



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

FERNANDA PEDROSA DE FIGUEIREDO

OS ASPECTOS COGNITIVOS NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:

Revisão integrativa

CAJAZEIRAS – PB

2019

FERNANDA PEDROSA DE FIGUEIREDO

OS ASPECTOS COGNITIVOS NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:

Revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof. Ms Fabíola Jundurian (UACV/CFP/UFCG).

CAJAZEIRAS – PB

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764
Cajazeiras - Paraíba

F475a Figueiredo, Fernanda Pedrosa de.
Os aspectos cognitivos da Distrofia Muscular de Duchenne: revisão integrativa / Fernanda Pedrosa de Figueiredo. - Cajazeiras, 2019.
63f.: il.
Bibliografia.

Orientador: Prof. Ma. Fabíola Jundurian.
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2019.

1. Distrofia Muscular de Duchenne. 2. Cognição. 3. Doença neuromuscular. 4. Revisão de literatura. I. Jundurian, Fabíola. II. Universidade Federal de Campina Grande. III. Centro de Formação de Professores. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU - 616.74

FOLHA DE APROVAÇÃO

OS ASPECTOS COGNITIVOS NA Distrofia Muscular de Duchenne:

Revisão integrativa

DATA DA APROVAÇÃO: 19 DE JUNHA DE 2019

COMISSÃO EXAMINADORA

ORIENTADOR: FABÍOLA JENNIFER BOLCONHA

TITULAÇÃO: MESTRE INSTITUIÇÃO: UFES

ASSINATURA: 

EXAMINADOR: Lucinda Pedrosa Bonito

TITULAÇÃO: prof INSTITUIÇÃO: UFES

ASSINATURA: 

EXAMINADOR: Paulo Francisco da Souza

TITULAÇÃO: Doutorado INSTITUIÇÃO: UFES

ASSINATURA: 

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ser minha fonte de paz e resiliência nesta árdua caminhada. Tua graça e fidelidade proporcionaram a realização do meu sonho de tornar-me médica.

Aos meus pais, Francisco e Maria, por toda a paciência que tiveram comigo, pelo amor incondicional e por não medirem esforços pela minha felicidade. São os meus maiores exemplos de persistência e honestidade.

As minhas amadas irmãs, Carla e Luciana, que sempre acreditaram em mim e estiveram ao meu lado durante todo esse processo.

Ao meu querido sobrinho, Augusto César, que é minha força diária e fonte de inspiração para a realização deste trabalho; meu maior exemplo de determinação e coragem. Titia te ama muito, meu príncipe.

Agradecimentos especiais também aos meus familiares e amigos, que estiveram sempre torcendo por essa minha conquista e dispostos a me dar o apoio necessário quando preciso.

Aos mestres que tanto me ajudaram e ensinaram, em especial, as professoras Fabíola Jundurian, Maria do Carmo Andrade, Edvanina Queiroz e Veruscka Barreto. A elas toda a minha eterna gratidão.

Enfim, quero agradecer a confiança de todos os meus pacientes, que em meio a um período difícil em suas vidas, foram fundamentais para a construção do meu aprendizado.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do
céu.” **Eclesiastes 3 : 1**

FIGUEIREDO, Fernanda Pedrosa de. **Os aspectos cognitivos na Distrofia Muscular de Duchenne**: revisão integrativa. 2019. 62f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2019.

RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais comum e severa da infância, afetando 1 em cada 3600-6000 recém-nascidos vivos do sexo masculino. É uma doença genética de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X, que ocorre devido a mutações no gene da distrofina. Caracteriza-se pela degeneração progressiva e irreversível da musculatura esquelética, respiratória e cardíaca. As manifestações clínicas incluem fraqueza motora, que evolui para a perda da deambulação antes dos 13 anos. Além do comprometimento motor, um terço dos pacientes apresentam disfunções cognitivas. Uma vez que a DMD possui natureza muscular periférica, busca-se com o presente estudo encontrar as possíveis explicações fisiopatológicas para a alta prevalência de disfunções cognitivas encontrada nos pacientes portadores desta doença. Optou-se pelo método de revisão integrativa, utilizando os descritores: Distrofia Muscular de Duchenne e cognitivo (Duchenne Muscular Dystrophy, cognitive); as bases de dados consultadas foram Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a Medical Published – service of the U. S. National Library of Medicine (PUBMED). Após analisados os artigos, e considerando o período de publicação nos últimos dez anos, foram contemplados e criticamente analisados 16 estudos. A avaliação dos trabalhos possibilitou que estes fossem organizados em três categorias segundo o enfoque dado aos aspectos cognitivos da DMD observado nos estudos: ação da distrofina no Sistema Nervoso Central (SNC) e fisiopatologia das disfunções cognitivas na DMD; mutação genética mais frequente e o prognóstico clínico da DMD com relação aos aspectos cognitivos. Os resultados demonstraram a importância das isoformas cerebrais da distrofina no desenvolvimento cognitivo e que as mutações distais estão relacionadas a incidência aumentada de disfunções cognitivas, as quais correlacionam-se a um pior prognóstico clínico. Com isso, é importante que a avaliação neurológica e psiquiátrica seja realizada rotineiramente em todos os pacientes, a fim de que seja feito o diagnóstico precoce do déficit cognitivo e intervenções terapêuticas. Tendo em vista a incidência elevada e a gravidade da DMD, meninos com atraso cognitivo tem de ser submetidos a triagem para esta doença.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne. Cognição. Literatura de Revisão.

