudo realizado com 270 pacientes com FSH mostrou que 95% apresentaram queixas de dor e 32% relataram dor como um problema diário (Urtizberrea, 1997). Outro estudo com 139 pacientes com FSH mostrou que 61% dos indivíduos relataram fadiga severa, bem como níveis reduzidos de motivação e atividade física (Kalkman et al., 2005).

#### 2.2.4 Diagnóstico

Inicialmente o diagnóstico da distrofia FSH é clínico por meio da história médica progressiva e da realização de testes para avaliar a fraqueza muscular. Após a evidência clínica, realiza-se então teste genético específico para confirmação da FSH. Avaliações complementares também podem ser utilizadas com o intuito de ajudar na confirmação da doença (Statland & Tawil, 2016). A seguir serão descritos de forma detalhada os tipos de diagnósticos:

##### 2.2.4.1 História natural

Os pacientes com FSH inicialmente realizam uma anamnese em que são questionados sobre: história familiar positiva; presença de fraqueza que afeta inicialmente os músculos da face e da escápula; fraqueza abdominal; envolvimento muscular assimétrico; aparecimento dos primeiros sintomas; presença de dor muscular em repouso; uso de medicamentos; melhora da força com a prática de atividade física (Padua et al., 2009; Statland & Tawil, 2016).

#### 2.2.4.2 *Manual muscle test* (MMT)

O MMT foi modificado especificamente para pacientes com FSH em 2010 e apresenta uma pontuação total que varia de 0 a 15. Pontuações próximas de zero representam nenhuma fraqueza ou envolvimento muscular e pontuações mais altas refletem um maior envolvimento da doença. Divididos em seis partes essa escala tem como objetivo avaliar qualitativamente a força muscular e a funcionalidade dos músculos da face (escore de 0-2), da cintura escapular (0-3), dos músculos dos membros superiores (0-2), dos músculos da cintura pélvica (0-5), músculos distais da perna (0-2) e dos músculos abdominais (0-1) (Lamperti et al., 2010).

#### 2.2.4.3 Caminhada de seis minutos

A caminhada de seis minutos tem como objetivo avaliar a força e reserva cardiopulmonar. Trata-se de um teste funcional muscular simples que mede a distância que o paciente consegue percorrer no tempo de seis minutos. Recentemente este teste foi validado para pacientes com FSH (McDonald et al., 2010).

#### 2.2.4.4 Testes genéticos

O DNA isolado do sangue é submetido ao método “*Southern blotting*” (que analisa se uma determinada sequência de DNA está ou não presente na amostra analisada) com o objetivo de identificar mutações específicas no DNA e interrupções epigenéticas associadas à distrofia FSH. A literatura aponta para uma sequência na ordem de testagem em pacientes com FSH: primeiramente realiza-se o teste de contração para D4Z4 por “*Southern blotting*”; a presença de fragmentos entre 10kb e 38kb (correspondente de 1 a 10 unidades residuais D4Z4) dará o diagnóstico de FSH1; caso o teste de “*Southern blotting*” for negativo (nenhuma contração de repetições D4Z4), a presença de pelo menos um alelo A e a baixa metilação (menos de 20%) confirmará o diagnóstico de FSH2 (Lemmers et al., 2012; Tawil & Kissel, 2015).

#### 2.2.4.5 Eletromiografia (EMG)

A eletromiografia consiste em avaliar a função muscular e distinguir entre problemas musculares ou nervosos. Pacientes com FSH apresentam uma redução nos impulsos elétricos nos músculos afetados. (Stubgen, 2007).

#### 2.2.4.6 Níveis de Creatina Quinase

A Creatina Quinase (CK) é uma proteína presente em vários tecidos e células em resposta a danos musculares devido à lesão ou distrofia muscular. Os níveis de CK são avaliados pela sua quantidade em amostras de sangue. Contudo, não demonstra ser um diagnóstico confiável, pois se apresenta levemente elevado em pacientes com FSH quando comparado a indivíduos normais (Lunt & Harper, 1991; Statland & Tawil, 2016).

#### 2.2.4.7 Biópsia muscular

A biópsia muscular fornece informações sobre a progressão da doença. Em pacientes com FSH, a biópsia geralmente mostra alterações miopáticas crônicas inespecíficas: em casos iniciais da doença observa-se uma variação no tamanho da fibra e na degeneração/regeneração de fibras; e com a progressão da doença verifica-se um aumento de fibrose e substituição de gordura (Statland et al., 2015).

#### 2.2.5 Tratamento

Até o momento não existe tratamento específico para FSH. Alguns medicamentos foram testados (prednisona, diltiazem, albuterol, suplementos antioxidantes com vitamina E, vitamina C e zinco), mas não tiveram resposta terapêutica clara e eficiente. Assim, a base do tratamento da distrofia FSH deve envolver uma equipe multidisciplinar, incluindo avaliação funcional, terapias de prevenção e sintomáticas para as complicações mais frequentes desta doença,

como dor e fadiga. Recomenda-se realizar avaliação anualmente com o objetivo de observar a progressão da gravidade da doença, seus aspectos físicos, sociais e impacto psicológico (Attarian et al., 2012; Statland & Tawil, 2016).

Algumas recomendações de rotina para pacientes com FSH incluem: exercícios aeróbicos de baixa intensidade; manejo da dor com uso de anti-inflamatórios não esteroides para dor aguda e gabapentina para dor crônica ou encaminhamento para terapia com profissional especializado; e avaliação com fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional para verificar a necessidade de alongamentos, exercícios de amplitude de movimento e dispositivos auxiliares (Tawil & Kissel, 2015; Wang & Tawil, 2016).

## 2.3 RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

### 2.3.1 Distrofia Facioescapuloumeral e Fala

Mul et al. (2019) investigaram a relação da dificuldade de comunicação com a redução de força e fadigabilidade dos músculos da face. Neste estudo, foram incluídos 43 pacientes com FSH e 35 controles saudáveis. Medidas quantitativas de força dos músculos orofaciais foram obtidas por meio do *Oral Performance Instrument Medical* (IOPI), através de medições de força e de resistência de elevação anterior e posterior de língua, compressão labial e de bochecha. Para medir as dificuldades de comunicação foi utilizado o *Communicative Participation Item Bank* (CPIB). Os autores observaram que pacientes com FSH apresentaram uma redução de força de compressão de bochecha quando comparados com o grupo controle. Além disso, esta redução estava relacionada com o tempo e a gravidade da doença. Redução de força de elevação anterior e posterior da língua foi observada somente no sexo masculino quando comparado ao grupo controle. Em relação à fala, 46,5% dos pacientes relataram dificuldades quando precisavam “dizer algo rapidamente” ou “iniciar uma conversa rápida”. Dificuldades de fala estiveram correlacionadas com menor tempo de resistência de compressão de bochecha e de elevação anterior da língua. Como conclusão, os autores acreditam que a

fraqueza orofacial e a diminuição de resistência (fadiga) contribuem para a dificuldade de comunicação em pacientes com FSH.

Sjogreen et al. (2011) avaliaram a mobilidade e força dos lábios e relacionaram com dificuldade na fala (articulação). Foram incluídos 50 controles saudáveis e 23 adultos com algum tipo de distrofia que afetasse os músculos da face. Destes 23, apenas 6 eram pacientes com distrofia FSH e utilizando um sistema de análise computadorizada 3D, foram avaliadas mobilidade e força dos lábios. Para avaliar a articulação da fala foi empregado o teste SVANTE – *Swedish Articulation and Nasality Test*, utilizando sons bilabiais da fala (/m/, /p/, /b/) em diferentes posições nas palavras. Pacientes com FSH apresentaram diferenças significativas de redução de força e mobilidade de lábios quando comparado ao grupo controle. Não foi observada correlação entre essa redução de força e mobilidade com dificuldades de articulação na fala.

Assim, foram encontrados dois estudos sobre FSH e fala e ambos os artigos tinham como objetivo avaliar a força dos músculos da face e relacionar com dificuldades de articulação da fala. Não foram encontrados estudos que avaliassem as cinco bases motoras da fala (fonação, respiração, ressonância, articulação e prosódia) de forma acústica ou perceptivo-auditiva.

### 2.3.2 Distrofia Facioescapuloumeral e Deglutição

Wohlgemuth et al. (2006) procuraram identificar a presença de alterações de deglutição em oito adultos com FSH. Primeiramente, os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica com fonoaudiólogo para avaliar força, posição, mobilidade, volume e resistência dos músculos orais. Os indivíduos foram observados enquanto bebiam e comiam alimentos pastosos e sólidos, bem como realizaram exame de videofluoroscopia com 5ml e 10 ml de líquido fino e espessado. Além disso, os indivíduos foram submetidos ao exame de ressonância magnética para avaliar a língua. Todos os pacientes apresentaram sinais de fraqueza dos músculos dos lábios, língua e mandíbula. Quatro pacientes apresentaram tempo de atraso faríngeo na videofluoroscopia. Na ressonância magnética, três pacientes apresentaram um pequeno volume

de língua e nenhum paciente apresentou sinais de degeneração do músculo da língua. Os autores também observaram que a diminuição de força de língua em pacientes com FSH é consistente com o atraso na deglutição faríngea. A disfagia nestes pacientes ocorreu em casos mais avançados da doença.

O segundo estudo encontrado, teve como objetivo identificar se a doença FSH afeta a faringe e o esôfago em pacientes com ou sem queixas de deglutição. Foram incluídos 20 pacientes com FSH submetidos a exame de cineradiografia e manometria esofágica para avaliar a faringe e o esôfago. Vinte controles pareados por sexo e idade foram incluídos para a comparação da manometria esofágica. Cinco pacientes com FSH apresentaram disfagia orofaríngea e três disfagia esofágica. No exame de cineradiografia, dois pacientes apresentaram contrações ineficazes da faringe e dois demonstraram diminuição do relaxamento cricofaríngeo e esofágico superior. Não houve diferença significativa entre os grupos no exame de manometria esofágica. Entretanto, na manometria dois pacientes com FSH apresentaram aumento de pressão no esfíncter esofágico inferior e um paciente apresentou contrações peristálticas primárias de longa duração. Essas alterações observadas na faringe e no esôfago não estão relacionadas com a presença de disfagia, bem como a um processo distrófico na FSH (Stübgen, 2008).

O terceiro artigo encontrado na busca sobre deglutição, refere-se ao artigo de Mul et al. (2019), já descrito acima no tema sobre fala. Os autores no mesmo estudo também investigaram a relação da redução de força e fadigabilidade dos músculos da face com a dificuldade de deglutição. O número de participantes e o instrumento utilizado para avaliar a força dos músculos orofaciais foram os mesmos listados anteriormente. Para medir as dificuldades de deglutição foi utilizado o *Quality of Life in Swallowing Disorders* (SWAL-QOL) com o objetivo de obter sintomas relacionados à disfagia e avaliar a percepção dos pacientes sobre os problemas de deglutição na qualidade de vida. Dificuldades de deglutição foram relatadas por 25% do pacientes e assim como a fala, também estiveram correlacionadas com menor tempo de resistência de compressão de bochecha e de elevação anterior da língua. Não foram encontradas correlações entre os escores SWAL-QOL com a compressão labial e a resistência de elevação posterior da língua. Como na

comunicação, os autores acreditam que a fraqueza orofacial e a diminuição de resistência (fadiga) contribuem para a disfagia.

