

IGOR WEYBER DA SILVA RAMOS

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ERLANE MARQUES RIBEIRO

Hospital Infantil Albert Sabin, HIAS, Fortaleza, CE, Brasil.

DIMITRI MARQUES ABRAMOV

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ADRIANA DUARTE ROCHA

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Recebido em novembro de 2024.
Aprovado em dezembro de 2024.*

DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE NO CEARÁ

RESUMO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais comum entre as distrofias, acometendo um em cada 3.500-5.000 nascidos vivos do sexo masculino, com prevalência mundial de 0,5 por 10.000 da população. De caráter incurável e progressiva, seus sintomas se manifestam nos primeiros anos com comprometimento musculoesquelético/psicomotor. Em torno disso, o presente trabalho avaliou habilidades cognitivas de um grupo de pacientes com diagnóstico de DMD no Ceará. Foi realizado levantamento de dados sociodemográficos e clínicos e aplicado a Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) para avaliação cognitiva. Foram recrutados 10 participantes com DMD idade mediana de 15 anos. Os resultados da avaliação cognitiva sugerem desempenho intelectual total de $84,30 \pm 15,52$, classificado em médio inferior, com maiores fragilidades em funções intelectuais verbais, raciocínio verbal, habilidade cristalizada e atenção à informação, e melhor desempenho nas habilidades executivas, inteligência fluída não verbal, raciocínio dedutivo e manipulação mental de símbolos. Portanto, a investigação dos aspectos cognitivos em pacientes com DMD tem alta relevância clínica e social, enfatizando a necessidade da elaboração de protocolos terapêuticos e interventivos para o fortalecimento da rede de assistência multiprofissional.

Palavras-Chave: distrofia muscular de duchenne. cognição. neuropsicologia.

COGNITIVE PERFORMANCE OF PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN CEARÁ

ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common neuromuscular disease among the dystrophies, affecting one in every 3,500-5,000 live male births, with a worldwide prevalence of 0.5 per 10,000 of the population. Incurable and progressive in nature, its symptoms manifest in the early years with musculoskeletal/psychomotor impairment. Around this, the present work evaluated the cognitive abilities of a group of patients diagnosed with DMD in Ceará. Sociodemographic and clinical data were collected and the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) was applied for cognitive assessment. 10 participants with DMD, median age of 15 years, were recruited. The results of the cognitive assessment suggest a total intellectual performance of 84.30 ± 15.52 , classified as lower average, with greater weaknesses in verbal intellectual functions, verbal reasoning, crystallized ability and attention to information, and better performance in executive skills, fluid intelligence non-verbal, deductive reasoning and mental manipulation of symbols. Therefore, the investigation of cognitive aspects in patients with DMD has high clinical and social relevance, emphasizing the need to develop therapeutic and interventional protocols to strengthen the multidisciplinary care network.

Keywords: duchenne muscular dystrophy. cognition. neuropsychology.

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais comum e conhecida, com prevalência mundial de 0,5 por 10.000 da população masculina, acometendo um em cada 3.500 a 5.000 nascidos vivos (ARAÚJO et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2020). Em sua etiologia há presença de mutações do gene DMD ligada ao X (locus Xp21.2), responsável por codificar a proteína distrofina, essencial para a estabilidade estrutural do músculo, resultando na degeneração irreversível e progressiva do tecido muscular (OSORIO et al., 2019).

Os sintomas clínicos se manifestam nos primeiros anos de vida com sinais de comprometimento do desenvolvimento musculoesquelético, tais como fragilidade muscular proximal a partir dos dois anos de idade, atraso no desenvolvimento psicomotor, da marcha e da aquisição da fala, sinais de deficiência intelectual e com prognóstico de morbidades respiratória e cardíaca (ARAÚJO et al., 2017).

O estado do Ceará apresenta prevalência de 0,44/100.000 com IC 95%: 0,31-0,60 quando comparado com outras localidades do mundo, tendo em vista a inexistência de um levantamento da prevalência/incidência da DMD no Brasil (TEIXEIRA et al., 2020).

Embora seja considerada uma doença incurável e progressiva, muitas pesquisas objetivam precisar com acurácia melhores formas de tratamento que possam retardar a progressão da doença desde o seu início. Em torno disso, a implementação de tratamentos à base de corticosteroides aliado ao manejo e acompanhamento multidisciplinar precoce de questões respiratórias, cardíacas, nutricionais, fisioterapêuticas e ortopédicas, trouxeram positivos resultados ao estabilizar ou minimizar a progressão da doença (OSORIO et al., 2019; SUN et al., 2020).

Fatores como detecção precoce, tratamento adequado e adaptado ao estágio clínico do paciente e monitoramento de possíveis complicações, se apresentam como importantes marcadores na expectativa e qualidade de vida desses pacientes. Em uma revisão histórica acerca do tratamento, Werneck et al. (2019) aponta os corticoides associado ao acompanhamento fisioterapêutico, as intervenções ortopédicas e cirúrgicas, nutrição, o aconselhamento familiar, o acompanhamento psicológico, o suporte pulmonar e cardiológico, como os únicos recursos que significativamente alteraram a história natural da doença.

Todas as medidas resultaram no aumento da sobrevida dos pacientes em até 27 anos de idade, chegando alguns há atingir 40 anos com suporte ventilatório (MACKINTOSH et al., 2020).

Há evidências que apontam diferenças do período da perda de deambulação entre pacientes tratados com corticosteroides e os não tratados. Enquanto pacientes tratados com corticosteroides perderam a capacidade de deambular aos 13 anos, os não tratados perderam aos 10 anos. E ainda, os pacientes tratados foram menos propensos a necessitar de cirurgias interventivas e suporte ventilatório, tendo efeito cardioprotetor leve em pacientes com 20 anos ou mais (KOEKS et al., 2017).