FIGUEIREDO, Fernanda Pedrosa de. **Os aspectos cognitivos na Distrofia Muscular de Duchenne**: revisão integrativa. 2019. 62f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2019.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most common and severe neuromuscular disease of childhood, affecting 1 in every 3600-6000 live male newborns. It is a genetic disease of recessive character, linked to the X chromosome, that occurs due to mutations in the dystrophin gene. It is characterized by progressive and irreversible degeneration of skeletal, respiratory and cardiac musculature. Clinical manifestations include motor weakness, which progresses to the loss of ambulation before 13 years. In addition to motor impairment, one third of patients have cognitive dysfunctions. Since DMD has a peripheral muscular nature, the present study seeks to find the possible pathophysiological explanations for the high prevalence of cognitive dysfunctions found in patients with this disease. We chose the integrative review method, using the following descriptors: Duchenne Muscular Dystrophy and cognitive (Duchenne Muscular Dystrophy, cognitive); the databases consulted were Virtual Health Library (VHL) and Medical Published - service of the U.S. National Library of Medicine (PUBMED). After analyzing the articles, and considering the period of publication in the last ten years, 16 studies were considered and critically analyzed. The evaluation of the work allowed them to be organized into three categories according to the focus given to the cognitive aspects of DMD observed in the studies: dystrophin action in the Central Nervous System (CNS) and pathophysiology of cognitive dysfunctions in DMD; more frequent genetic mutation and the clinical prognosis of DMD in relation to cognitive aspects. The results demonstrated the importance of dystrophin brain isoforms in cognitive development and that distal mutations are related to the increased incidence of cognitive dysfunctions, which correlate with a worse clinical prognosis. Therefore, it is important that neurological and psychiatric evaluation be performed routinely in all patients, so that an early diagnosis of cognitive deficit and therapeutics interventions can be made. In view of the high incidence and severity of DMD, boys with cognitive delay have to be screened for this disease.

Key words: Muscular Dystrophy, Duchenne. Cognition. Review Literature.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Curso clínico típico da Distrofia Muscular de Duchenne não tratada. ...	22
Tabela 2 - Os esquemas terapêuticos de corticoide para o paciente com DMD...	30
Tabela 3 - Avaliação respiratória ambulatorial de pacientes com DMD.	32
Tabela 4 - Ano de publicação, país de realização das pesquisas e periódicos dos artigos. BVS/PubMed (2009-2019).....	42
Tabela 5 - Caracterização das publicações na base de dados BVS/PubMed, de acordo com autor(es), título, periódico, volume, mês, ano no período de 2009 a 2019.	43
Tabela 6 - Caracterização das publicações conforme a categoria segundo o enfoque dado aos aspectos cognitivos. BVS/PubMed (2009-2019).....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distrofina e outras proteínas em uma fibra muscular.	18
Figura 2 - Sinal de Gowers ou levantar miopático.	20
Figura 3 - Paciente portador de Duchenne e os desenhos baseados nas fotografias.....	22
Figura 4 - Algoritmo diagnóstico da DMD.	26
Figura 5 – Imuno-histoquímica de amostra de músculo de paciente com DMD (A) e controle (B).....	28
Figura 6 - A expressão da Dp71 e suas funções.	49
Figura 7 - Representação do gene distrofina e seus principais promotores.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β 42 – proteína beta-amiloide humana

AFO – *Ankle-foot orthosis*

BIPAP – Pressão positiva bifásica nas vias aéreas

BVS – Biblioteca Virtual de Saúde

CPD – Complexo de proteínas associadas a distrofina

CPK – Creatinofosfoquinase

CVF – Capacidade vital forçada

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne

ECG – Eletrocardiograma

ETCO₂ – Volume final de carbono expirado

ETT – Ecocardiograma transtorácico

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

KAFO – *Knee-ankle-foot orthosis*

kDa – kilodalton

IL-1 β – Interleucina-1 Beta

IL-6 – Interleucina 6

MLPA – *Multiplex ligation-dependent probe amplification*

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PBE – Prática Baseada em Evidências

PCR – Reação de cadeia de polimerase

PEMAX – Pressão expiratória máxima

PFT – Pico de fluxo de tosse

PIMAX – Pressão inspiratória máxima

PubMed – Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine

RNM_c – Ressonância nuclear magnética cardíaca

SNC – Sistema Nervoso Central

SpO₂ – Saturação Periférica de oxihemoglobina

TDAH – Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

TOC – Transtorno obsessivo compulsivo

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VNI – Ventilação mecânica não-invasiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	16
3.1 Distrofia Muscular de Duchenne	16
3.1.1 Definição e epidemiologia	16
3.1.2 Genética e fisiopatologia	17
3.1.3 Manifestações clínicas	19
3.1.4 Diagnóstico	24
3.1.5 Tratamento	28
3.2 Aspectos cognitivos	35
4 MÉTODOS	36
4.1 Tipo de estudo	36
4.2 Critérios para elaboração da revisão integrativa	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 Especificidades sobre os artigos analisados	41
5.2 Os aspectos cognitivos na Distrofia Muscular de Duchenne	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXO	60