Assim como na busca de estudos sobre fala, na deglutição também encontramos um número restrito de artigos. Além disso, os estudos diferem bastante entre si em relação à forma de avaliação.

### 2.3.3 Distrofia Facioescapuloumeral e Cognição

O primeiro estudo trata-se de um relato de caso de uma paciente do sexo feminino, 39 anos e com diagnóstico molecular confirmado de FSH. Paciente realizou exame de audiometria, angiografia com fluoresceína da retina e cardiologia nos quais os resultados foram normais. A ressonância magnética cerebral revelou atrofia cerebelar. Para avaliar a cognição foram aplicados os seguintes testes neuropsicológicos: *Trail Making Test A & B*, *Stroop Neuropsychological Screening Test*, *Controlled Oral Word Association Test*, *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Babcock Story Recall Test*, *Rey Complex Figure Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* e *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). A paciente apresentou comprometimentos significativos: na atenção (taxa de processamento de informações, coordenação visuomotora, troca de atenção); na função de memória (aprendizado verbal, memória visual, memória incidental); na habilidade de percepção espacial; e na formação e raciocínio de conceito. Os achados neuropsicológicos indicaram significativa deterioração cognitiva (Zouvelou et al., 2008).

Sistiaga et al. (2009) descreveram o perfil cognitivo e de personalidade de pacientes com FSH e compararam com a população normal. Além disso, exploraram a relação entre o padrão cognitivo e o defeito molecular subjacente desses pacientes. No estudo foram incluídos 36 indivíduos (28 famílias) com FSH e 49 controles saudáveis. Para a avaliação neuropsicológica foram aplicados os seguintes testes: *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), *Wisconsin Card Sorting Test*, *Stroop Color and Word Test*, *Raven's Progressive Matrices*, Fluência verbal semântica e fonológica, *Benton Judgment of Line Orientation Test*, *Rey's Complex Figure* e *Rey's Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Os traços de personalidade e psicopatologia dos indivíduos foram

avaliados através do *Millon-II Multiaxial Clinical Inventory* (MCMI-II). Os resultados deste estudo indicaram dois perfis cognitivos distintos na distrofia FSH dependendo do defeito molecular: pacientes com um tamanho de fragmento >24 kb mostraram um padrão cognitivo relativamente normal; e aqueles com tamanho de fragmento <24 kb mostraram um quociente de inteligência significativamente reduzido e dificuldades com função verbal e tarefas visuo-construtivas. Ao analisar o grupo da FSH, sem separar por tamanho de fragmento, observou-se diferença estatística no teste RAVLT (retenção de curto prazo) quando comparado ao grupo controle. Em relação à personalidade, os pacientes com FSH demonstraram traços de personalidade histeriformes quando comparado ao grupo controle. O trabalho sugere mais evidências para o envolvimento do SNC na FSH e sugere que o tamanho do fragmento deve ser levado em consideração no manejo clínico.

O terceiro estudo encontrado tem como objetivo determinar a prevalência de apatia na distrofia miotônica tipo 1 e comparar com distrofia FSH e controles. Como objetivo secundário, os autores querem explorar a relação da apatia com características psicopatológicas, funções cognitivas, fadiga e incapacidade motora oral. Apesar do estudo não ter como objetivo principal a FSH e a avaliação do perfil cognitivo, acabamos optando por inserir este estudo na revisão, pois os autores utilizaram uma série de testes (inclusive alguns utilizados em nosso estudo) para avaliar a cognição. Portanto, não nos deteremos em explicar os objetivos principais do artigo focando apenas no desempenho dos pacientes com FSH nos testes cognitivos quando comparado ao grupo controle. Foram incluídos 19 pacientes com FSH e 20 controles. Para avaliar o perfil cognitivo o estudo utilizou os seguintes testes: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Stroop Test*, *Trail Making Test A and B* e *Frontal Assessment Battery* (FAB). Com relação aos resultados, não houve diferença estatística em nenhum dos destes entre o grupo controle e o grupo FSH (Gallais et al., 2015).

A busca de estudos pelo perfil cognitivo em pacientes com FSH também se mostrou escassa. Cada artigo utilizou uma bateria de testes diferentes e os resultados encontrados entre eles foram conflitantes.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A realização desta pesquisa justifica-se pela escassez de estudos na literatura que avaliaram a fala, disfagia e o perfil cognitivo de pacientes com FHS. Embora um dos principais sintomas da doença seja a fraqueza dos músculos da face, é escassa a abordagem da literatura no que diz respeito à fala e à deglutição, bem como à avaliação da gravidade e impacto dessas condições na vida dos pacientes. Em relação à cognição, apesar de estudos demonstrarem alterações no SNC por meio de exames de imagens e o envolvimento do padrão molecular na cognição, o perfil cognitivo na distrofia FSH permanece incerto. Além disso, se desconhece a relação da cognição com a fala e a deglutição nestes indivíduos. Também não foram encontradas pesquisas que relacionassem essas características com os dados clínicos da doença e a qualidade de vida. Assim, o presente estudo pode contribuir para um melhor entendimento e caracterização clínica da distrofia FSH gerando informações relevantes que podem auxiliar em melhora no cuidado e na qualidade de vida destes indivíduos.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar a caracterização clínica da fala, deglutição e do perfil cognitivo de pacientes com distrofia muscular Facioescapuloumeral.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar o desempenho apresentado pelos pacientes com FSH com um grupo controle não relacionado, pareado por idade e sexo.

Correlacionar os achados de fala, deglutição e cognição com idade, sexo, escolaridade, idade de início dos sintomas, tempo de doença, gravidade motora e qualidade de vida.

Explorar a relação da cognição com a fala e a deglutição.

## 5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Attarian, S., Salort-campana, E., Nguyen, K., & Behin, A. (2012). Recommendations for the management of facioscapulohumeral muscular dystrophy in 2011. *Recommandations pour la prise en charge de la dystrophie musculaire facioscapulohumère. Revue Neurologique*, *168*(12), 910–918. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.11.008>

Blewitt, M. E., Gendrel, A. V., Pang, Z., Sparrow, D. B., Whitelaw, N., Craig, J. M., Apedaile, A., Hilton, D. J., Dunwoodie, S. L., Brockdorff, N., Kay, G. F., & Whitelaw, E. (2008). SmcHD1, containing a structural-maintenance-of-chromosomes hinge domain, has a critical role in X inactivation. *Nature Genetics*, *40*(5), 663–669. <https://doi.org/10.1038/ng.142>

Bosnakovski, D., Lamb, S., Simsek, T., Xu, Z., Belayew, A., Perlingeiro, R., & Kyba, M. (2008). DUX4c, an FSHD candidate gene, interferes with myogenic regulators and abolishes myoblast differentiation. *Experimental Neurology*, *214*(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.07.022>

de Greef, J. C., Lemmers, R. J. L. F., van Engelen, B. G. M., Sacconi, S., Venance, S. L., Frants, R. R., Tawil, R., & van der Maarel, S. M. (2009). Common epigenetic changes of D4Z4 in contraction-dependent and contraction-independent FSHD. *Human Mutation*, *30*(10), 1449–1459. <https://doi.org/10.1002/humu.21091>

Deenen, J. C. W., Arnts, H., Maarel, S. M. Van Der, Deenen, J. C. W., & Bakker, E. (2014). *Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000797>

Flanigan, K. M., Coffeen, C. M., Sexton, L., Stauffer, D., Brunner, S., & Leppert, M. F. (2001). *Genetic characterization of a large, historically significant Utah kindred with facioscapulohumeral dystrophy*. *11*, 525–529.

Gallais, B., Montreuil, M., Gargiulo, M., Eymard, B., & Gagnon, C. (2015). Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurology*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0401-6>

Geng, L. N., Yao, Z., Snider, L., Fong, A. P., Cech, J. N., Young, J. M., vanderMaarel, S. M., Ruzzo, W. L., Gentleman, R. C., Tawil, R., & Tapscott, S. J. (2012). DUX4 Activates Germline Genes, Retroelements, and Immune Mediators: Implications for Facioscapulohumeral Dystrophy. *Developmental Cell*, *22*(1), 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.11.013>

Greco, A., Goossens, R., van Engelen, B., & van der Maarel, S. M. (2020). Consequences of epigenetic derepression in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clinical Genetics*, *1*. <https://doi.org/10.1111/cge.13726>

Henke, C., Spiesshoefer, J., Kabitz, H. J., Herkenrath, S., Randerath, W., Brix, T., Görlich, D., Young, P., & Boentert, M. (2019). Respiratory muscle weakness

in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, 60(6), 679–686. <https://doi.org/10.1002/mus.26717>

Kalkman, J. S., Schillings, M. L., Van Der Werf, S. P., Padberg, G. W., Zwarts, M. J., Van Engelen, B. G. M., & Bleijenberg, G. (2005). Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(10), 1406–1409. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.050005>

Lamperti, C., Fabbri, G., Vercelli, L., D'Amico, R., Frusciante, R., Bonifazi, E., Fiorillo, C., Borsato, C., Cao, M., Servida, M., Greco, F., Di Leo, R., Volpi, L., Manzoli, C., Cudia, P., Pastorello, E., Ricciardi, L., Siciliano, G., Galluzzi, G., ... Tupler, R. (2010). A standardized clinical evaluation of patients affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy: The FSHD clinical score. *Muscle and Nerve*, 42(2), 213–217. <https://doi.org/10.1002/mus.21671>

Landouzy, L., & Dejerine, J. (1885). De la myopathie atrophique progressive. *Rev Med Franc.*, 5, 81–253.

Lemmers, R. J. L. F., O'Shea, S., Padberg, G. W., Lunt, P. W., & van der Maarel, S. M. (2012). Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 22(5), 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.09.004>

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration*. 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

Lu, J., Yao, Z., Yang, Y., Zhang, C., Zhang, J., & Zhang, Y. (2019). Management strategies in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Intractable and Rare Diseases Research*, 8(1), 9–13. <https://doi.org/10.5582/iridr.2019.01016>

Lunt, P. W., & Harper, P. S. (1991). Genetic counselling in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 28(10), 655–664. <https://doi.org/10.1136/jmg.28.10.655>

Lunt, Peter W, Jardine, P. E., Koch, M. C., Maynard, J., Osborn, M., & Williams, M. (1995). *Correlation between fragment size at D4F104S1 and age at onset or at wheelchair use, with a possible generational effect, accounts for much phenotypic variation in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)*. 4(5).

Lutz, K. L., Kliethermes, S. A., Stephan, C., & Mathews, K. D. (2013). *Clinical and genetic features of hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy*.

Mah, J. K., & Chen, Y. W. (2018). A Pediatric Review of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Journal of Pediatric Neurology*, 16(4), 222–231.

<https://doi.org/10.1055/s-0037-1604197>

McDonald, C. M., Henricson, E. K., Han, J. J., Abresch, R. T., Nicorici, A., Elfring, G. L., Atkinson, L., Reha, A., Hirawat, S., & Miller, L. L. (2010). The 6-minute walk test as a new outcome measure in duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, *41*(4), 500–510. <https://doi.org/10.1002/mus.21544>

Mostacciolo, M. L., Pastorello, E., Vazza, G., Miorin, M., Angelini, C., Tomelleri, G., Galluzzi, G., & Trevisan, C. Pietro. (2009). Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. *Clinical Genetics*, *75*(6), 550–555. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01158.x>

Mul, K, van den Boogaard, M. L., van der Maarel, S. M., & van Engelen, B. G. M. (2016). Integrating Clinical and Genetic Observations in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy No Title. *Curr Opin Neurol*, *Oct*;29(5), 606–613.