Estudos apontam para uma progressão na expectativa de vida desses pacientes nas últimas décadas. Pacientes sem suporte ventilatório teve variações na sobrevida de 14,4 - 27,0 anos, e pacientes em uso de suporte ventilatório variou entre 21,0 - 36,6 anos (LANDFELD et al., 2020).

A gravidade da doença aumenta claramente com a progressão da idade. Ryder et al. (2017) estima uma mediana de 12 anos para perda de deambulação e aproximadamente 20 anos para início de suporte ventilatório. Dessa forma, o custo econômico com a saúde aumenta drasticamente à medida da progressão da doença.

Correlações entre o tipo de mutação genética ao prognóstico da doença (SUN et al., 2020) também podem predizer em relação a sobrevida. Pacientes com uma única deleção do exon 45 apresentaram uma sobrevida maior quando comparados com outras deleções de exon único (KOEKS et al., 2017).

Pacientes com DMD ainda apresentam alta prevalência de comorbidades neurológicas e neuropsicológicas, tais como epilepsia, Transtorno e Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Transtorno de ansiedade e distúrbios de sono (HENDRIKSEN et al., 2017).

Simone et al. (2021) aponta existência de maior prevalência de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em pacientes com DMD e Becker, quando comparados com a população em geral.

A existência de déficits do neurodesenvolvimento em pacientes com DMD são apontados em média de 5,8 anos nos domínios da fala, dificuldade de aprendizagem, atenção e diagnósticos de TEA, com maior prevalência em mutações a jusante do exon 45 de DMD (THANGARAJH et al., 2019).

Pacientes com distrofia muscular de Duchenne e de Becker podem apresentar ainda Quociente Intelectual (QI) com um desvio padrão abaixo da média populacional, com variabilidade de grave dificuldade de aprendizagem e reflexos nas funções de memória de trabalho e verbal (RICOTTI et al., 2011; HINTON et al., 2000).

Nesse sentido, entendemos que a DMD não afeta apenas os músculos, mas também toda uma rede de conexões cerebrais que resultam em déficits cognitivos e comorbidades neuropsiquiátricas. A presença de comorbidades do neurodesenvolvimento em pacientes com DMD é cada vez mais evidente e, portanto, o presente estudo investigou os aspectos do desenvolvimento cognitivo de pacientes com DMD no Estado do Ceará.

MÉTODO

Este estudo tem caráter metodológico transversal, observacional, descritivo e quantitativo e foi desenvolvido em uma unidade de atenção terciária referência em pediatria no Estado do Ceará e em uma organização sem fins lucrativos que realiza o acompanhamento de crianças e adolescentes com doenças raras no Estado.

Questões Éticas

A pesquisa foi executada após aprovação do Comitê de Ética sob o Nº de parecer 5.645.989 e CAAE: 60077722.1.0000.5269 e CAAE: 60077722.1.3001.5042. Todos os participantes e responsáveis legais tiveram suas identificações confidenciais e consentiram com a participação com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Informado (TAI) adaptado para as idades de 06 a 12 anos e de 12 a 18 anos, após exaustiva exposição dos objetivos da pesquisa e dos procedimentos que seriam realizados, incluindo riscos mínimos e benefícios.

População do estudo

Participaram deste estudo 10 pacientes com diagnóstico de DMD, sendo incluídas crianças acima de 06 anos que os responsáveis aceitaram que participasse voluntariamente.

Foram excluídas crianças com idade inferior a 06 anos de idade ou que tivessem sido submetidas a algum tipo de sedação recente (48h), e que fizessem uso de traqueostomia ou intubação que comprometesse a verbalização, e com deficiência visual que comprometa totalmente a acuidade, tendo em vista as limitações dos instrumentos aplicados.

Coleta de dados

Sociodemográficos e clínicos

Os dados sociodemográficos foram coletados para caracterização da amostra. Em formato de questionário semiestruturado foi realizada anamnese com as mães para

levantamento dos seguintes dados: identificação do participante e dos pais; escolaridade do participante; renda familiar; história e percurso diagnóstico de DMD; possíveis comorbidades existentes; e tratamento atual.

Avaliação Cognitiva

Avaliação de aspectos cognitivos foi realizada através da *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) que permite avaliação da capacidade intelectual de indivíduos de 6 a 89 anos. De uso privativo de psicólogos e com critérios de normatização e padronização adaptados à realidade brasileira, este teste possibilita a mensuração da capacidade intelectual do avaliado, a partir dos aspectos cognitivos que a compõe, tendo grande utilidade na triagem e rastreamento de comprometimentos cognitivos. Considerado “padrão-ouro” na avaliação da inteligência, este instrumento é amplamente utilizado em pesquisas com diferentes populações (WECHSLER, 2014; HUTZ et al., 2018; MERZ et al., 2021; YATES et al., 2006).

A WASI é subdividida em 04 subtestes que avaliam diferentes aspectos cognitivos, tais como: conhecimento verbal, reserva de informações, habilidade cristalizada, memória, aprendizado, percepção visual, abstração, coordenação visuomotora, raciocínio espacial, organização perceptual; raciocínio matricial e fluído (WECHSLER, 2014).

Os resultados dos pontos brutos obtidos em cada subteste darão margem para conversão em escores T corrigidos por idade, as somas dos escores T dos subtestes possibilitam a mensuração de QI verbal (QIV), execução (QIE) e total (QIT) (WECHSLER, 2014; NASCIMENTO et al., 2014).