1 INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a miopatia mais comum na infância e uma das mais severas, trata-se de uma doença hereditária com padrão recessivo, ligada ao cromossomo X e que afeta 1 em cada 3600 a 6000 recém-nascidos vivos do sexo masculino (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

A DMD ocorre como resultado de mutações, principalmente deleções, em um gene localizado no braço curto do cromossomo X, em uma região denominada Xp21.2 (LEE *et al.*, 2012). Este gene codifica a distrofina que é uma importante proteína estrutural cuja função é conectar o citoesqueleto interno da fibra esquelética com as proteínas da matriz extracelular, estabilizando a contração muscular. As mutações na DMD provocam a ausência ou defeito na síntese da distrofina, o que resulta em degeneração muscular progressiva, uma vez que há um desequilíbrio na integridade da bicamada lipídica da membrana, com influxo de cálcio e necrose celular (HOFFMAN; DRESSMAN, 2001).

Inicialmente, os indivíduos apresentam fraqueza muscular proximal, a qual se expressa na dificuldade em correr, subir escadas, pular adequadamente, na marcha na ponta dos pés e nas quedas frequentes. Essa fraqueza muscular também é evidenciada pela forma singular com que estes pacientes levantam-se do chão. Uma vez que a força da musculatura extensora do joelho e quadril não é suficiente para estabilizar os membros inferiores, eles realizam um movimento compensatório para facilitar a extensão do tronco, ao apoiar suas mãos nos joelhos, usam os membros inferiores como suporte e, gradativamente, estendem o tronco, escalando os membros inferiores. Este movimento compensatório é denominado Manobra ou Sinal de Gowers (NITRINI; BACHESCHI, 2015). A paresia é progressiva até a perda da marcha, por volta de 11 a 12 anos. Com o confinamento em cadeira de rodas, as retrações musculares progridem, o que provoca acentuação nas deformidades posturais, geralmente associadas à escoliose, e alterações no posicionamento dos órgãos do mediastino (PARREIRA *et al.*, 2010).

Além do comprometimento da musculatura esquelética, há fibrose das fibras musculares cardíacas, o que resulta em cardiomiopatia dilatada associada a

distúrbios no ritmo e condução após os 10 anos de idade, afetando cerca de um terço dos pacientes aos 14 anos e estando presente em todos os pacientes aos 18 anos (YIU; KORNBERG, 2015). A musculatura respiratória também é acometida e, após os 10 anos, verifica-se o desenvolvimento de um distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade vital forçada entre 8 e 12% ao ano (JONES; DE VIVO; DARRAS, 2003).

Outro aspecto importante na DMD é o atraso cognitivo presente em cerca de 30% dos pacientes, sendo o quociente de inteligência médio (QI) em torno de 85. Esta prevalência é maior do que a analisada na população geral, que consiste em cerca de 1% (YIU; KORNBERG, 2015). Além da disfunção cognitiva, também se observa nesta doença uma maior frequência de comorbidades neuropsiquiátricas, como o autismo e o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ZACHI; TAUB; VENTURA, 2012).

A escolha deste estudo justifica-se pela relevância do tema abordado no âmbito social e acadêmico, visto que a Distrofia Muscular de Duchenne é a doença neuromuscular mais comum da infância. Concomitante a isto, tem-se a alta prevalência de disfunções cognitivas observada nos pacientes acometidos.

Dessa forma, foi realizada uma revisão integrativa, através de artigos publicados nas bases de dados Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nos últimos dez anos, a fim de responder o seguinte questionamento: quais as evidências na literatura científica em relação aos aspectos cognitivos no paciente com Distrofia Muscular de Duchenne?

Uma vez que a DMD possui natureza muscular periférica, busca-se com o presente estudo encontrar as possíveis explicações fisiopatológicas para a alta prevalência de disfunções cognitivas encontrada nos pacientes portadores desta doença. Pretende-se, desta forma, observar-se há relação entre a presença destas disfunções e o prognóstico da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Realizar uma revisão integrativa da literatura científica, a fim de encontrar evidências em relação aos aspectos cognitivos no paciente com Distrofia Muscular de Duchenne.

2.2 Objetivos Específicos:

- Identificar as explicações fisiopatológicas para a alta prevalência de disfunções cognitivas encontradas nos pacientes portadores;
- Investigar quais são as mutações genéticas mais frequentes nos pacientes que apresentem alguma desordem cognitiva;
- Observar a relação entre a presença destas disfunções cognitivas e o prognóstico do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

3.1.1 Definição e epidemiologia

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética recessiva causada por mutação em um único gene – o DMD – com locus Xp21.2. Este gene é responsável por codificar uma importante proteína estrutural, a distrofina (CYRULNIK; HINTON, 2008).