Mul, Karlien, Lassche, S., Voermans, N. C., Padberg, G. W., Horlings, C. G. C., & van Engelen, B. G. M. (2016). What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Practical Neurology*, *16*(3), 201–207. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001353>

Olsen, D. B., & Gideon, P. (2006). *Leg muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy assessed by MRI*. 1437–1441. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0230-z>

Padua, L., Aprile, I., Frusciante, R., Iannaccone, E., Rossi, M., Renna, R., Messina, S., Frasca, G., & Ricci, E. (2009). Quality of life and pain in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, *40*(2), 200–205. <https://doi.org/10.1002/mus.21308>

Pandya, S., King, W. M., & Tawil, R. (2008). *Facioscapulohumeral Dystrophy*. *88*(1), 105–113.

Sistiaga, A., Camaño, P., Otaegui, D., Ibáñez, B., Ruiz-Martinez, J., Martí-Massó, J. F., & López De Munain, A. (2009). Cognitive function in facioscapulohumeral dystrophy correlates with the molecular defect. *Genes, Brain and Behavior*. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00442.x>

Snider, L., Geng, L. N., Lemmers, R. J. L. F., Kyba, M., Ware, C. B., Nelson, A. M., Tawil, R., Filippova, G. N., van der Maarel, S. M., Tapscott, S. J., & Miller, D. G. (2010). Facioscapulohumeral dystrophy: Incomplete suppression of a retrotransposed gene. *PLoS Genetics*, *6*(10), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001181>

Statland, J. M., Sacconi, S., Farmakidis, C., Donlin-Smith, C. M., Chung, M., & Tawil, R. (2013). Coats syndrome in facioscapulohumeral dystrophy type 1: Frequency and D4Z4 contraction size. *Neurology*, *80*(13), 1247–1250.

Statland, Jeffrey M., & Tawil, R. (2014). Risk of functional impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle and Nerve*, *49*(4), 520–527.

<https://doi.org/10.1002/mus.23949>

Statland, Jeffrey M, & Tawil, R. (2016). *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. December, 1916–1931.*

Statland, Jeffrey, & Tawil, R. (2014). Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In *Neurologic Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.003>

Statland, JM, Shah, B., Henderson, D., Maarel, S. van de, Tapscott, S., & Tawil, R. (2015). Muscle Grade Pathology for Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Muscle & Nerve*, 52(4), 521–526.

Stubgen, J. (2007). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. A Quantitative Electromyographic Study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 47, 175–182.

Stübgen, J. P. (2008). Facioscapulohumeral muscular dystrophy: A radiologic and manometric study of the pharynx and esophagus. *Dysphagia*, 23(4), 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00455-007-9141-0>

Tawil, R., & Kissel, J. T. (2015). *Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy.*

Tawil, R., van der Maarel, S. M., & Tapscott, S. J. (2014). Facioscapulohumeral dystrophy: The path to consensus on pathophysiology. *Skeletal Muscle*, 4(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/2044-5040-4-12>

Theadom, A., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Balalla, S., Higgins, C., Bhattacharjee, R., Jones, K., Krishnamurthi, R., & Feigin, V. (2014). Prevalence of muscular dystrophies: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 43(3–4), 259–268. <https://doi.org/10.1159/000369343>

Tonini, M. M. O., Passos-Bueno, M. R., Cerqueira, A., Matioli, S. R., Pavanello, R., & Zatz, M. (2004). Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular Disorders*, 14(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2003.07.001>

Trevisan, C. P., Pastorello, E., Armani, M., Angelini, C., Nante, G., Tomelleri, G., Tonin, P., Mongini, T., Palmucci, L., Galluzzi, G., Tupler, R., & Barchitta, A. (2006). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy and Occurrence of Heart Arrhythmia. *European Neurology*, 56(1), 1–5.

Trevisan, C. P., Pastorello, E., Tomelleri, G., Vercelli, L., Bruno, C., Scapolan, S., & Siciliano, G. (2008). *Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions*. 1, 1353–1358. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02314.x>

Upadhyaya, M., Lunt, P. W., Sarfarazi, M., Broadhead, W., Daniels, J., Owen, M., & Harper, P. S. (1990). DNA marker applicable to presymptomatic and prenatal diagnosis of facioscapulohumeral disease. *The Lancet*, 336(8726), 1320–1321. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93005-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93005-A)

Urtizbera, J. (1997). Results of a French survey of individuals with FSHD. *FSH Watch (Publication of FSH Society USA)*, summer:37–40No Title.

Wagner, K. R. (2019). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(6), 1662–1681. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000801>

Wang, L. H., & Tawil, R. (2016). Facioscapulohumeral Dystrophy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(7). <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0667-0>

Wohlgemuth, M., De Swart, B. J. M., Kalf, J. G., Joosten, F. B. M., Van Der Vliet, A. M., & Padberg, G. W. (2006). Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*, 66(12), 1926–1928. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219760.76441.f8>

Wohlgemuth, M., Kooi, E. L. Van Der, Kesteren, R. G. Van, & Maarel, S. M. Van Der. (2004). *Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy*. 176–179.

Zatz, M., Marie, S. K., Cerqueira, A., Vainzof, M., Pavanello, R. C. M., & Passos-Bueno, M. R. (1998). The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *American Journal of Medical Genetics*, 77(2), 155–161. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980501\)77:2<155::AID-AJMG9>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980501)77:2<155::AID-AJMG9>3.0.CO;2-R)

Zouvelou, V., Rentzos, M., Zalonis, I., Filippopolitis, K., Manta, P., & Evdokimidis, I. (2008). Cognitive impairment and cerebellar atrophy in typical onset 4q35 facioscapulohumeral dystrophy. In *Muscle and Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.21100>

## 6 ARTIGO

### **CARACTERIZAÇÃO DA FALA, DEGLUTIÇÃO E COGNIÇÃO EM PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOUMERAL**

(A ser submetido ao periódico *Neuromuscular Disorders*)

(Fator de Impacto 3.115, Qualis A3)

Vanessa Brzoskowski dos Santos<sup>a</sup>, Jonas Alex Morales Saute<sup>b</sup>, Laís Alves Jacinto-Scudeiro<sup>c</sup>, Annelise Ayres<sup>c</sup>, Rafaela Soares Rech<sup>c</sup>, Alcyr Alves de Oliveira<sup>a</sup>, Maira Rozenfeld Olchik<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>d</sup>Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência: Maira Rozenfeld Olchik, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail – mairarozenfeld@hotmail.com

## Resumo

Objetivo: Realizar uma descrição do padrão de fala e deglutição na Distrofia Facioescapuloumeral (FSH), correlacionar com dados clínicos da doença e explorar a relação entre cognição, fala e deglutição. Métodos: Estudo transversal caso-controle em que pacientes com diagnóstico de FSH e indivíduos controles realizaram: avaliação da fala (análise acústica e perceptivo-auditiva); da deglutição através do *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet* (NDPCS) e *Eat Assessment Tool* (EAT-10); e do perfil cognitivo por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), fluência verbal com restrição fonológica (FAS), fluência verbal categórica (FAS-cat), *Trail Making Test* (TMT) e *Rey's Verbal Auditory Learning Test* (RAVLT). Resultados: Um total de 13 indivíduos com FSH e 36 controles saudáveis (10 para a análise de fala e 26 para os testes cognitivos) foram avaliados. Na fala houve diferença significativa entre os grupos nas bases motoras fonação e respiração. Em relação à deglutição, 2(15%) indivíduos apresentaram disfagia de grau leve e 7(53,8%) redução de força nos músculos da face. Foi observada diferença significativa nos testes de rastreio, atenção e memória de longo prazo quando comparado ao grupo controle. Conclusão: Pacientes com FSH apresentaram alterações leves de fala, deglutição e cognição não tendo correlação com o tempo de doença, idade de início dos sintomas e impacto na qualidade de vida. Prejuízos na cognição parecem não resultar em alterações de fala e deglutição, sendo estas relacionadas com a fraqueza muscular da face.

**Palavras-chaves:** Distrofia Facioescapuloumeral; Disartria; Fala; Disfagia; Cognição

## 1. Introdução

A Distrofia Muscular Facioescapuloumeral (FSH) é uma doença neuromuscular genética, na maioria das vezes causada por contração da região repetitiva subtelomérica D4Z4 do cromossomo 4(4q35), de herança autossômica dominante, denominada FSH1 [1–3]. Mais raramente a FSH é causada por variantes patogênicas nos genes *SMCHD1* e *DNMT3B* que levam a hipometilação da região repetitiva D4Z4, sendo essa forma de herança digênica, denominada FSH2 [4–6].

A FSH é caracterizada por fraqueza e atrofia muscular progressiva de predomínio nos músculos faciais, nos que fixam a escápula e revestem o úmero [7–9]. A prevalência mundial varia de 1 em 30.000 e a incidência de 1 em 15.000, sendo uma das formas de distrofias musculares mais frequentes em adultos [10–12].

Embora haja predomínio de envolvimento da musculatura facial, a literatura sobre aspectos de fala e deglutição na FSH é escassa. Os poucos relatos descrevem dificuldade de comunicação verbal e alterações na deglutição associada à fraqueza muscular da face [13–15]. Os estudos sobre alterações no sistema nervoso central (SNC) em pacientes com FSH também são escassos, com alguns relatos de alterações em estudos de ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral e de prejuízo cognitivo em atenção, memória, percepção espacial e formação de conceito [16–18]. Não há caracterização padronizada, objetiva e detalhada sobre os aspectos de fala, deglutição e cognição e sua interação na FSH.

Dessa forma, o objetivo do estudo foi realizar uma ampla caracterização do padrão de fala e da deglutição de pacientes com FSH, correlacionar com dados clínicos de gravidade da doença, bem como explorar a relação entre cognição, fala e deglutição.

## **2. Métodos**

### *2.1. Desenho e população do estudo*

Este é um estudo transversal, caso-controle, realizado em um hospital de referência da região sul, localizado na cidade de Porto Alegre, Brasil, no período de abril a novembro de 2019. Inicialmente, os critérios diagnósticos foram revisados em prontuário eletrônico. Foram incluídos pacientes com suspeita clínica de FSH e/ou confirmação molecular, apresentando idade igual ou acima de 18 anos, atendidos nos ambulatórios integrados de Neurologia e Genética Médica deste hospital. Foram excluídos os sujeitos que apresentaram outras condições neurológicas ou sistêmicas que pudessem interferir nos resultados dos testes. Indivíduos saudáveis e não relacionados, pareados por sexo e idade foram recrutados na comunidade como grupo controle. O consentimento por escrito foi obtido por todos os indivíduos previamente a participação no estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob registro nº 170552.

### *2.2. Coleta de dados*

As avaliações dos indivíduos do estudo foram realizadas por um único avaliador. Após incluir os dados sociodemográficos retirados de prontuário eletrônico (idade, sexo, escolaridade, idade de início dos sintomas e tempo de doença), o estadiamento da doença foi quantificado pela escala modificada de *Gardner-Medwin-Walton* (GMWS), dividida em 10 graus (0-9), sendo crescente em gravidade [19]. O questionário *Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey* (SF-36) foi aplicado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes [20]. Além disso, os indivíduos realizaram avaliação da fala, da deglutição e da cognição que serão descritos a seguir.