Para cada escala (QIV, QIE e QIT) a distribuição dos escores T é convertida em uma escala com média 100 e desvio-padrão de 15, conforme distribuição de frequência cumulativa e critérios de normalização (WECHSLER, 2014; NASCIMENTO et al., 2014).

Enquanto os resultados de QIV representam as medidas das funções cognitivas de conhecimento adquirido, raciocínio verbal e atenção à informação verbal, o QIE representam as unidades de medida para a interpretação das habilidades de raciocínio fluído, processamento espacial, atenção a detalhes e integração visuomotora. A interpretação qualitativa dos resultados parte de classificações descritivas dos escores em: extremamente baixa, limítrofe, média inferior, média, média superior, superior e muito superior (WECHSLER, 2014).

O instrumento foi aplicado individualmente em cada participante, em ambiente clínico controlado e com fatores de dispersão mínimos, para garantir fidelidade dos resultados. Cada aplicação durou em torno de 60 minutos. O pesquisador devidamente qualificado para aplicação, análise e interpretação dos resultados. Posterior a avaliação, todos os participantes receberam relatório com resultados descritivos e recomendações terapêuticas, entretanto, sem caráter diagnóstico (HUTZ et al., 2018; YATES et al., 2006).

Análise estatísticas

A análise dos dados foi realizada através do IBM SPSS Statistics 20. Foi utilizado de estatísticas descritivas através de análises de frequência e porcentagem para variáveis categoriais e nominais. Para as variáveis quantitativas contínuas e escalares, cujo a normalidade não pode ser verificada através do teste de Shapiro-Wilk, foi apresentado os valores de média, desvio padrão, medianos, mínimos e máximos.

RESULTADOS

Dados sociodemográficos e clínicos

A presente pesquisa recrutou um grupo de 10 participantes com diagnóstico de DMD no estado do Ceará, com uma mediana de idade de 15 anos, variando entre 09 e 25 anos. Todos os participantes (100%) do sexo masculino, com renda familiar em 70% de aproximadamente 1 a 2 salários-mínimos, e outros 30% com renda de 3 a 4 salários-mínimos.

Sobre o diagnóstico de DMD, 60% dos participantes receberam o diagnóstico aos 06 anos de idade, outros apresentaram variações entre 04 e 11 anos. Entre os principais sintomas citados foram atraso da marcha e dos primeiros passos, quedas frequentes, baixos reflexos, dificuldade para subir obstáculos, dificuldades para levantar-se, pouco equilíbrio e andar de ponta de pé.

Nos aspectos do tratamento, 80% dos participantes utilizam predominantemente o serviço público e outros 20% utilizam tanto serviços públicos quanto privados. Deste grupo, 100% fazem algum uso de medicações, em sua grande maioria corticoterapia e reposição de cálcio, bem como medicações cardiológicas associadas. Dos tratamentos não medicamentosos, 90% realizam fisioterapia com periodicidade 1-2 vezes semanais, e 30% destes já realizaram ou realizam em paralelo atividades em hidroterapia. Outras terapêuticas interventivas não foram relatadas.

Dos participantes deste estudo, 90% utilizavam cadeira de rodas, e referiram perda da capacidade de andar em uma margem de 08 a 16 anos de idade. A respeito de outras doenças ou transtornos associados, apenas 02 (20%) informaram um diagnóstico para transtornos de aprendizagem e outro para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC).

Avaliação Cognitiva

Desempenho por subtteste

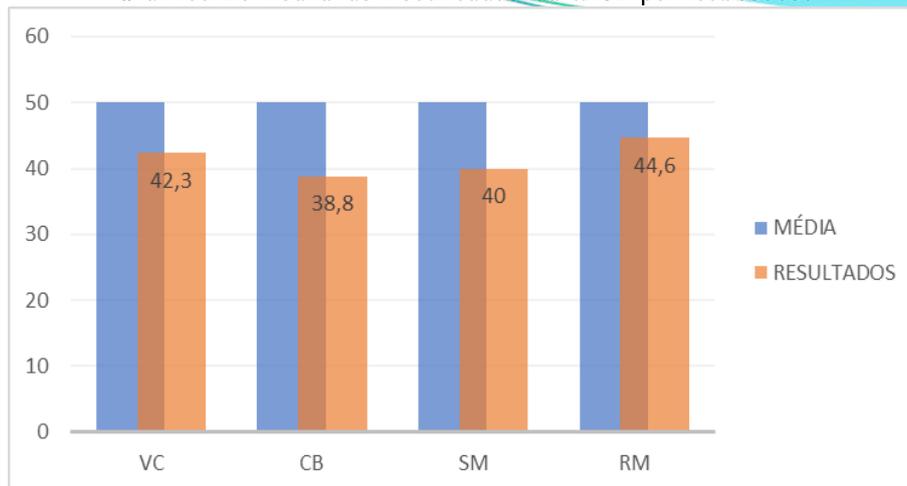
A tabela 1. apresenta a média dos resultados obtidos pelo grupo de participantes por subtteste.

Tabela 1. Média de escore alcançado por subtteste.

MÉDIA DE ESCORE POR SUBTESTES			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo - Máximo
Subteste Vocabulário (VC)	42,30 ± 15,55	41,50	20 - 62
Subteste Cubos (CB)	38,80 ± 10,02	38,00	25 - 60
Subteste Semelhanças (SM)	40,00 ± 14,39	38,00	20 - 59
Subteste Raciocínio Matricial (RM)	44,60 ± 8,34	46,50	29 - 59

Levando em consideração os critérios de normatização e padronização do instrumento, uma média de escore 50 para cada subtteste é estimada e comparados aos resultados obtidos, conforme representado no gráfico 1.