A DMD, também classificada como miopatia, compõe o conjunto das distrofias musculares progressivas, denominadas distrofinopatias, que são caracterizadas pela degeneração irreversível da musculatura esquelética (ZATZ, 2002). Afeta músculos esqueléticos, coração e pulmões, com evolução progressiva até o óbito por volta da segunda década, comumente provocado por eventos cardiorrespiratórios (YIU; KORNBERG, 2015).

Corresponde a forma mais comum e severa de distrofinopatia, com incidência estimada em um a cada 3.600 a 6.000 recém-nascidos vivos do sexo masculino (BIRNKRANT *et al.*, 2018). No entanto, a prevalência é menor, aproximadamente 1 caso a cada 18.000 indivíduos do sexo masculino, o que ocorre em virtude da menor expectativa de vida desses pacientes (KAUFMANN *et al.*, 2010; ROPPER; SAMUELS, 2009).

As portadoras femininas são em sua maioria assintomáticas, no entanto, cerca de 10% apresentam sintomas leves de doenças musculares, com fraqueza muscular assimétrica leve à moderada e aumento da enzima creatinofosfoquinase (CPK) e/ ou envolvimento cardíaco, geralmente subclínico, embora haja relatos de insuficiência cardíaca grave (YIU; KORNBERG, 2015).

Raramente, há indivíduos do sexo feminino que desenvolvam a forma severa da DMD, o que poderia ser explicado em pacientes com síndrome de Turner,

em que o único cromossomo X carrega a mutação do gene da DMD, ou naquelas em que, baseado no princípio de Lyon, houver inativação do cromossomo X paterno não afetado, permitindo maior expressão do cromossomo X materno, detentor da mutação do gene DMD (CIRINO, 2018).

3.1.2 Etiologia e Fisiopatologia

O gene DMD encontra-se localizado no braço curto do cromossomo X, na região denominada p21. Abrange 2,4 megabases, o que é equivalente a um décimo de todo o genoma humano. Corresponde, portanto ao maior gene descrito em seres humanos (SARLO, SILVA, COSTA, 2009).

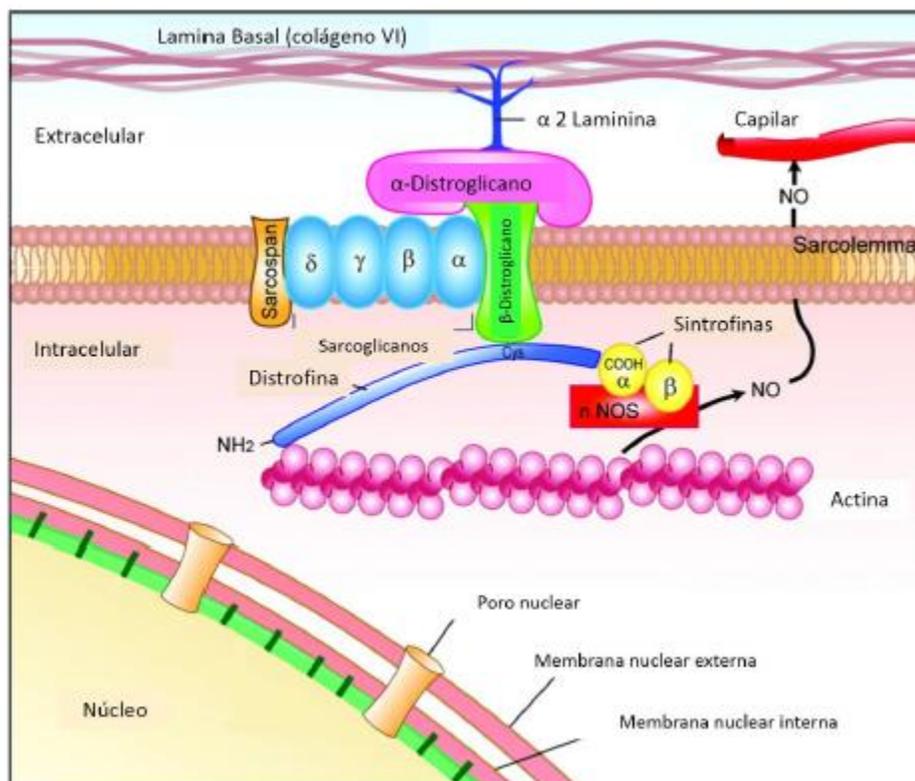
Este gene é responsável por codificar a distrofina, que é uma importante proteína citoesquelética localizada na membrana plasmática, com tamanho total de 427 kilodalton (kDa), conhecida como Dp427 (Dp – produto da distrofina) (FERNANDES, 2015). Existem ainda três isoformas derivadas da Dp427, que são produzidas a partir de três promotores específicos internos no gene, que regula a sua expressão nos músculos (Dp427m), nas estruturas cerebrais (Dp427c) e nas células de Purkinje (Dp427p) (DAOUD *et al.*, 2009; GALAZ-VEGA *et al.*, 2005). Outras isoformas com tamanho parcial também foram descritas, apresentando 260, 140, 116 e 71 kDa, denominados, respectivamente, Dp260, Dp140, Dp116 e Dp71 (DAOUD *et al.*, 2009).

A distrofina possui três domínios de maior importância: o terminal amino que se liga à actina; o terminal carboxila, que se liga à laminina e o domínio rod, que contém a região de repetição espectrina-like (CIRINO, 2018).