### *2.3. Avaliação da fala*

Composta por tarefas que avaliam as cinco bases motoras da fala: fonação (vogal /a/ sustentada em uma única respiração e repetição); ressonância (vogal

/a/ sustentada em uma única respiração e repetição); prosódia (contagem dos números de 20 a 30); respiração (vogal /a/ sustentada em uma única respiração e repetição); e articulação (repetição alternada da sequência de sílabas pa-ta-ka o mais rápido que o indivíduo conseguir; repetição da sequência /iu/ alternadamente). Para a gravação dos sujeitos utilizou-se o software *Audacity versão 2.3.2*, em ambiente com isolamento acústico, utilizando o microfone KARSECT HT-9 com o adaptador Andrea Pureaudio USB. A análise acústica da fala foi feita através do software PRAAT 5.1 ([www.praat.org](http://www.praat.org)) [21]. Na análise perceptivo-auditiva cinco fonoaudiólogas cegas para o diagnóstico analisaram os áudios e classificaram cada uma das cinco bases motoras da fala em normal, alteração leve, moderada e grave.

#### *2.4. Avaliação da deglutição*

Realizada a partir dos seguintes instrumentos: *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet* – NDPCS que consiste em uma breve avaliação clínica e funcional da deglutição, composto por 28 itens e divididos em três etapas [22]; *Eat Assessment Tool* - EAT-10 com pontuação de 0 a 40, sendo que escores maiores que 3 indicam risco de disfagia orofaríngea [23]. Foi utilizada a consistência líquida (100 ml de água no copo) para a avaliação funcional da deglutição que foi classificada em deglutição normal, funcional, disfagia leve, disfagia leve a moderada, disfagia moderada, disfagia moderada a grave e disfagia grave através do Protocolo Fonoaudiológico de Risco para Disfagia [24].

#### *2.5. Avaliação da cognição*

A avaliação cognitiva foi realizada a partir dos seguintes instrumentos e classificada em normal ou alterada, conforme idade e escolaridade: Mini Exame do Estado Mental – MEEM [25]; *Montreal Cognitive Assessment* – MoCA [26]; Fluência Verbal com restrição fonológica – FAS [27]; Fluência Verbal categórico - FAS-cat [28]; *Trail Making Test* – TMT [29]; *Rey's Verbal Auditory Learning Test* – RAVLT [30].

## *2.6. Análise Estatística*

As variáveis independentes (idade, escolaridade, idade de início da doença, tempo de doença e GMWS) e a análise perceptiva da fala foram apresentadas por meio de análises descritivas (frequências absoluta e relativa, assim como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico). O teste estatístico foi selecionado de acordo com a distribuição dos dados fornecidos pelo teste Shapiro-Wilk e histogramas. Para a análise acústica da fala entre grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para a correlação dos escores de fala com as variáveis independentes, o teste de correlação de Spearman. Na análise dos testes de cognição entre os grupos caso e controle foi utilizado o teste T de Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme a distribuição normal ou não das amostras. As correlações dos escores de desempenho cognitivo com as variáveis independentes foram realizadas com o teste de correlação de Person ou Spearman. Para a correlação entre os testes cognitivos e o desempenho de fala na análise acústica e a deglutição foi utilizado o teste de Spearman. A significância estatística foi definida como valor de  $p < 0.05$ . Na avaliação da deglutição foi realizada a análise descritiva dos resultados com o objetivo de descrever os achados mais prevalentes na FSHD e a correlação com as variáveis independentes foi realizada com teste de Spearman. O software estatístico utilizado foi o SPSS versão 22.0.

## **3. Resultados**

Foram recrutados inicialmente 26 pacientes com FSH que constavam nos bancos de dados do ambulatório de genética das doenças neuromusculares do hospital, desses, 13 foram excluídos pelos seguintes motivos: 5 (19.23%) por tentativa de contato sem sucesso; 4 (15.38%) não compareceram a data agendada para avaliação; 3 (11.53%) não aceitaram participar do estudo; 1 (3.85%) era menor de 18 anos. A amostra final do estudo foi composta de 13 indivíduos (7 famílias) com FSH. Para a avaliação da fala foram incluídos 10 indivíduos controles saudáveis no estudo (Controles 1). Na avaliação da cognição foi possível dobrar o número de indivíduos controles comparados ao grupo FSH obtendo, assim, resultados com maior poder estatístico. Com isso,

a avaliação da cognição foi composta por 26 indivíduos controles saudáveis (Controles 2). A Tabela 1 mostra a caracterização clínica e demográfica destes grupos.

### *3.1. Resultados de fala*

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise de fala separada de acordo com a base motora dos indivíduos do grupo FSH e controle na análise perceptivo-auditiva. Com relação à análise acústica de ambos os sexos observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos FSH e controle nas bases motoras fonação e respiração (Tabela 3). Verificou-se uma correlação positiva e significativa com a escolaridade de indivíduos com FSH e a respiração na análise acústica ( $r= 0.624$ ,  $p= 0.023$ ). Os dados de fala na análise acústica não obtiveram correlação significativa com a GMWS, o tempo de doença, idade de início dos sintomas e a qualidade de vida destes indivíduos.

Na variável frequência fundamental da fala devido à existência de diferença entre os sexos, com valores distintos entre si, realizou-se a análise acústica entre grupos apenas do sexo feminino. Assim, ao analisarmos indivíduos com FSH e controle, todos do sexo feminino e sem diferença significativa de idade ( $p= 0.456$ ), observou-se que apenas a base motora respiração apresentou uma diferença significativa entre os grupos [5.95 (3.72-7.50) para 9.37 (8.46-11.45),  $p= 0.009$ ]. Este resultado não teve uma correlação significativa com os dados clínicos da doença. Não foi realizada a análise acústica da fala do sexo masculino devido à amostra ser muito pequena (havia apenas 4 indivíduos do sexo masculino com FSH).

### *3.2. Resultados de deglutição*

Dos 13 pacientes com FSH, 2 indivíduos (15%) do sexo feminino apresentaram disfagia de grau leve. A pontuação média do EAT-10 foi de 1.15 ( $\pm 1.86$ ) e do NDPCS de 2.76 ( $\pm 1.83$ ). Ao analisar o item no instrumento

NDPCS em que aparece maior alteração na pontuação, observou-se que 7 (53,84%) indivíduos apresentaram redução de força dos músculos da face e 9 (69,23%) ausência de contração faríngea de reflexo de gag. Além disso, 6 (46,15%) apresentaram desvio de protrusão labial e 9 (69,23%) relataram não conseguir realizar movimentos com os lábios, como fazer bico e assobiar. Destes nove pacientes com dificuldade de realizar movimentos, 5 (55,5%) apresentaram alterações em uma ou mais bases motoras da fala na análise perceptivo-auditiva, sendo elas fonação e articulação.

Com relação ao instrumento NDPCS, verificou-se uma correlação positiva e significativa com a GMWS ( $r= 0.604$ ,  $p= 0.029$ ). Ao analisarmos individualmente os dois pacientes que apresentaram disfagia de grau leve, observamos que ambos atingiram os valores mais altos na GMWS (oito e seis). Não se observou correlação na avaliação clínica da deglutição com a qualidade de vida, o tempo de doença e a idade de início dos sintomas.

### *3.3.Resultados de cognição*

A Tabela 4 mostra o desempenho dos indivíduos com FSH nos testes cognitivos. Na análise comparativa entre o grupo FSH e controle encontrou-se diferenças significativas nos testes de rastreio cognitivo, atenção e memória de longo prazo (Tabela 5).

Verificou-se uma correlação com o nível de escolaridade no grupo FSH e os seguintes testes [MEEM ( $r= 0.677$ ,  $p= 0.011$ ); MOCA ( $r= 0.556$ ,  $p= 0.048$ ); TMT A ( $r= -0.704$ ,  $p= 0.007$ ); A7 ( $r= 0.644$ ,  $p= 0.013$ )]. O prejuízo na memória de longo prazo apresentou correlação com a idade de início dos sintomas ( $r= -0.593$ ,  $p= 0.033$ ). Não houve correlação significativa entre parâmetros cognitivos e a GMWS, o tempo de doença e a qualidade de vida destes indivíduos.

### *3.4. Correlação entre cognição, fala e deglutição*

Ao analisar os resultados da análise acústica da fala com a cognição, observou-se uma correlação direta entre a base motora respiração e os testes de rastreio MEEM ( $r= 0.587$ ,  $p= 0.035$ ); MOCA ( $r= 0.669$ ,  $p= 0.012$ ), demonstrando que quanto menor o tempo de fonação pior o desempenho nos testes cognitivos. Não houve correlação significativa entre os testes de cognição e o NDPCS.

## **4. Discussão**

No presente estudo foi realizada uma caracterização detalhada dos aspectos de fala, deglutição e cognição de pacientes com FSH atendidos em um serviço de referência em doenças raras no Sul do Brasil. Encontramos disartria leve em quase metade dos pacientes quando avaliados pelas análises perceptivo-auditiva e acústica da fala, com alterações nas bases motoras fonação e respiração. Encontramos disfagia leve em 15% dos pacientes, sendo a auto-avaliação do risco para disfagia observado no EAT-10 compatível com os achados clínicos da deglutição. Foram encontradas alterações cognitivas leves, em atenção e memória de longo prazo.

Esse é o primeiro estudo, até o momento, que caracterizou a fala de pacientes com FSH por meio de análise perceptivo-auditiva e acústica da fala. Quase metade dos pacientes com FSH apresentaram a base motora fonação alterada na análise perceptivo-auditiva quando comparada com o grupo controle. Na análise acústica de ambos os sexos observou-se alterações nas bases motoras de fonação e respiração, corroborando em parte com o encontrado na análise perceptivo-auditiva. Assim, verifica-se a importância de se fazer as duas análises, visto que a análise acústica mostrou-se complementar à auditiva [31].

Com relação à base motora respiração, medida na análise acústica pelo tempo máximo de fonação (TMF), observou-se que tanto na análise dos pacientes de ambos os sexos como somente do sexo feminino, os valores eram bem abaixo do padrão de normalidade e menores que o grupo controle

[32]. Uma hipótese é que essa redução no tempo máximo de fonação possa estar relacionada com a fadiga e fraqueza muscular [13,33,34]. Pacientes com FSH apresentam, como uma característica intrínseca da doença, fraqueza muscular respiratória que pode envolver o diafragma e os músculos abdominais expiratórios [11]. Clinicamente, esses indivíduos podem apresentar fadiga diante de discursos mais longos ou sustentação de emissão fonatória/laríngea.

No subsistema fonação, seis (46.2%) dos pacientes apresentaram alterações leves na análise perceptivo-auditiva. Alterações nesta base motora possivelmente também ocorram devido à fadiga e fraqueza muscular, o que pode impactar na qualidade vocal contribuindo para fala ininteligível. Na análise acústica de ambos os sexos, também se observou que os pacientes com FSH apresentaram valores significativamente maiores para *shimmer* e *jitter* quando comparado ao grupo controle. Contudo, ao analisarmos esses parâmetros apenas no sexo feminino, não encontramos diferença estatísticas entre os grupos. Isso pode ter ocorrido devido ao pequeno tamanho amostral. Além disso, não foi possível analisar a amostra do sexo masculino separadamente, o que não nos permite inferir se a fonação é uma alteração que ocorre em um gênero específico ou em ambos.