Gráfico 1. Média de resultados da WASI por subteste.



Os resultados evidenciam uma média de escore inferior do subteste cubos, que expressa e avalia capacidades de percepção visual, abstração, visualização espacial e coordenação visuomotora, em contraposição com o subteste raciocínio matricial que apresentou melhores resultados e expressam capacidades de raciocínio fluído e a manipulação e correlação mental de símbolos abstratos.

Resultados QIV e QIE

A tabela 2. apresenta os resultados dos escores de QI alcançados a partir da avaliação dos pontos brutos obtidos. Com base nos estudos de normatização e padronização da escala WASI, este perfil leva em consideração uma média denominada de 100 e desvio-padrão de 15, em que se subdivide na seguinte classificação: escore de 69 e abaixo é classificado em extremamente baixo, 70 a 79 classificado como limítrofe, 80 a 89 como médio inferior, 90 a 109 como médio, 110 a 119 como médio superior, 120 a 129 como superior e 130 e acima como muito superior.

Tabela 2. Resultados e classificação dos escores alcançados de QIV e QIE da escala WASI.

RESULTADOS E CLASSIFICAÇÃO POR QI				
Nº	QIV	CLASSIFICAÇÃO	QIE	CLASSIFICAÇÃO
01	98,0	MÉDIO	92,0	MÉDIO
02	76,0	LIMÍTROFE	116,0	MÉDIO SUPERIOR
03	55,0	EXTREMAMENTE BAIXO	66,0	EXTREMAMENTE BAIXO
04	112,0	MÉDIO SUPERIOR	91,0	MÉDIO
05	74,0	LIMÍTROFE	97,0	MÉDIO
06	102,0	MÉDIO	81,0	MÉDIO INFERIOR
07	115,0	MÉDIO SUPERIOR	88,0	MÉDIO INFERIOR
08	45,0	EXTREMAMENTE BAIXO	78,0	LIMÍTROFE
09	90,0	MÉDIO	70,0	LIMÍTROFE
10	88,0	MÉDIO INFERIOR	92,0	MÉDIO

Com base nos resultados encontrados, observamos que: nas habilidades do QIV 02 participantes atingiram médias classificadas em médio superior (112; 115); 03 participantes atingiram escores classificados na média (98; 102; 90); 01 atingiu a

classificação de médio inferior (88); 02 atingiram níveis limítrofes (76; 74); e outros 02 atingiram classificações extremamente baixas (55; 45), enquanto para os resultados do QIE foram encontrados: 01 participante atingiu a classificação médio superior (116); 04 atingiram a média (92; 91; 97; 92); outros 02 atingiram classificação média inferior (88; 81); 02 com classificação limítrofe (78; 70); e 01 extremamente baixo (66).

A tabela 3. apresenta as médias encontradas a partir dos resultados de QIV e QIE e sua classificação, sendo que para o QIV foi verificada média de resultados entre os participantes de $85,50 \pm 23,14$ e para o QIE de $87,10 \pm 14,35$. Ambos resultados expressam classificação denominada médio inferior para o grupo. Assim também, conforme representado no gráfico 2., percebemos escores relativamente inferiores de resultados no que se refere as habilidades avaliadas de QIV (85,5) quando comparado ao QIE (87,1).

Tabela 3. Média de resultados QIV e QIE.

MÉDIA QIV E QIE				
	Média \pm DP	Mediana	Mínimo - Máximo	Classificação
Quociente Intelectual Verbal (QIV)	$85,50 \pm 23,14$	89,0	45 - 115	MÉDIO INFERIOR
Quociente Intelectual Execução (QIE)	$87,10 \pm 14,35$	89,5	66 - 116	MÉDIO INFERIOR

Gráfico 2. Média de resultados QIV e QIE.



Resultados QIT

Sobre o resultado da medida da avaliação cognitiva das habilidades intelectuais dos participantes, o QIT representa a estimativa geral do nível de funcionamento intelectual dos respondentes. A tabela 4. apresenta os escores de QIT alcançados, levando em consideração uma média denominada de 100 e desvio-padrão de 15 para sua interpretação.

Tabela 4. Resultados QIT.
RESULTADOS QIT

Nº	QIT	CLASSIFICAÇÃO
01	94,0	MÉDIO
02	94,0	MÉDIO
03	58,0	EXTREMAMENTE BAIXO
04	101,0	MÉDIO
05	83,0	MÉDIO INFERIOR
06	90,0	MÉDIO
07	101,0	MÉDIO
08	59,0	EXTREMAMENTE BAIXO
09	77,0	LIMÍTROFE
10	86,0	MÉDIO INFERIOR

Conforme representado na tabela 4, 50% dos participantes atingiram uma classificação de QI total de nível médio (94; 94; 101; 101; 90), 20% atingiram médias inferiores (83; 86), e outros 20% atingiram médias extremamente baixas (58; 59), enquanto 10% obtiveram classificação limítrofe (77).