Nas fibras musculares, a distrofina compõe um grande complexo junto a várias proteínas transmembrânicas, como o sacoglicano e distroglicano, denominado de complexo de proteínas associadas à distrofina (CPD). Este complexo é composto por pelo menos 10 proteínas que se associam com a distrofina e é fundamental para a manutenção da fisiologia e da estrutura normal das células musculares, uma vez que o CPD liga o citoesqueleto a proteínas do sarcolema e, em seguida, à laminina e à matriz extracelular (DRAVIAM *et al.*, 2001). Com isso, o CPD é responsável pela

permeabilidade da membrana plasmática das células musculares, em virtude de proteger o sarcolema do estresse mecânico associado à contração muscular (EBIHARA *et al.*, 2000). A relação entre a distrofina e outras proteínas da fibra muscular está ilustrada na Figura 1 (VERHAERT *et al.*, 2011).

Figura 1 - Distrofina e outras proteínas em uma fibra muscular.



Adaptada de: VERHAERT *et al.*, 2011.

Um aspecto importante no gene DMD, que explica a sua alta taxa de mutações, é a pequena quantidade de exões – região genética responsável por codificar a proteína – e a grande quantidade de íntrons – região que apenas separa os exões. No gene DMD há 79 exões, o que corresponde a apenas 0,6% do gene (YIU; KOORNBERG, 2015). Com isso, estima-se que foram identificadas em torno de 4.700 mutações na Distrofia Muscular de Duchenne (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014).

A maioria das mutações identificadas são deleções, representando aproximadamente 60-65% dos casos de DMD, e duplicações foram observadas em 5%-15%. Os casos remanescentes podem ser causados por pequenas mutações, como mutação de ponto, microdeleções, microinserções ou mutações de splicing (LEE *et al.*, 2012). Aproximadamente, em um terço dos pacientes com DMD, a doença originou-se de mutações novas enquanto o restante são herança materna ou surgem de moissacismo da linhagem germinativa (BIANCO, *et al.*, 2017).

Essas mutações interrompem o quadro de leitura para tradução do RNA mensageiro, o que resulta na deficiência, parcial ou completa, da síntese da distrofina (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014).

A não produção da distrofina confere instabilidade ao sarcolema durante a contração e relaxamento muscular. Conseqüentemente, há um desequilíbrio na integridade da camada lipídica da membrana, o que acarreta um influxo excessivo de cálcio, o que ativa proteases endógenas e induzem a quebra do disco Z da miofibrila. Este é, provavelmente o passo inicial no dano muscular, que provoca uma diminuição do número de células musculares e um aumento na variação do tamanho de fibras (CIRINO, 2018; JORGENSEN *et al.*, 2011).

Com o passar dos anos, essa reação intensifica-se, o que torna as fibras musculares alargadas e atrofiadas (DECONINCK; DAN, 2007). Com a completa progressão da doença, há uma lipossustituição gradual das fibras musculares, isto é, um grande acúmulo de colágeno e de células adiposas é observado entre as fibras musculares. Estas células são parcialmente responsáveis pela hipertrofia muscular observada no paciente com DMD (KOBAYASHI *et al.*, 2009).

3.1.3 Manifestações clínicas

A DMD apresenta início precoce na infância com uma evolução relativamente rápida e progressiva. Quase metade dos pacientes apresentam sinais da doença antes mesmo de começarem a andar, sendo o atraso de marcos motores do desenvolvimento, como sentar-se, o primeiro sintoma perceptível. Há também atraso

no início da deambulação, geralmente acima dos 16 a 18 meses de idade (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

O enfraquecimento muscular ocorre gradativamente e de forma ascendente, simétrica e bilateral, com início na cintura pélvica e membros inferiores. Isto torna-se evidente entre os três a quatro anos de idade, quando os pacientes acometidos apresentam dificuldade para pular, correr e subir escadas (SANTOS *et al.*, 2006). Um achado semiológico que demonstra esta fraqueza muscular proximal é o Sinal de Gowers, em que para se levantar do solo, a criança apoia-se, sucessivamente, as mãos nos diferentes segmentos dos membros inferiores, de baixo para cima, como se estivesse ascendendo sobre si mesma, uma vez que a força muscular extensora tanto do joelho como do quadril não são suficientes para permitir a extensão voluntária do tronco. Este sinal também é denominado levantar miopático (BIRNKRANT *et al.*, 2018). O Sinal de Gowers está exemplificado na Figura 2 (FAGUNDES, 2005)

Figura 2 - Sinal de Gowers ou levantar miopático.