Apesar dos pacientes com FSH apresentarem uma redução de força nos músculos da face, prejuízo na articulação foi percebido em apenas três (21.3%) dos pacientes. Já na análise acústica não foi identificado alterações dessa base motora quando comparada com o grupo controle. A diadococinesia é bastante usada para medir a qualidade articulatória de pacientes com doenças neurológicas e alterações nessa base podem estar relacionadas com prejuízos na cognição [35,36]. A hipótese inicial é que por ser tratar de uma amostra com a predominância de indivíduos com alterações cognitivas e gravidade de doença leve, prejuízos na articulação podem ainda não ser evidentes.

Na avaliação clínica da deglutição apenas 15% dos pacientes apresentaram disfagia orofaríngea de grau leve, caracterizada por alterações na fase faríngea (atraso na deglutição faríngea, redução na elevação faríngea e múltiplas deglutições). Em um estudo com videofluoroscopia se observou que a

diminuição de força da língua em pacientes com FSH é consistente com o atraso na deglutição faríngea [37]. Observamos que alterações na deglutição estiveram relacionadas com a piora da gravidade da doença. Estes dados vão ao encontro da literatura, onde a prevalência relatada de disfagia em pacientes com FSH varia de 2% a 25%, sendo caracterizada geralmente por uma disfagia de grau leve e ocorrendo em casos mais avançados da doença [13–15,37,38].

Em relação à funcionalidade alimentar, todos os pacientes apresentaram dieta oral normal, sem restrições ou necessidade de preparo especial. A auto-avaliação do risco para disfagia observado no EAT-10 dos pacientes com FSH foi compatível com os achados clínicos da deglutição, mostrando confiabilidade na auto percepção dos pacientes, podendo esse instrumento ser útil na identificação precoce de sintomas.

Observou-se também que a maioria dos pacientes apresentou redução de força dos músculos da face e ausência de reflexo de GAG. Estas alterações também foram observadas em estudos anteriores, os quais relatam prejuízos relacionados, principalmente, à fraqueza de língua, mandíbula e diminuição de resistência de compressão da bochecha [13,37]. Verificamos também, que os pacientes apresentaram desvio de protrusão labial e relataram não conseguir fazer movimentos com os lábios (bico e assobiar), podendo estas alterações estarem relacionadas com o músculo orbicular da boca e o zigomático maior que são os mais afetados nestes pacientes [39].

Na avaliação cognitiva mais da metade dos pacientes com FSH tiveram um pior desempenho dos testes de cognição conforme normalidade para idade e escolaridade. Quando comparado com o grupo controle observou-se uma diferença significativa nos testes de rastreio cognitivo e em testes que envolvem atenção e memória de longo prazo. Nossos achados corroboram em parte o relato de caso descrito por Zouvelou et al. (2008) em que os pesquisadores também identificaram prejuízos nas funções atenção e memória. Estudos de imagem mostram que a perda de substância cinzenta predominante no lobo frontal esquerdo, cíngulo anterior e córtex fronto-polar direito e hiperintensidades de sinal na substância branca (inespecíficas de

predomínio periventricular) destes pacientes poderiam estar associadas a alterações cognitivas na FSH [18,40].

Sistiaga et al. (2009) identificaram que pacientes com tamanho de fragmento <24 kb mostraram um quociente de inteligência significativamente reduzido e dificuldades com função verbal e tarefas visuo-construtivas. Assim como nossos achados, este estudo não encontrou correlação significativa entre o desempenho nos testes cognitivos e a gravidade motora da doença. Comparado a outros estudos da literatura, nossos participantes apresentaram um pior desempenho nos testes de cognição.

Outro ponto a destacar, foi que observamos uma correlação entre os testes de rastreio e a fala (respiração). Entretanto, acreditamos que na FSH a cognição não impacte na fala, sendo, nossa hipótese principal a que esta correlação tenha acontecido devido à fadiga, visto que a base motora envolvida foi a respiração. A fadiga severa é relatada por 61% dos pacientes com FSH e está relacionada com prejuízos no funcionamento físico e social, na saúde geral e mental, no planejamento e na concentração [33,34,41].

Importante ressaltar que não houve uma correlação das alterações de fala, deglutição e cognição com a avaliação da qualidade de vida pelo indivíduo, mostrando possivelmente que em função das alterações serem discretas, nesse momento, não traziam impacto na qualidade de vida. Além disso, estas alterações também não tiveram relação com tempo de doença e idade de início dos sintomas, mostrando que estes prejuízos parecem não acompanhar a progressão da incapacidade gerada pela fraqueza da musculatura apendicular, manifestando-se em momentos diferentes do curso da doença e necessitando de atenção clínica constante para detecção de sintomas.

Como principais limitações, citamos a ausência de diagnóstico molecular de FSH1 em todos os casos. Foram incluídos apenas indivíduos com sinais característicos de FSH em si ou em membros de sua família. Casos atípicos foram incluídos apenas com confirmação molecular. O estudo foi exploratório, não havendo desfecho único principal, dessa forma não foi realizado cálculo amostral. Entretanto, considerando a raridade da condição e os diversos achados de alterações em fala e cognição mesmo com uma amostra

relativamente pequena, sugerem que o tamanho amostral tenha sido adequado para a maioria dos desfechos. Será importante a realização de estudos com maiores tamanhos amostrais para avaliar possíveis diferenças entre os sexos nos parâmetros avaliados, em especial, relacionados à fala. Estudos longitudinais serão importantes para identificar o surgimento e avaliar a progressão dos achados de fala, cognição e deglutição em comparação com a progressão dos achados motores mais usuais da doença.

## **5. Conclusão**

Pacientes com FSH apresentaram disartria leve com alterações nas bases motoras fonação e respiração, disfagia de grau leve e declínio no desempenho de tarefas que envolvem atenção e memória de longo prazo. Essas alterações não tiveram associação com o tempo de doença, idade de início dos sintomas e com a qualidade de vida destes pacientes. A presença de disfagia esteve relacionada com a piora da gravidade da doença. Não se observou correlação entre a piora no desempenho cognitivo e as alterações de fala e deglutição, sendo estas relacionadas com a fraqueza muscular da face.

## **Referências:**

- [1] Deutekom JCT va., Wljmenga C, Tlenhoven EAE va., Gruter AM, Hewitt JE, Padberg GW, et al. FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum Mol Genet* 1993. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.12.2037>.
- [2] Ricci G, Scionti I, Sera F, Govi M, D'Amico R, Frambolli I, et al. Large scale genotype-phenotype analyses indicate that novel prognostic tools are required for families with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brain* 2013. <https://doi.org/10.1093/brain/awt226>.

- [3] Sarfarazi M, Wijmenga C, Upadhyaya M, Weiffenbach B, Hyser C, Mathews K, et al. Regional mapping of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on 4q35: Combined analysis of an international consortium. *Am J Hum Genet* 1992;51:396–403.
- [4] de Greef JC, Lemmers RJLF, van Engelen BGM, Sacconi S, Venance SL, Frants RR, et al. Common epigenetic changes of D4Z4 in contraction-dependent and contraction-independent FSHD. *Hum Mutat* 2009;30:1449–59. <https://doi.org/10.1002/humu.21091>.
- [5] Lemmers RJLF, O’Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2012;22:463–70. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.09.004>.
- [6] Blewitt ME, Gendrel AV, Pang Z, Sparrow DB, Whitelaw N, Craig JM, et al. SmcHD1, containing a structural-maintenance-of-chromosomes hinge domain, has a critical role in X inactivation. *Nat Genet* 2008;40:663–9. <https://doi.org/10.1038/ng.142>.
- [7] Greco A, Goossens R, van Engelen B, van der Maarel SM. Consequences of epigenetic derepression in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Genet* 2020;1. <https://doi.org/10.1111/cge.13726>.
- [8] Wagner KR. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25:1662–81. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000801>.
- [9] Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Clin* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.003>.
- [10] Deenen JCW, Arnts H, Maarel SM Van Der, Deenen JCW, Bakker E. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy 2014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000797>.
- [11] Henke C, Spiesshoefer J, Kabitz HJ, Herkenrath S, Randerath W, Brix T,

- et al. Respiratory muscle weakness in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle and Nerve* 2019;60:679–86. <https://doi.org/10.1002/mus.26717>.
- [12] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43:259–68. <https://doi.org/10.1159/000369343>.
- [13] Mul K, Berggren KN, Sills MY, McCalley A, Van Engelen BGM, Johnson NE, et al. Effects of weakness of orofacial muscles on swallowing and communication in FSHD. *Neurology* 2019. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007013>.
- [14] Statland JM, Tawil R. Risk of functional impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle and Nerve* 2014;49:520–7. <https://doi.org/10.1002/mus.23949>.
- [15] Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, Funakoshi M, Komori T, Hayashi YK, et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001;57:733–5. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.733>.
- [16] Zouvelou V, Rentzos M, Zalonis I, Filippopolitis K, Manta P, Evdokimidis I. Cognitive impairment and cerebellar atrophy in typical onset 4q35 facioscapulohumeral dystrophy. *Muscle and Nerve* 2008. <https://doi.org/10.1002/mus.21100>.
- [17] Sistiaga A, Camaño P, Otaegui D, Ibáñez B, Ruiz-Martinez J, Martí-Massó JF, et al. Cognitive function in facioscapulohumeral dystrophy correlates with the molecular defect. *Genes, Brain Behav* 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00442.x>.
- [18] Quarantelli M, Lanzillo R, Vecchio D, Mollica C, Prinster A, Iadicicco L, et al. Modifications of brain tissue volumes in facioscapulohumeral dystrophy 2006;32:1237–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.226>.
- [19] Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency 2002:461–

70.

- [20] Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinao I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol* 1999.
- [21] Boersma P, Weenink D. Praat, a system for doing phonetics by computer 2001:*Glott Int* 5:341–345.
- [22] Magalhães Junior HV, Pernambuco L de A, Souza LBR de, Ferreira MAF, Lima KC de. Tradução e adaptação transcultural do Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet para o português brasileiro. *CoDAS* 2013. <https://doi.org/10.1590/s2317-17822013000400012>.
- [23] Gonçalves MIR, Remaili CB, Behlau M. Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Eating Assessment Tool - EAT-10. *Codas* 2013;25:601–4. <https://doi.org/10.1590/s2317-17822013.05000012>.
- [24] Padovani A, Moraes D, Mangili L, Andrade C. Protocolo Fonoaudiológico de Avaliação do Risco para Disfagia (PARD) Dysphagia Risk Evaluation Protocol. *Rev Soc Bras Fonoaudiol* 2007;12(3):199–205.
- [25] Brucki SMD, Nitrin R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777–81. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500014>.
- [26] Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza O V. Brief screening for mild cognitive impairment: Validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013. <https://doi.org/10.1002/gps.3787>.
- [27] Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00095-4).
- [28] Dozzi Brucki SM, Fleury Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PHF.