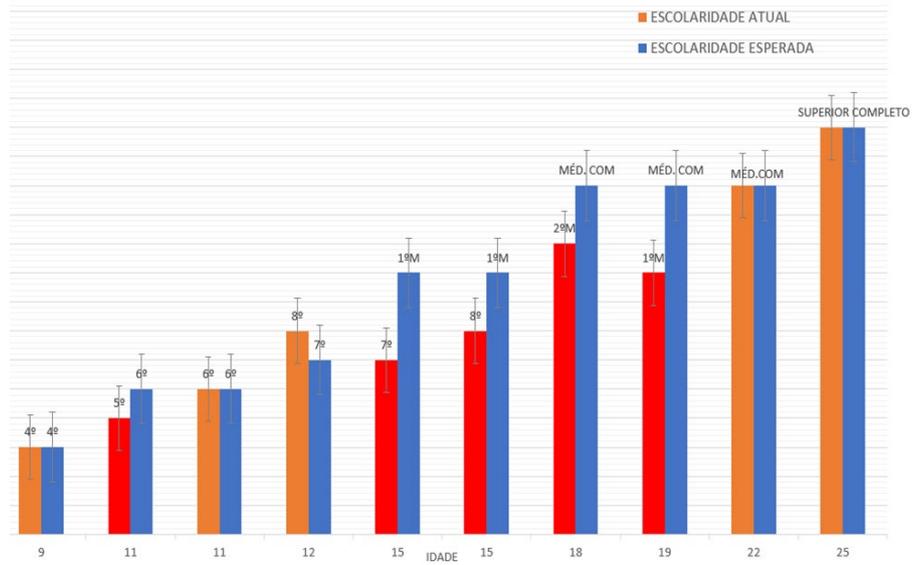
De modo geral, a média de escores alcançados pelos participantes como resultados do QIT foi de $84,30 \pm 15,52$, classificado como médio inferior. Ainda assim, foi observado melhor desempenho em atividades que expressam habilidades de raciocínio fluído, processamento espacial, atenção a detalhes e integração visuomotora quando comparados com os resultados das atividades que avaliam funções cognitivas de conhecimento adquirido, raciocínio verbal e atenção à informação verbal.

Desempenho escolar

O gráfico 3., apresenta o grau de escolaridade por respondente, comparando ao esperado para a escolarização, conforme a idade e de acordo com a lei de diretrizes e bases da educação nacional.

Sobre a escolaridade, 01 participante havia concluído a educação básica e outro concluiu a educação superior. Observamos distorção idade-série em 50% dos participantes, identificados na cor vermelha, que apresentam relativo atraso na escolarização, conforme previsto para idade. 01 participante (10%) está um nível acima da escolarização esperada para sua idade.

Gráfico 3. Perfil de escolaridade dos participantes com ênfase na distorção idade-série.



DISCUSSÃO

Conforme as evidências clínicas e etiológicas da DMD, os participantes deste estudo todos eram do sexo masculino (100%), com uma mediana de idade de 15 anos e uma faixa etária variando de 09 a 25 anos dos participantes. Em uma estimativa de idades, a revisão sistemática de 15 estudos de Landfeld et al. (2020) realizou o levantamento da estimativa de sobrevida de pacientes com DMD, enfatizando presença de variações de 14,4 - 27,0 anos para pacientes sem suporte ventilatório, e de 21,0 - 36,6 anos para pacientes em uso de suporte ventilatório. Dos participantes deste estudo, nenhum fazia uso de medidas de suporte à vida.

Sobre a idade ao diagnóstico, foi encontrada uma mediana de 6 anos. 60% dos participantes tiveram seu diagnóstico aos 6 anos de idade. Teixeira et al. (2020) esclarece a existência de um prejuízo de pelo menos 1,7 anos quando a idade média do diagnóstico seria de aproximadamente 4,9 anos. Nessa perspectiva, apontamos prejuízos diagnósticos de em torno $\pm 2,8$ anos, reforçando a necessidade de supressão média do tempo dos primeiros sintomas ao diagnóstico.

Do grupo de participantes, 90% dos casos já haviam perdido a capacidade de deambulação numa mediana de idade de 11 anos e eram portadores de necessidades especiais de cadeira de rodas. Ryder et al. (2017) esclarece que a gravidade da doença aumenta claramente com a progressão da idade, sendo a estimativa para perda de deambulação seria em média de 12 anos e aproximadamente 20 anos para início de suporte ventilatório. Corroborando parcialmente com o referido estudo, os integrantes desta pesquisa descreveram a perda da capacidade de deambular em uma margem de 08 a 16 anos de idade, tornando os pacientes altamente dependentes de seus familiares. Entretanto, nenhum participante fazia uso de suporte ventilatório (SCHNEIDER et al., 2023).

Estudos também correlacionam a efetividade do tratamento medicamentoso com base em corticosteroides à perda de deambulação. Pacientes tratados com corticosteroides perderam a capacidade de deambular aos 13 anos, enquanto não tratados perderam aos 10 anos. Ainda foi observado que os pacientes tratados necessitaram menos de intervenções médicas, tais como cirurgias e suporte ventilatório (KOEKS et al., 2017). Dos participantes deste estudo, 100% fazem uso de medicações a base de corticoide, assim como também de cálcio e outras medicações para tratamento de demandas cardiológicas.

Birnkrant et al. (2018) apontam dois pilares no tratamento da DMD, sendo eles o tratamento com glicocorticoides e a fisioterapia, devendo ser continuados mesmo após a perda da deambulação. Estudos longitudinais anteriores investigaram a intervenção

terapêutica com corticosteroides de forma precoce, concluindo que no grupo de participantes o tratamento precoce foi eficaz no prolongamento das funções motoras, embora não recupere a função já perdida. Ainda assim, apresenta como maior efeito colateral a baixa estatura e a puberdade tardia (MERLINI et al., 2012).

Outros estudos retratam os benefícios a longo prazo da terapia em corticoides e as intervenções em fisioterapia antes do declínio físico significativo, colaborando no retardamento da perda de deambulação, bem como na preservação dos membros superiores e da função respiratória, minimizando as necessidades de intervenções cirúrgicas (BIRNKRANT et al., 2018; LEBEL et al., 2013).