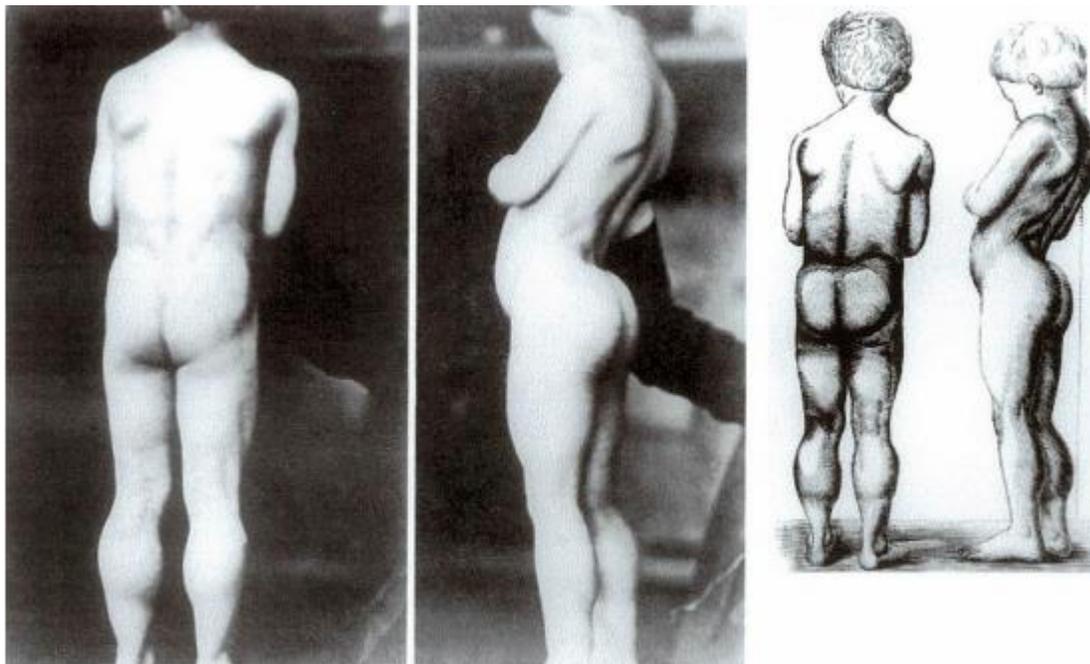
Fonte: FAGUNDES, 2005, p.47.

Outra característica marcante é o aumento do volume das panturrilhas em consequência ao grande esforço a que os gastrocnêmicos são submetidos a fim de

compensar o déficit dos músculos anterolaterais das pernas. Esta hipertrofia muscular é na verdade uma pseudo hipertrofia, uma vez que o tecido muscular é posteriormente substituído por tecido adiposo e fibroso (MORAES; FERNANDES; ACOSTA, 2011).

À medida que a doença evolui, a fraqueza progride para a musculatura do tronco e para a musculatura responsável pela sustentação da postura bípede, cintura escapular, membros superiores, pescoço e músculos respiratórios. A fraqueza da musculatura glútea e paravertebral resulta em inclinação da pelve anteriormente quando a criança encontra-se em bipedestação. Como mecanismo compensatório, há o alargamento da base de sustentação (ombros para trás) e a criança adota um padrão de marcha, clinicamente denominado de “marcha anserina”, caracterizado pelo acentuado balanço do corpo durante a marcha, e ela passa também a adotar a “marcha digitígrada”, ou seja, passa a andar nas pontas dos pés (MATTAR; SOBREIRA, 2008). Outro mecanismo compensatório para que o paciente mantenha o seu centro de gravidade é a hiperlordose da coluna vertebral, com a protrusão do abdome (Figura 3). Esta hiperlordose desaparece quando o paciente está na posição sentada (MORAES; FERNANDES; ACOSTA, 2011).

Figura 3 - Paciente portador de Duchenne e os desenhos baseados nas fotografias.



Fonte: TYLER, 2003

Com a progressão da fraqueza muscular, o paciente perde a capacidade de deambular e fica confinado a cadeira de rodas, aproximadamente a partir dos 10 aos 13 anos de idade (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014). Após este evento, podem surgir deformidades na coluna vertebral, como escoliose, e nos membros inferiores (NARDES; ARAUJO; RIBEIRO, 2012).

O curso clínico da Distrofia Muscular de Duchenne decorrente da fraqueza muscular está sintetizado na Tabela 1 (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014).

Tabela 1 - Curso clínico típico da Distrofia Muscular de Duchenne não tratada.

IDADE	SINAIS CLÍNICOS DE PERDA DE MASSA MUSCULAR
Abaixo dos 2 ano	Frequentemente há atrasos nos marcos motores, incluindo o início da deambulação.

Entre 3 e 4 anos	<p>Dificuldades em pular, correr, mover-se sobre terrenos irregulares e subir escadas;</p> <p>Resistência física reduzida em comparação com outras crianças;</p> <p>Usa os braços para "escalar as próprias pernas" ao passar de uma posição deitada para uma posição em pé (sinal de Gower);</p> <p>Pseudo-hipertrofia da musculatura da panturrilha.</p>
Entre 5 e 8 anos	<p>Desenvolvimento Motor estagnado;</p> <p>Padrões impressionantes de movimento: aumento da lordose lombar, aumento do balanço do braço, marcha balançando larga, andar.</p>
Antes dos 13 anos	<p>Perda da deambulação independente.</p>
Após a perda da deambulação	<p>Enfraquecimento gradual da musculatura do tronco, braços e mãos;</p> <p>Desenvolvimento de escoliose neuromuscular;</p> <p>Enfraquecimento da musculatura respiratória;</p> <p>Desenvolvimento de cardiomiopatia e / ou arritmia;</p> <p>Deterioração da fala e deglutição.</p>

Adaptada de: ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014, p. 134.