- Normative data: Category verbal fluency. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56–61. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1997000100009>.
- [29] Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8).
- [30] Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LDSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:324–9. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000053>.
- [31] Carrillo L, Ortiz KZ. Análise vocal ( auditiva e acústica ) nas disartrias \*\*\*  
Vocal analysis ( auditory - perceptual and acoustic ) in dysarthrias 2007;19:381–6.
- [32] Behlau M. Voz: o livro do especialista, 1. Rio Janeiro Revinter 2001:53–79.
- [33] Schipper K, Bakker M, Abma T. Fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a qualitative study of people’s experiences. *Disabil Rehabil* 2017;39:1840–6. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1212109>.
- [34] Voet NBM, Bleijenberg G, Padberg GW, van Engelen BGM, Geurts ACH. Effect of aerobic exercise training and cognitive behavioural therapy on reduction of chronic fatigue in patients with facioscapulohumeral dystrophy: Protocol of the FACTS-2-FSHD trial. *BMC Neurol* 2010;10. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-56>.
- [35] Kumar S, Kar P, Singh D, Sharma M. Analysis of diadochokinesis in persons with Parkinson’s disease. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ* 2018. [https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu\\_66\\_18](https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu_66_18).
- [36] Smith KM, Caplan DN. Communication impairment in Parkinson’s disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain Lang* 2018;185:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.08.002>.

- [37] Wohlgemuth M, De Swart BJM, Kalf JG, Joosten FBM, Van Der Vliet AM, Padberg GW. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006;66:1926–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219760.76441.f8>.
- [38] Stübgen JP. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: A radiologic and manometric study of the pharynx and esophagus. *Dysphagia* 2008;23:341–7. <https://doi.org/10.1007/s00455-007-9141-0>.
- [39] Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings CGC, van Engelen BGM. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract Neurol* 2016;16:201–7. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001353>.
- [40] Fierro B, Daniele O, Aloisio A, Buffa D, La Bua V, Oliveri M, et al. Evoked potential study in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1997;95:346–50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00223.x>.
- [41] Kalkman JS, Schillings ML, Van Der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, Van Engelen BGM, et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1406–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.050005>.

Tabela 1

Dados demográficos dos indivíduos com FSH e controles

	<b>FSH (N=13)</b>	<b>Controles 1 (N=10)</b>	<b>Controles 2 (N=26)</b>
<b>Sexo Feminino</b>	9 (69.23%)	6 (60%)	18 (69,2%)
<b>Idade</b>	49.5 (13.2)	45.6 (12.24)	49.3 (12.7)
<b>Nível Educacional</b>	8.6 (4.1)	-	11.5 (2.7)
<b>Idade início de doença</b>	42.7 (15.9)	-	-
<b>Tempo de doença</b>	6.7 (5.9)	-	-
	0-1 (2.6%)		
	1-2 (5.1%)		
	2-0 (0%)		
	3-0 (0%)		
<b>GMWS</b>	4-6 (15.4%)	-	-
	5-2 (5.1%)		
	6-1 (2.6%)		
	7-0 (0%)		
	8-1 (2.6%)		
	9-0 (0%)		

Os dados são mostrados como média em anos (desvio padrão), exceto o sexo e GMWS que são mostrados como frequências. FSH = Distrofia Facioescapuloumeral; GMWS = Gardner-Medwin-Walton.

Tabela 2  
 Dados da análise perceptivo-auditiva

	FSH		Controles 1	
	(N=13)	Classificação	(N=10)	Classificação
<b>Fonação</b>	6 (46,2%)	Alterado leve	1 (7,7%)	Alterado leve
<b>Respiração</b>	1 (7.7%)	Alterado leve	0 (0%)	-
<b>Ressonância</b>	1 (7.7%)	Alterado leve	0 (0%)	-
<b>Articulação</b>	3 (23.1%)	Alterado leve	0 (0%)	-
<b>Prosódia</b>	0 (0%)	-	0 (0%)	-

Os dados são mostrados como frequências. FSH = Distrofia Facioescapuloumeral.

Tabela 3  
 Comparação entre grupos dos parâmetros de análise acústica

	<b>FSH (N = 13)</b>	<b>Controles 1 (N = 10)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Jitter local</b>	0.70% (0.44-1.23)	0.33% (0.23-0.75)	0.044*
<b>Jitter absoluto</b>	50.01% (26.88-76.90)	29.79% (16.10-45.10)	0.082
<b>Jitter rap</b>	0.36% (0.21-0.65)	0.18% (0.11-0.39)	0.032*
<b>Shimmer dda</b>	14.07% (10.39-19.84)	10.42% (5.65-12.28)	0.072
<b>Shimmer local</b>	10.79dB (8.72-14.39)	7.90dB (4.72-10.43)	0.030*
<b>Shimmer apq3</b>	4.69% (3.46-6.61)	3.52% (1.87-4.09)	0.082
<b>Shimmer apq5</b>	7.13% (5.43-9.15)	4.83% (2.95-6.34)	0.026*
<b>Shimmer apq11</b>	12.63% (9.12-14.19)	8.15% (4.93-11.25)	0.030*
<b>FF média vogal</b>	161.02Hz (127.23-191.91)	162.03Hz (111.55-207.98)	0.951
<b>FF mínima vogal</b>	125.12Hz (93.35-168.20)	94.64Hz (76.92-155.36)	0.264
<b>FF máxima vogal</b>	251.18Hz (171.20-403.76)	215.16Hz (129.90-411.85)	0.804
<b>FF DP vogal</b>	18.86Hz (3.50-59.85)	20.38Hz (1.11-47.56)	0.951
<b>TMF vogal<sup>a</sup></b>	6.09 (3.61-9.33)	9.37 (8.28-12.25)	0.047*
<b>FF média contagem</b>	187.96Hz (144.01-216.71)	168.28Hz (99.62-186.10)	0.094
<b>FF mínima contagem</b>	77.13Hz (73.69-92.82)	80.24Hz (77.24-85.89)	0.620
<b>FF máxima contagem</b>	442.60Hz (348.69-487.03)	445.17Hz (253.37-491.90)	0.710
<b>FF DP contagem</b>	70.45Hz (39.96-84.77)	39.17Hz (20.93-58.32)	0.063
<b>PATAKA<sup>a</sup></b>	5.59 (4.73-6.07)	5.62 (4.61-6.45)	0.852
<b>IU<sup>a</sup></b>	0.88 (0.81-0.98)	0.95 (0.83-1.24)	0.336
<b>IU F1</b>	523.04Hz (457.17-570.53)	510.80Hz (470.88-622.22)	0.598
<b>IU F2</b>	1752.25Hz (1671.29-1823.87)	1836.56Hz (1614.20-1904.91)	0.251
<b>IU F3</b>	2964.16Hz (2807.62-3095.68)	2983.76Hz (2856.18-3038.25)	0.687
<b>IU F4</b>	4032.51Hz (3939.74-4112.93)	3926.34Hz (3833.21-4030.95)	0.114

Os valores são mostrados em mediana (intervalo interquartil). \*P<0.05. FSH = Distrofia Facioescapuloumeral; FF = Frequência Fundamental; TMF = tempo máximo de fonação; <sup>a</sup>sílabas por segundo.

Tabela 4  
Análise descritiva dos escores de cognição no grupo FSH

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Alterado</b>
<b>MEEM</b>	23	30	26.76	2.45	46.15% (6)
<b>MOCA</b>	18	29	23.00	3.51	76.92% (10)
<b>FAS</b>	17	50	31.84	10.69	15.38% (2)
<b>FAS-cat</b>	13	28	18.23	4.41	0% (0)
<b>TMT A</b>	44	182	98.46	48.32	100% (13)
<b>TMT B</b>	57	291	172.53	89.14	69.23% (9)
<b>RAVLT</b>	20	61	34.53	12.09	61.53% (8)
<b>A6</b>	4	15	6.76	3.05	76.92% (10)
<b>A7</b>	3	15	6.30	3.42	61.53% (8)

MMSE = Mini Mental State Examination; MOCA = Montreal Cognitive Assessment; FAS = verbal fluency with phonological restriction; FAS-cat = verbal categorical fluency (animals); TMT = Trail Making Test; RAVLT = A6 and A7, Rey's Verbal Auditory Learning Test.

Tabela 5  
 Comparação nos testes cognitivos entre caso e controle

	<b>FSH (N=13)</b>	<b>Controles 2 (N=26)</b>	<b>p-valor</b>
<b>MEEM</b>	26 (25.5-29.5)	29 (28-30)	0.038*
<b>MOCA</b>	23 (19.5-26)	28 (27-28)	0.000**
<b>FAS</b>	31.84 (10.69)	37.11 (5.42)	0.115
<b>FAS-cat</b>	18.23 (4.41)	19.65 (2.26)	0.292
<b>TMT A</b>	80 (58.5-138)	57 (51.7-79.2)	0.037*
<b>TMT B</b>	123 (95.5-263)	123 (97-162)	0.388
<b>RAVLT</b>	34.53 (12.09)	38.84 (4.81)	0.237
<b>A6</b>	6.76 (3.05)	8.23 (1.94)	0.077
<b>A7</b>	6 (3.5-8)	7 (7-9)	0.027*

Os valores são mostrados em mediana (intervalo interquartil), exceto FAS, FAS-cat, RAVLT e A6 que são mostrados em média (desvio padrão). \*P<0.05 e \*\*P<0.001. FSH = Distrofia Facioescapuloumeral; MMSE = Mini Mental State Examination; MOCA = Montreal Cognitive Assessment; FAS = verbal fluency with phonological restriction; FAS-cat = verbal categorical fluency (animals); TMT = Trail Making Test; RVALT = A6 and A7, Rey's Verbal Auditory Learning Test.

## 7 CONCLUSÃO GERAL

Esta dissertação teve como objetivo principal realizar a caracterização da fala, deglutição e perfil cognitivo de pacientes com FSH e correlacionar com dados clínicos da doença. Consideramos que este objetivo tenha sido atingido, uma vez que a definição dos achados clínicos mais prevalentes de fala, deglutição e cognição foram levantadas. Pôde-se concluir que os pacientes com FSH apresentaram: disartria leve com alteração nas bases motoras fonação e respiração; disfagia de grau leve; e prejuízos nos testes de rastreio, atenção e memória de longo prazo. Estas alterações não tiveram relação com o tempo de doença e idade de início dos sintomas, bem como não impactaram na qualidade de vida destes pacientes. A presença de disfagia em pacientes com FSH esteve relacionada com a piora da gravidade da doença.

O objetivo secundário foi explorar a relação da cognição com a fala e a deglutição. Consideramos também ter atingido este objetivo visto que observamos neste estudo que prejuízos na cognição de pacientes com FSH parecem não resultar em alterações de fala e deglutição, sendo estas relacionadas com a fraqueza muscular da face.

Por fim, os resultados observados neste estudo sugerem a relevância do tema e a necessidade de mais estudos de forma longitudinal, buscando identificar os momentos exatos em que essas alterações ocorrem e o grau de progressão da doença.

## ANEXOS

### ANEXO A

Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL ;  
HCPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO DOS ASPECTOS FONOAUDIOLÓGICOS NAS DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS E FACIOESCAPULOUMERAL

**Pesquisador:** MAIRA ROZENFELD OLCHIK

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 3

**CAAE:** 71543917.3.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.901.540

##### Apresentação do Projeto:

Algumas distrofias musculares ao longo do desenvolvimento da doença podem apresentar sintomas e alterações relacionadas a fonoaudiologia. Esse estudo tem como objetivo caracterizar os aspectos fonoaudiológicos: cognição, deglutição e fala, em pacientes que possuem diagnóstico clínico e/ou molecular de Distrofia Muscular de Cinturas e Distrofia Muscular Facioescapulohumeral. Para avaliar a cognição irá ser utilizado o Mini Exame do Estado Mental, Montreal Cognitive Assessment, Fluência Verbal com Restrição Fonológica e o Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey. Para avaliação clínica da deglutição será utilizado o Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet, a Escala Funcional de Ingestão Via Oral, o Instrumento de Auto Avaliação da Alimentação, Questionário de Detecção de Disfagia em Pacientes com Doença de Parkinson e a Videofluoroscopia para pacientes que apresentarem disfagia moderada ou grave. Para a caracterização da fala serão utilizados o Questionário Radboud Oral Inventory Motor for Parkinson's Disease e o Protocolo de Avaliação dos Distúrbios Adquiridos de Fala. Para avaliação da qualidade de vida desses pacientes será utilizado a escala Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey. Esse estudo irá quantificar a gravidade neurológica dos pacientes com a escala Gardner-Medwin-Walton e se necessário serão

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.901.540

encaminhados para análise genética para a confirmação do diagnóstico.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Realizar a caracterização clínica da disartria, disfagia e cognição na Distrofia Muscular Facioescapuloumeral e Distrofias Musculares de Cinturas.