Os tratamentos e terapias devem considerar os objetivos terapêuticos e o estilo de vida do paciente do diagnóstico a reabilitação, a fim de favorecer a qualidade de vida, minimizando contraturas, deformidades, perdas das funções motoras, dor e comorbidades cardiorrespiratórias. A equipe multiprofissional de reabilitação, conforme literatura, a citar fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo, investirão no prolongamento da deambulação, diminuição da prevalência de contraturas e deformidades graves, tanto durante as atividades ao longo da rotina e domicílio e em internações hospitalares (BIRNKRANT et al., 2018).

Schneider et al. (2023), ao realizar um levantamento dos custos médios prestados à pacientes com DMD no Brasil em 2019, verificou um total mediano de R\$ 17.122 por paciente/ano. 92% dos custos se aplicavam na assistência domiciliar, 6% em custos hospitalares e 2% em custos com transporte. No âmbito hospitalar, o maior custo verificado foi em relação as medicações, e no âmbito domiciliar foi atribuída à perda da produtividade como elemento mais impactante, sendo em segundo lugar os custos com medicações. Neste estudo também foi verificada que pacientes em uso de cadeiras de rodas tem custos 22,63% mais altos do que o que não utiliza.

Dos participantes desta pesquisa, o núcleo familiar possuía renda mínima em sua maioria (70%) de 1 a 2 salários-mínimos, enquanto 30% com renda de 3 a 4 salários-mínimos, considerando o ano de 2023. Nessa perspectiva, podemos compreender os altos custos que envolvem o sistema familiar de uma criança ou adolescente com DMD, além disso, custos domiciliares e com pares.

De acordo com a atualização das recomendações do Consenso Brasileiro sobre DMD, novas produções científicas trazem prospecções acerca da produção de uma distrofina mais funcional, e em torno disso, novas medicações estão sendo desenvolvidas para tipos específicos de mutações. Ainda assim, a terapia genética também vem sendo abordada utilizando de vetores virais para a produção de novas células do material genético em menor grau (ARAÚJO et al., 2023).

Diversos estudos e produções científicas internacionais já evidenciam os comprometimentos cognitivos que acometem os pacientes com diagnóstico de DMD ao longo da vida e nas diversas fases do desenvolvimento, enfatizando que os acometimentos do Sistema Nervoso Central (SNC) vão além de comprometimentos motores que estão na base da patologia e das comorbidades advindas, sendo, portanto, o comprometimento cognitivo considerado uma característica na DMD em cerca de um terço dos pacientes (D'ALESSANDRO et al., 2021).

Os resultados da avaliação cognitiva dos participantes desta pesquisa, evidenciam, de modo geral, uma média de $84,30 \pm 15,52$ para o QIT, sendo este resultado classificado em médio inferior, quando analisado com os critérios de normatização do instrumento aplicado para a população em geral.

Uma coorte internacional realizada com 70 pacientes com diagnóstico de DMD e idades variantes de 03 a 17 anos também utilizando as escalas Wechsler de inteligência, identificou uma média de $81,61 \pm 16,95$ (DP) para o QIT, também classificado em médio inferior. Tais achados, corroboram com os resultados encontrados no presente estudo (CHIEFFO et al., 2023).

Weerkamp et al. (2022), realizou uma meta-análise composta por 43 estudos sendo ao todo 1.472 pacientes com distrofinopatias do tipo Duchenne e Becker publicados de 1960 a 2022, que descrevem e examinam aspectos da inteligência com base nas escalas Wechsler de inteligência. Nesse estudo, pacientes com diagnóstico de DMD pontuavam em média 84,76 nos coeficientes de inteligência, com um desvio padrão abaixo do QI da população em geral. Na América do Sul, citando Brasil, os escores de inteligência de pacientes com DMD podem ser significativamente mais baixos do que em outros continentes, como observado no estudo atual.

Embora os resultados para os QIV e QIE tenham também representados uma classificação média inferior, sendo QIV = $85,50 \pm 23,14$ e QIE = $87,10 \pm 14,35$, é possível observar menor desempenho nos aspectos verbais (QIV) com relação ao de execução (QIE). Entretanto, é importante ressaltar que tais resultados não evidenciam déficits significativos, cabendo a este resultado o levantamento de forças e fraquezas do desempenho cognitivo.

Os resultados de QIV possibilitam a mensuração de capacidades de expressão do vocabulário sobre seu conhecimento verbal e de informações armazenadas, inteligência cristalizada, capacidade de formação de conceitos verbais, habilidades de raciocínio verbal abstrato, bem como habilidades cognitivas, tais como memória, aprendizado e desenvolvimento de conceitos e linguagem, enquanto o QIE, representa as unidades de medida para a interpretação das habilidades de raciocínio fluído, processamento espacial, atenção a detalhes e integração visuomotora (WECHSLER, 2014).

Estudos apontam maiores problemas relacionados à linguagem na DMD, tais como sinais de dislexia (WEERKAMP et al., 2022). Pesquisas anteriores já consideravam o atraso da linguagem como sinais importantes para o diagnóstico de DMD, sendo que já era observado atraso nos marcos do desenvolvimento da linguagem em 38 - 43% dos casos (SNOW et al. 2013; ROPER (2001). Outras pesquisas apontam que um terço dos pacientes com DMD tem QI limítrofe ou deficiência intelectual, sendo o QIVs o mais prejudicado (CHIEFFO et al., 2022; D'AMICO et al., 2017).

Chieffo et al. (2022), em estudos recentes com 20 crianças com idade pré-escolar entre 4 e 6 anos com DMD, avaliou a linguagem e atenção correlacionando as isoformas cerebrais envolvidas da distrofina. Foi verificado que 80% dessas crianças tinham comprometimento na linguagem na articulação e repetição de palavras longas e repetição de frases, além de verificar alterações na atenção seletiva e sustentada.