O comprometimento cardíaco está presente na maioria dos pacientes portadores de DMD, entretanto, os sintomas podem ser mascarados pela grave fraqueza musculoesquelética. A idade de aparecimento das manifestações clínicas é bastante variável, no entanto, até 90% dos pacientes com 18 anos ou mais apresentam cardiomiopatia dilatada ao ecocardiograma (CIRINO, 2018). Estudos evidenciaram não existir relação entre o tipo de mutação do gene DMD e o início e a gravidade da cardiomiopatia (ASHWATH *et al.*, 2014).

O exame semiológico do aparelho cardiovascular nos pacientes com DMD pode estar alterado em virtude das deformidades torácicas e da elevação do diafragma. A redução do diâmetro anteroposterior do tórax é frequentemente responsável por deslocar o impulso sistólico para a borda esternal esquerda, pela

hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha e pelo sopro mesossistólico no segundo espaço intercostal esquerdo (GROH; ZIPES, 2013).

Os achados anatomopatológicos do músculo cardíaco demonstram que há substituição do miocárdio por tecido conjuntivo e adiposo, além de fibrose miocárdica focal localizada principalmente na parede ventricular esquerda, poupando átrio e ventrículo direito (D'AMARIO *et al.*, 2017).

A fibrose miocárdica é responsável pela cardiomiopatia dilatada e pelos distúrbios do ritmo e condução (NARDES; ARAUJO; RIBEIRO, 2012). A taquicardia sinusal é a arritmia mais identificada, mas também podem ocorrer arritmias atriais, como a fibrilação e flutter atriais, e as arritmias ventriculares, como as extrassístoles ventriculares. As anomalias da condução atrioventricular podem estar presentes e serem caracterizadas pelo intervalo PR curto ou prolongado (GROH; ZIPES, 2013).

O acometimento dos músculos respiratórios provoca uma doença pulmonar restritiva que, conseqüentemente, induz a um quadro de insuficiência respiratória crônica. A apneia obstrutiva do sono é a causa predominante de distúrbios respiratórios do sono na primeira década, ocorrendo em até um terço dos pacientes. Após os 10 anos, a capacidade vital forçada (CVF) começa a diminuir a uma taxa de 8 a 12% ao ano. Quando a CVF atinge um valor inferior a 1 litro, o risco de morte nos próximos um a dois anos é relativamente alto (YIU; KORNBERG, 2015). A escoliose que está presente em quase todos os pacientes e é acentuada com a perda da deambulação, contribui para essa diminuição da CVF (NARDES; ARAUJO; RIBEIRO, 2012).

A insuficiência respiratória crônica nos pacientes com DMD é do tipo hipercápnic, ou seja, a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) é superior a 50 mmHg (KALMAN *et al.*, 2011). Quatro estágios de insuficiência respiratória foram descritos: estágio 1 - distúrbios respiratórios do sono sem hipercapnia; estágio 2 - distúrbios respiratórios do sono com hipercapnia durante a fase REM do sono; estágio 3 - com hipercapnia durante o sono REM e não REM; e estágio 4 - hipercapnia diurna. No estágio 4, a sobrevida média é inferior a 12 meses sem suporte respiratório (YIU; KORNBERG, 2015).

O quociente de inteligência nos pacientes com DMD é em torno de um desvio-padrão abaixo da média populacional para os pares da mesma idade, apesar de existir um aumento desta pontuação ao longo da idade (NARDES; ARAÚJO; GONÇALVES, 2018). Além disto, aproximadamente 30% dos pacientes apresentam disfunção cognitiva, afetando as habilidades de linguagem, a compreensão auditiva, o conhecimento fonológico e a aquisição da leitura (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

Os pacientes com DMD apresentam também incidência aumentada de outras complicações neuropsiquiátricas, tais como autismo, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e epilepsia (PILGRAM *et al.*, 2010).

A expectativa de vida dos pacientes com DMD melhorou muito nas últimas três décadas, em virtude dos avanços no tratamento, entretanto apenas 20 a 25% destes pacientes vivem além dos 25 anos (ROPPER; SAMUELS, 2009). Na ausência do tratamento, a morte ocorre, em média, aos 19 anos. O óbito ocorre devido a falência cardíaca ou respiratória, sendo que com a melhora no suporte ventilatório atualmente disponível, houve um aumento da mortalidade por causa cardíaca (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