Objetivo Secundário:

Caracterizar a disartria com os diferentes loci de LGMD e loci de FHSD (quando disponível)

Caracterizar a disfagia com os diferentes loci de LGMD e loci de FHSD (quando disponível)

Caracterizar a cognição com os diferentes loci de LGMD e loci de FHSD (quando disponível)

Correlacionar os achados de disartria, disfagia e cognição com a idade, idade de início dos sintomas, gravidade motora, sexo e escolaridade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os possíveis riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: exposição à radiação (equivalente a 70 Raio-X de tórax) e ao contraste durante o exame de videofluoroscopia. Essa exposição é sempre medida pela física médica, para garantir a segurança do participante. Embora, a radiação emitida é equivalente a 70 Raio-X de tórax a radiação utilizada é pequena, e o exame tem a duração de pouco

segundos de emissão da radiação. O contraste será feito com o sulfato de bário que não é um material perigoso ou que traz riscos à saúde segundo a ECC diretivo 67/548. Desconforto ao paciente caso ocorra alguma dificuldade de ingerir os alimentos, durante a avaliação clínica e o exame, como tosse e engasgo. Tempo necessário para a participação no estudo.

Benefícios:

Todos os pacientes que apresentarem alterações serão acompanhados no Ambulatório de Fonoaudiologia Adulto Degenerativo do HCPA para terapia fonoaudiológica. Os participantes terão benefício direto, uma vez que terão diagnóstico fonoaudiológico e serão encaminhados para ambulatório específico, caso necessário.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.901.540

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de emenda ao projeto com a seguinte justificativa:

Por meio desta carta, informamos a submissão de emenda ao projeto supracitado via Plataforma Brasil para apreciação deste comitê.

A referida emenda trata da inclusão da instituição UFCSPA (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) como coparticipante no projeto em tela. A inclusão faz-se necessária visto a participação no projeto de pesquisadores com filiação relacionada à UFCSPA, bem como, em decorrência de atividades que serão executadas no âmbito da instituição supracitada, as quais resumem-se às análises de dados e elaboração de trabalhos científicos.

Não obstante, utilizamos da presente emenda para incluir Vanessa Brzoskowski dos Santos como pesquisadora e assistente do projeto na plataforma Brasil.

Importante ressaltar que por meio desta emenda também é alterado o cronograma do projeto, para adequação das datas às novas previsões. Contudo, enfatizamos que tal mudança não implica prejuízo a nenhuma das entregas do projeto e não altera as datas de início das etapas anteriores, apenas complementa cronograma inicial do projeto prorrogando atividades que serão finalizadas em 2020. Em anexo a este processo, encaminhamos o cronograma atualizado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta documentos pertinentes para a avaliação da emenda.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda E1 submetida em 17/02/2020 aprovada. Inclui instituição coparticipante e atualiza cronograma do estudo.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL ¿  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.901.540

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1501736_E1.pdf	17/02/2020 23:04:49		Aceito
Outros	Carta_subm_projeto_caracterizacao.doc	17/02/2020 23:04:10	MAIRA ROZENFELD OLCHIK	Aceito
Cronograma	Cronograma_E1.docx	17/02/2020 23:00:48	VANESSA BRZOSKOWSKI DOS SANTOS	Aceito
Outros	Resposta_PB.docx	27/09/2017 12:53:45	Amanda Bonatto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB.docx	27/09/2017 12:51:41	Amanda Bonatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Casos.docx	27/09/2017 12:47:38	Amanda Bonatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Analise_Genetica.docx	27/09/2017 12:26:00	Amanda Bonatto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Controlos.docx	27/09/2017 12:25:46	Amanda Bonatto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	27/09/2017 12:23:55	Amanda Bonatto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Ficha_delegacao_de_funcoes.pdf	13/07/2017 16:28:30	Amanda Bonatto	Aceito
Orçamento	RECURSOS_FISICOS_E_HUMANOS.docx	14/06/2017 16:58:31	Amanda Bonatto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	14/06/2017 16:44:32	Amanda Bonatto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.901.540

PORTO ALEGRE, 06 de Março de 2020

---

**Assinado por:**  
**Tênis Maria Félix**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

## ANEXO B

### Guia para publicação *Neuromuscular Disorders*



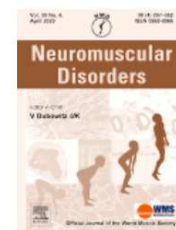
## NEUROMUSCULAR DISORDERS

Official Journal of the [World Muscle Society](#)

### AUTHOR INFORMATION PACK

#### TABLE OF CONTENTS

• <b>Description</b>	<b>p.1</b>
• <b>Audience</b>	<b>p.1</b>
• <b>Impact Factor</b>	<b>p.2</b>
• <b>Abstracting and Indexing</b>	<b>p.2</b>
• <b>Editorial Board</b>	<b>p.2</b>
• <b>Guide for Authors</b>	<b>p.4</b>



ISSN: 0960-8966

#### DESCRIPTION

This international, multidisciplinary journal covers all aspects of **neuromuscular disorders** in **childhood** and **adult** life (including the muscular dystrophies, spinal muscular atrophies, hereditary neuropathies, congenital myopathies, myasthenias, myotonic syndromes, metabolic myopathies and inflammatory myopathies).

The [Editors](#) welcome original articles from all areas of the field:

- Clinical aspects, such as new clinical entities, case studies of interest, treatment, management and rehabilitation (including biomechanics, orthotic design and surgery).
- Basic scientific studies of relevance to the clinical syndromes, including advances in the fields of molecular biology and genetics.
- Studies of animal models relevant to the human diseases.

The journal is aimed at a wide range of clinicians, pathologists, associated paramedical professionals and clinical and basic scientists with an interest in the study of **neuromuscular disorders**.

In addition to original research papers, the journal also publishes reviews and mini-reviews, preliminary short communications and book reviews, and has editorial, correspondence and news sections. Reports on congresses and workshops, taking the form of a digested or very comprehensive commentary, pointing out some of the particular highlights in relation to the contributors and giving some detail of the area covered, important contributions and a list of participants, are also welcome.

The journal is published monthly and aims at rapid publication of high quality papers of scientific merit as well as general interest to a wide readership. There is also a fast track for rapid publication of new material of outstanding scientific merit and importance.

*Neuromuscular Disorders* is the official journal of the [World Muscle Society](#) an international, multidisciplinary, scientific society, dedicated to the advancement and dissemination of knowledge in the field of neuromuscular disorders.

#### AUDIENCE

Clinicians, pathologists, associated paramedical professionals and clinical and basic scientists with an interest in the study of neuromuscular disorders.

## IMPACT FACTOR

---

2019: 3.115 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2020

## ABSTRACTING AND INDEXING

---

Current Contents - Life Sciences  
PubMed/Medline  
Neuroscience Citation Index  
Reference Update  
Research Alert  
Science Citation Index  
Web of Science  
Scopus

## EDITORIAL BOARD

---

### *Editor-in-Chief*

**V. Dubowitz**, University College London Institute of Child Health, Dubowitz Neuromuscular Centre, 30 Guilford Street, WC1N 1EH, London, United Kingdom

### *Editorial Assistant*

**J. Miller**, University College London Institute of Child Health, Dubowitz Neuromuscular Centre, 30 Guilford Street, WC1N 1EH, London, United Kingdom

### *Executive Associate Editors*

**Butler-Browne**, Paris, France  
(Animal Models)  
**R.D. Cohn**, Baltimore, United States  
(Fast Track, Reviews)  
**A.G. Engel**, Rochester, United States  
**H. Jungbluth**, London, United Kingdom  
**N.G. Laing**, Perth, Australia  
**G. Meola**, San Donato Milanese, Italy  
**E. Mercuri**, Rome, Italy  
**V. Nigro**, Napoli, Italy  
**I. Nonaka**, Tokyo, Japan  
**A. Oldfors**, Göteborg, Sweden  
(Reviews)  
**B. Schoser**, Munich, Germany  
**Shelton**, La Jolla, United States  
(Veterinary)  
**W. Stenzel**, Berlin, Germany  
**Talim**, Ankara, Turkey  
(Case reports; Picture of the Month)  
**R. Taylor**, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom  
**H. Topaloglu**, Ankara, Turkey  
**B. Udd**, Vasa, Finland  
**P. Van den Bergh**, Bruxelles, Belgium  
**N. Voermans**, Nijmegen, Netherlands  
**T. Voit**, London, United Kingdom

### *Associate Editors*

**L. Merlini**, Bologna, Italy  
**I. Nishino**, Tokyo, Japan  
**K. North**, Parkville, Australia  
**K. Nowak**, Nedlands, Australia  
**V. Straub**, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom

### *Editorial Board*

**H. Amthor**, Paris, France  
**C. Angelini**, Padova, Italy  
**D. Beeson**, Oxford, United Kingdom

**E. Bertini**, Rome, Italy  
**L. Bindoff**, Bergen, Norway  
**G. Bonne**, Paris, France  
**A. Burghes**, Columbus, Ohio, United States  
**P.F. Chinnery**, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom  
**M. Damian**, Cambridge, United Kingdom  
**A. De Luca**, Bari, Italy  
**S. DiMauro**, New York, New York, United States  
**G. Dickson**, Egham, United Kingdom  
**J. Dowling**, Toronto, Ontario, Canada  
**A. Ferlini**, Ferrara, Italy  
**R.S. Finkel**, Orlando, Florida, United States  
**K.M. Flanigan**, Columbus, Ohio, United States  
**J. Florence**, Saint Louis, Missouri, United States  
**A.R. Foley**, Bethesda, Maryland, United States  
**H.H. Goebel**, Berlin, Germany  
**M. Goemans**, Leuven, Belgium  
**Y.K. Hayashi**, Tokyo, Japan  
**R. Horvath**, Cambridge, United Kingdom  
**S.T. Iannaccone**, Dallas, Texas, United States  
**J.C. Kaplan**, Paris, France  
**M. Lammens**, Edegem, Belgium  
**M. I. Leite**, Oxford, United Kingdom  
**S. van der Maarel**, Utrecht, The Netherlands  
**C. McDonald**, Davis, California, United States  
**G.E. Morris**, Oswestry, United Kingdom  
**F. Muntoni**, London, United Kingdom  
**K. Nagaraju**, Washington, District of Columbia, United States  
**C. Navarro**, Vigo, Spain  
**M. Olivé**, Barcelona, Spain  
**R. Orrell**, London, United Kingdom  
**S. Paushkin**, New York, New York, United States  
**L. Politano**, Napoli, Italy  
**R.C.M. Quinlivan**, London, United Kingdom  
**M. Reilly**, London, United Kingdom  
**V. Ricotti**, London, United Kingdom  
**N.B. Romero**, Paris, France  
**U.T. Rüegg**, Lausanne, Switzerland  
**U. Schara**, Essen, Germany  
**R. Schroeder**, Erlangen, Germany  
**D. Selcen**, Rochester, Minnesota, United States  
**C.A. Sewry**, London, United Kingdom  
**M. Shy**, Iowa City, Iowa, United States  
**C. Sumner**, Baltimore, Maryland, United States  
**S. Takeda**, Tokyo, Japan  
**G. Tasca**, Roma, Italy  
**A. Toscano**, Messina, Italy  
**M. Tulinius**, Göteborg, Sweden  
**C. Turner**, London, United Kingdom  
**M. Vainzof**, São Paulo, Brazil  
**M. de Visser**, Amsterdam, The Netherlands  
**J. Vissing**, Copenhagen, Denmark  
**K. Wahbi**, Paris, France  
**C. C. Weihl**, Washington, District of Columbia, United States  
**E. Matthews E.**, London, United Kingdom  
**J. Poulton**, Oxford, United Kingdom