Em uma revisão sistemática e meta-análise foram recrutados 49 estudos, sendo verificado que na DMD a prevalência de transtorno do desenvolvimento intelectual é de 22%, enquanto na de Becker era de 8%. Na DMD também foi verificado que 22% apresentaram comprometimentos do QIV. Acerca dos aspectos genéticos, a prevalência global de transtornos do desenvolvimento foi de 12% para a Dp427, 29% para a Dp140 e 84% para a Dp71 (PASCUAL-MORENA et al., 2023).

Um estudo transversal com pacientes com diagnóstico de DMD na Indonésia, identificou média intelectual de $80,6 \pm 22,0$, sendo que destes 29,4% tinham deficiência intelectual. Também foi avaliada presença de transtornos associados, dentre eles Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (ISKANDAR et al., 2022; CHIEFFO et al., 2015).

Painel et al. (2012), em um estudo anterior avaliou cognição e presença de TDAH em 103 pacientes com DMD de 4 a 17 anos. O TDAH foi verificado em 33 casos associados a DMD, com maior predominância em déficits na atenção associado à hiperatividade. A deficiência intelectual foi encontrada em 24,6% dos casos.

Doorenweerd (2020) concluiu que muitas alterações em funções executivas estão relacionadas a DMD, dentre elas processamento de informação, memória de trabalho, sobretudo de capacidades verbais e leitura. Assim também, muitas comorbidades, tais como 3-15% de TEA, 11-32% de TDAH, 5-60% de TOC, 27% de transtornos de ansiedade e 6% epilepsia.

Sobre os aspectos do desenvolvimento intelectual e do desempenho escolar, os resultados anteriormente apresentados evidenciam um relativo atraso escolar, conforme o que prevê as diretrizes e bases da educação nacional em 50% dos participantes deste estudo. Destes, 20% atingiram um QIT classificado em nível médio, 10% em nível médio inferior, 10% limítrofe e 10% extremamente baixo, sugerindo possíveis correlações entre os índices de QIT e escolaridade, dados já evidenciados em estudos anteriores (CHIEFFO et al., 2015) e que nesta pesquisa trazemos de forma descritiva, pois assim como afirma Malloy-Diniz et al. (2010), o nível de escolaridade formal não deve ser suficiente para estimar o funcionamento esperado.

CONCLUSÃO

Os dados sociodemográficos e clínicos do presente estudo reforçam a tendência para um aumento da sobrevida dos pacientes com DMD sem suporte de manutenção à vida, sendo a média de idade dos participantes semelhante à de outros estudos com pacientes de quadro estáveis. Verificamos importantes prejuízos de tempo diagnóstico, sinalizando a necessidade da supressão média do tempo dos primeiros sintomas ao diagnóstico. Os pilares do tratamento foram predominantemente médico, farmacológico e fisioterapêutico. Sugere-se que os tratamentos realizados tenham forte influência na sobrevida desses pacientes e no melhor desempenho na qualidade de vida.

Observamos que o resultado da avaliação cognitiva sugere desempenho intelectual total abaixo da média em relação a população geral, com maiores fragilidades nas funções que preveem o quociente intelectual verbal, tais como raciocínio verbal, atenção à informação verbal, conhecimento adquirido de conceitos verbais, raciocínio verbal abstrato, habilidade cristalizada, memória, aprendizado e desenvolvimento de conceitos e linguagem.

As habilidades relativas ao quociente intelectual de execução, embora igualmente classificado abaixo da média, demonstraram melhor desempenho, dentre elas, habilidades de inteligência fluída não verbal, raciocínio dedutivo e habilidades de manipulação mental de símbolos abstratos.

Houve também relativo atraso escolar quando comparados com os critérios idade-série. Entretanto, é importante que novos estudos correlacionem os aspectos cognitivos e a escolarização em pacientes com DMD.

Concluimos que a DMD não afeta apenas os músculos, mas também toda uma rede de conexões cerebrais que resultam aspectos do desenvolvimento cognitivo e comorbidades neuropsiquiátricas, que em contraste com a doença em si, não são reconhecidos como progressivos. A produção de conhecimento e a elaboração de protocolos de pesquisas em saúde voltadas para essa população tornam-se fundamental para subsidiar as decisões em saúde pública.

A investigação de aspectos cognitivos em pacientes com DMD tem alta relevância clínica, psicológica e social, assim como as estratégias de psicoeducação no que diz respeito ao conhecimento da doença, a fim de investir o diagnóstico e intervenções precoce, visando minimizar os comprometimentos. Ressaltamos a importância da assistência multiprofissional e interdisciplinar em saúde como uma importante estratégia, tendo em vista a variabilidade de afecções e demandas.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A. P. Q. C. et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*, 104-113, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170112>. Acesso em 01 out. 2023.