## GUIDE FOR AUTHORS

---

### *Types of Paper*

#### **Research Articles**

Regular original research articles should be sent to the main Editorial Office. There is no restriction on length though most articles are between 2500 and 6000 words long. Please contact the Editorial Office if you wish to discuss. The Editor-in-Chief or an appropriate Executive Associate Editor will handle the submission. (For more information on Executive Associate Editors please see Editor's Commentary, Neuromuscular Disorders, Volume 26, Issue 1, January 2016, Pages 1–4.)

#### **Animal Models for Neuromuscular Diseases**

Gillian Butler-Browne will be allocated research articles submitted under this section. There is no restriction on length though most articles are between 2500 and 6000 words long. Please contact the Editorial Office if you would like to discuss.

#### **Veterinary Myology**

Diane Shelton will be pleased to receive research articles covering clinical or investigative aspects of spontaneously occurring myopathies, neuropathies or disorders of neuromuscular transmission in domestic animals. There is no restriction on length though most articles are between 2500 and 6000 words long. Please contact the Editorial Office if you would like to discuss.

In addition to submitting regular original research articles, letters and meeting reports, we invite readers to submit interesting articles to the special sections listed below. All items should be submitted online in the usual way to the main Editorial Office in London, with the relevant article type selected from the drop-down menu. If you wish to discuss anything with section editors prior to submission please refer to the journal homepage online or the inside front cover of the printed journal for up-to-date contact information of each section editor.

#### **Reviews**

Review papers should cover recent, important developments related to diagnosis, pathogenesis or therapy of a neuromuscular disorder. They can be either in-depth and comprehensive, or short, mini-reviews. Please include an abstract and key words. Reviews will be directed to Anders Oldfors who will co-ordinate peer review. There is no upper limit on the length though most articles do not exceed 6000 words. Please contact the Editorial Office if you would like to discuss.

#### **Case Reports**

Case reports should be of interest to the multidisciplinary readership of Neuromuscular Disorders and have a neuromuscular component. Topics such as sensory neuropathies and ataxias are of limited interest to our readership. Case reports should not exceed 2000 words and may include up to three tables or figures and a maximum of 25 references. They should take the form of Title, Abstract (up to 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, Acknowledgements and References. Please note that key clinical information must be included in the abstract. Case reports will be directed to Beril Talim who will co-ordinate the editorial process.

#### **Picture of the Month**

Please send an interesting picture, clinical, pathological or imaging, of clinical challenge or interest. This should be accompanied by a brief case presentation and discussion, highlighting the special features of the picture, in no more than 300 words and up to three references (no abstract is required). The picture should be the main part of the presentation and be of adequate size and good quality.

#### **Clinical Casebook**

Contributions will be welcome for this section for cases that show a conflict of interpretation between the clinical and the investigative aspects of a case, with a view to raising questions, promoting thinking and discussion and potentially opening new channels of research to advance our knowledge.

#### **Historical Reports**

We welcome articles of historical interest. These can be sent to the Editorial Office in the first instance and will be redirected to the Historical Section Editor.

#### **ENMC Workshop Reports**

These submissions will be treated as a report on a workshop, with the convenor(s) listed as corresponding author(s). They will not be subjected to peer review and, after approval by the Editor, will be published in the next available issue of the journal. The workshop report should be concise and follow the agenda of the workshop - it has the nature of a workshop report, not of a review article (setting the stage for future developments).

The length of a report will vary depending on the number of topics discussed. Workshop reports need to be succinct, focusing on the new information. The references should be confined to those directly relevant to the workshop. Up to three tables, figures or photos may be included. No abstract is required.

1. The basic format of the ENMC-based workshop reports will be the same as in the past with a TITLE reflecting the number of the ENMC workshop, the number if appropriate of the topic workshop and the location and date.

2. A full list of all PARTICIPANTS will be included at the end of the report, with their city and country. This list will also include any ENMC representative as appropriate with [ENMC] after their name.

3. Full ACKNOWLEDGEMENT will be given to ENMC and all its sponsoring organisations at the end of the report using the exact wording as requested by ENMC as one of the conditions in their original letter of acceptance of the workshop.

4. In principle, only the workshop organizers will be the author(s) of the workshop report.

The organizers are to make sure that the tasks of all workshop participants regarding the preparation of the meeting report will have been discussed prior to closing the workshop.

All workshop participants will be included in the "ENMC XXXX Workshop Study Group\*", so that they can be found in PubMed as co-authors of the workshop report. The workshop participants/report authors will be mentioned in an Appendix under the asterisk. The maximum number of authors for a workshop report (including the "ENMC study group") will be five – so a maximum of four (organizer) names can be used for the workshop report.

The list of authors will be included on the first page of the report, under the title, with a similar format to original papers in the journal. A full but preferably brief address can be included for each author, and the corresponding author for proofs and reprints should also be indicated.

5. As in the past, these reports will not be subjected to any peer review and it will be assumed that the content has the approval of all participants of the workshop. Once approved by the editor, the report will be given priority publication in the next available issue of the journal.

6. Keywords can be provided for reference.

#### **Contact details for submission**

Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status or journal procedures to the Editorial Office ([jane.miller@ucl.ac.uk](mailto:jane.miller@ucl.ac.uk)).

#### **BEFORE YOU BEGIN**

##### **Ethics in publishing**

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

##### **Description of variants (mutations)**

Authors are required to follow the recommendations of the HGVS to describe sequence variants (see <http://www.HGVS.org/mutnomen/> for a summary of the current recommendations).

##### **Submission of data to a genetic database**

In keeping with the recommendations of the Human Variome Project (Cotton RG et al 2017. Nat Genet 39:433 <http://www.nature.com/ng/journal/v39/n4/full/ng2017.001.html>) authors submitting a manuscript to *Neuromuscular Disorders* are required to submit all variants and phenotype descriptions to a public database prior to acceptance. Authors must declare the status of database submission in their covering letter upon submission to the journal. In addition, authors should indicate in

their manuscript the database(s) to which they have submitted the variants, and provide the URL. For further information and links to gene variant databases either use GeneSymbol.lovd.nl (e.g. TP53.lovd.nl) or visit the following website: <http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>.

### **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

### **Preprints**

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

### **Use of inclusive language**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

### **Contributors**

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

### **Changes to authorship**

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

### **Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

### **Author rights**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

*Elsevier supports responsible sharing*

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

### **Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

### **Open access**

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

*Language (usage and editing services)*

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

### **Informed consent and patient details**

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

### **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

*Submit your article*

Please submit your article via [EVISE](#)

## PREPARATION

### *Peer review*

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review.](#)

### *Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### *Article structure*

#### *Text*

Papers should be organized in the following format: Abstract (which must consist of a single paragraph only and no sub-headings), Introduction, Materials (or Patients) and Methods, Results and Discussion. Other descriptive headings and sub-headings may be used if appropriate. Every effort should be made to avoid jargon and non-standard abbreviations. Contents of the study should be presented as clearly and as concisely as possible.

#### *Subdivision - numbered sections*

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

#### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

#### *Material and methods*

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

#### *Results*

Results should be clear and concise.

#### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

#### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

#### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### **Essential title page information**

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### **Highlights**

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

### **Abstract**

A concise and factual abstract (up to 200 words for full length articles and 150 words for case reports) is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). It should comprise one complete paragraph with no subheadings. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

### **Keywords**

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### **Abbreviations**

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Any ambiguous symbols (e.g. the letter 'O' vs the numeral '0', the letter 'l' vs the numeral '1') should be identified. Unnecessary abbreviations should be avoided.

At his discretion the Editor-in-Chief will convert any such abbreviations into their unabbreviated form in order to maintain the flow and sense of the text.

### **Acknowledgements**

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### **Formatting of funding sources**

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### *Footnotes*

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

### **Artwork**

#### *Electronic artwork*

##### *General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

#### *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

#### **Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

**Please note:** Figures and tables must be presented in portrait format, or, if landscape, must fit across a portrait page and still be legible for the print journal. Please ensure that any lettering is large enough to read on the journal's print pages.

#### *Colour artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. **For colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please note that since the journal *Neuromuscular Disorders* has a significant print circulation, it is essential that any figures requiring colour should be published in colour in print.**

**The cost for colour reproduction is 200 Euros for the first figure and 100 Euros for each additional figure.** For further information on the preparation of electronic artwork, please see <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

#### *Illustration services*

[Elsevier's Author Services](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

#### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

If the figure has been published previously a credit line should be included

#### **Tables**

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

Tables should be submitted online as a separate file and should bear a short descriptive title. If a table must exceed one typewritten page, duplicate all headings on the second sheet. Every column in the table should have an abbreviated heading. Define all abbreviations and indicate the units of measurements for all values. Explain all empty spaces or dashes. Indicate footnotes to the table with the superscript symbols cited in order as you read the table horizontally. Unless tables are unavoidably wide, please present them in portrait format with adequate left and right-hand margins to ensure they do not default to landscape presentation at the typesetters.

#### **References**

##### *Citation in text*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

##### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

##### *Web references*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

### *Reference management software*

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/neuromuscular-disorders>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

### *Reference style*

*Text:* Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

*List:* Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

#### *Examples:*

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

[2] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 2018;19:e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>

Reference to a book:

[3] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[4] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[5] Cancer Research UK. *Cancer statistics reports for the UK*, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:

[dataset] [6] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also [Samples of Formatted References](#)).

All co-authors in a reference should be included where there are up to six. If there are more than six, include the names of the first six plus 'et al.'. Type references double spaced. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with a sequence established by the first mention in the text of a particular table or figure. The authors are responsible for the accuracy and completeness of the references.

*Journal abbreviations source*

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

### **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### **Data visualization**

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

### **Research data**

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

#### *Data linking*

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

### *Mendeley Data*

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

### *Data statement*

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

### **Submission checklist**

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please also complete the [submission checklist](#) and upload this with the files for your submission. For further details of any item please consult this Guide for Authors.

#### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- Highlights
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction
- Each figure or table must be loaded up to the website and labelled individually, and not embedded in the main text.

For any further information please visit our Customer Support site at <https://service.elsevier.com>.

### **AFTER ACCEPTANCE**

#### **Proofs**

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

### **Offprints**

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

### **AUTHOR INQUIRIES**

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>