- ARAUJO, A. P. Q. C. et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. Atualização das recomendações do consenso brasileiro para distrofia muscular de Duchenne. *Arq Neuropsiquiatr*, 81(1):81-94, 2023.
- BIRNKRANT, D. J. et al. Diagnóstico e tratamento da distrofia muscular de Duchenne, parte 1: diagnóstico e manejo neuromuscular, de reabilitação, endócrino e gastrointestinal e nutricional. *Lancet Neurol*, 17(3):251-267, 2018.
- CHIEFFO, D. et al. Early Neurodevelopmental Findings Predict School Age Cognitive Abilities in Duchenne Muscular Dystrophy: A Longitudinal Study. *PLoS One*, 10(8), 2015.
- CHIEFFO, D. P. R. et al. A Longitudinal Follow-Up Study of Intellectual Function in Duchenne Muscular Dystrophy over Age: Is It Really Stable?. *Revista de medicina clínica*, 12 (2), 403, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12020403>. Acesso em 01 out. 2023.
- CHIEFFO, D. P. R. et al. Language Development in Preschool Duchenne Muscular Dystrophy Boys. *Brain Sci*, 12(9):1252, 2022.
- D'ALESSANDRO, R. et al. Assessing Cognitive Function in Neuromuscular Diseases: A Pilot Study in a Sample of Children and Adolescents. *J Clin Med*, 10(20):4777, 2021.
- D'AMICO, A. et al. Diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne na Itália na última década: questões críticas e áreas para melhorias. *Neuromuscular. Desordem*, 27 :447-451, 2017.
- DOORENWEERD, N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. *Neuromuscular Disorders*, volume 30, issue 6, p437-442, 2020.
- HENDRIKSEN, R. G. F. et al. Brain-related comorbidities in boys and men with Duchenne Muscular Dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 22(3), 488-497, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.12.004>. Acesso em 09 out. 2023.
- HINTON, V. J. et al. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology*. June 13; 54(11): 2127-2132, 2000.
- HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. Avaliação psicológica da inteligência e da personalidade. Porto Alegre: ArtMed, 2018.
- ISKANDAR, K. et al. Dp71 and intellectual disability in Indonesian patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 17(10), 2022.
- KOEKS, Z. et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *Journal of Neuromuscular Diseases* 4, 293-306, 2017.
- LANDFELD, E. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35, 643-653, 2020.
- LEBEL, D. E. et al. Tratamento com glicocorticóides para prevenção de escoliose em crianças com distrofia muscular de Duchenne: acompanhamento em longo prazo. *J Bone Joint Surg Am*, 95 :1057-61, 2013.
- MACKINTOSH, E. W.; CHEN, M. L.; BENDITT, J. O. Lifetime Care of Duchenne Muscular Dystrophy. *Sleep Med Clin* 15, 485-495, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.08.011>. Acesso em 09 out. 2023.
- MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed, 2010.

- MERLINI, L. et al. Tratamento precoce com corticosteroides em 4 pacientes com distrofia muscular de Duchenne: acompanhamento de 14 anos. *Nervo Muscular*, 45(6):796-802, 2012.
- MERZ, Z. C. et al. Examination of Wechsler adult Intelligence Scale-Fourth Edition short-form IQ estimations in an outpatient psychoeducational sample. *Appl Neuropsychol Adult*. 28(6):707-716, 2021.
- NASCIMENTO, E.; FIGUEIREDO, V. L. M.; VIDAL, F. A. S. Histórico das Escalas Wechsler de Inteligência. Em David Wechsler: Escala Wechsler abreviada de inteligência - WASI: manual. Adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcell Trentini, Denise Balem Yates e Vanessa Stumpf Heck. São Paulo: Pearson e Casa do Psicólogo, 79-88, 2014.
- OSORIO, N. A. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurología*.;34, 469-481, 2019.
- PAINEL, M. et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Cognitive Function in Duchenne Muscular Dystrophy: Phenotype-Genotype Correlation. *The Journal of Pediatrics*. volume 161, issue 4, p705-709, 2012.
- PASCUAL-MORENA, C. et al. Global prevalence of intellectual developmental disorder in dystrophinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Volume 65, Issue 6, Pages 734-744, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15481>. Acesso em 15 out. 2023.
- RICOTTI, V.; ROBERTS, R. G.; MUNTONI, F. Dystrophin and the brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*, volume 53, pag. 3-96, 2011.
- ROPER, C. E. Diagnóstico tardio de distrofia muscular de Duchenne apresentando-se como atraso global no desenvolvimento. *Ir. Med. J*, 323 :37-38, 2001.
- RYDER, S. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Ryder et al. Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 79, 2017.
- SCHNEIDER, N. B. et al. Custos estimados para tratamento da distrofia muscular de Duchenne no Brasil. *Orphanet J Raro Dis*. 2023;18(1):159, 2023.
- SIMONE, M. et al. Autism Spectrum Disorder and Duchenne Muscular Dystrophy: A Clinical Case on the Potential Role of the Dystrophin in Autism Neurobiology. *J. Clin. Med*. 10, 10, 4370, 2021.
- SNOW, M.; ANDERSON, J. E.; JASKOBSON, L. S. Funcionamento neuropsicológico e neurocomportamental na distrofia muscular de Duchenne: uma revisão. *Neurosci. Biocomportamento*. Rev, 37 :743-752, 2013.
- SUN, C. et al. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes*, 11, 837, 2020.
- TEIXEIRA, M. S. R. et al. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 9, p. 69591-69603, 2020.
- THANGARAJH, M. et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*, Volume 93, Number 17, 2019.
- WECHSLER, D. Escala Wechsler abreviada de inteligência - WASI: manual. Adaptação e padronização brasileira de Clarissa Marcell Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stumpf Heck. Tradução Ana Lucia Leitão Carraro, Flávia Wagnet. São Paulo: Pearson Clinical Brasil, 2014.
- WEERKAMP, P. M. M. et al. Wechsler Scale Intelligence Testing in Males with Dystrophinopathies: A Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*, 12(11):1544, 2022.

WERNECK, L. C. et al. Duchenne muscular dystrophy: an historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr*, 77(8):579-589, 2019.

YATES, D. B., et al. Apresentação Da Escala De Inteligência Wechsler Abreviada (Wasi). *Avaliação Psicológica*, 5(2), pp.227-233, 2006.