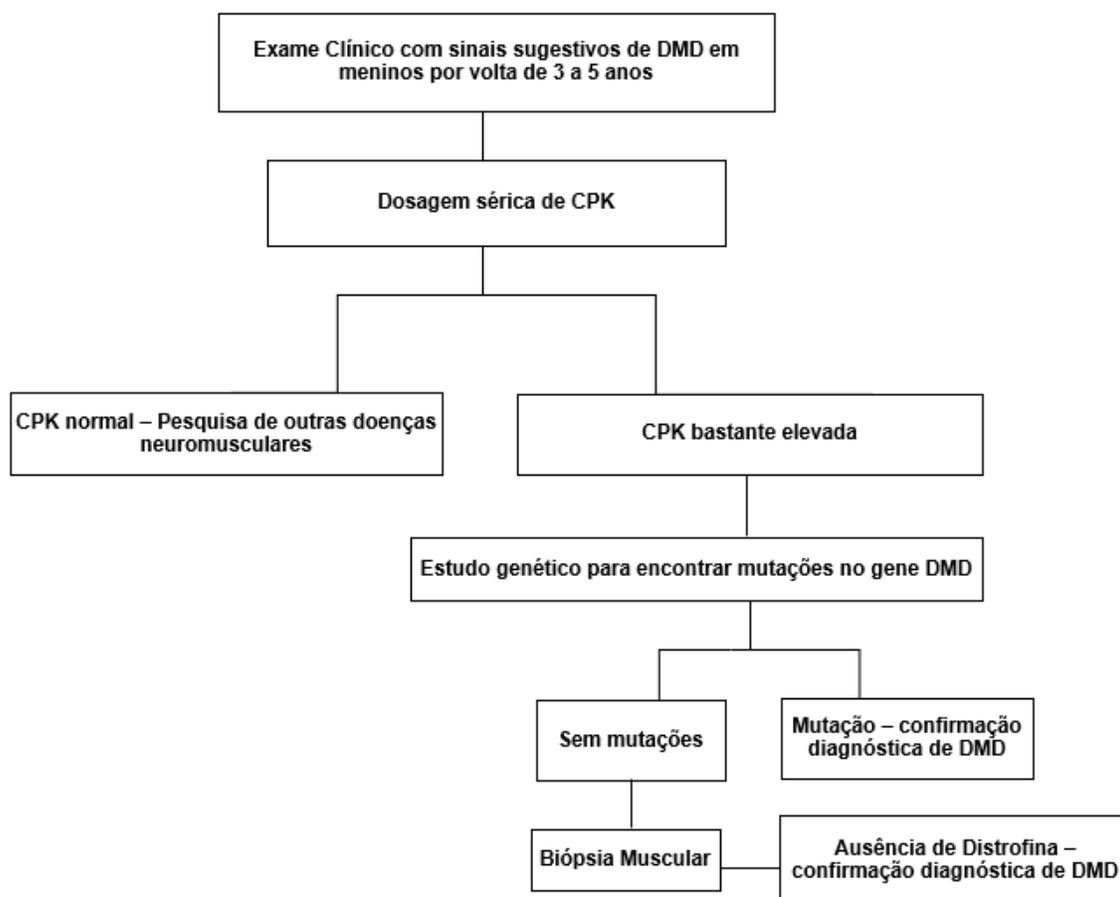
3.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico precoce e preciso permite que haja uma intervenção multidisciplinar apropriada, com suporte contínuo, o que possibilita melhora na funcionalidade, na qualidade de vida e na saúde global do paciente com DMD, além de aumento na expectativa de vida (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

O diagnóstico inicial da DMD ocorre por observação clínica da presença de hipertrofia nas panturrilhas, fraqueza muscular, sinal de Gowers positivo, atraso motor, dificuldade para correr ou pular, marcha anormal e frequência de quedas (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014). Após o exame clínico sugestivo, a confirmação diagnóstica é feita a partir da realização de exames laboratoriais, tais como a dosagem sérica da creatinofosfoquinase (CPK), estudo genético, a fim de encontrar deleções ou duplicações no gene da distrofina, e

biópsia muscular com o estudo da distrofina, que é solicitada apenas nos casos em que mutações não são encontradas. A figura 4 traz o algoritmo do diagnóstico da DMD (SILVA, 2013).

Figura 4 - Algoritmo diagnóstico da DMD.



Adaptado de: SILVA, 2013, p. 17.

A dosagem sérica da CPK assim como de outras enzimas musculares – aldolase e desidrogenase láctica – encontra-se aumentada no paciente com DMD em virtude da degeneração e destruição muscular. Os valores da CPK, entre os 14 e 22 meses de idade, estão bastante elevados, em média 50 a 100 vezes do valor normal, no entanto esta concentração diminui gradativamente com a idade, em virtude da lipossubstituição das fibras musculares, atingindo valores em torno de 10 vezes maiores do que o valor referência (KAUFMANN *et al.*, 2010). Uma vez que as concentrações séricas da CPK são altas mesmo em recém-nascidos e antes de

quaisquer sintomas, a dosagem sérica da CPK pode ser usada na triagem neonatal para DMD (YIU; KORNBERG, 2015).

O estudo genético, realizado a partir de amostra de sangue periférico, é o principal pilar do diagnóstico na maioria dos centros. Pode ser utilizada técnicas como reação de cadeia de polimerase (PCR) e a “*multiplex ligation-dependent probe amplification*” (MLPA). A PCR utiliza primers direcionado para 18 éxons do gene distrofina, em pontos onde há mais mutações, detectando apenas deleções e não duplicações. Desse modo, nos últimos 5 anos, a MLPA tem sido mais usada, uma vez que esta faz uma varredura em todo o gene da distrofina, detectando tanto deleções quanto duplicações em todos os seus 79 éxons. Ocasionalmente, as mutações pontuais também serão detectadas como deleções de éxon único, com análises adicionais permitindo um delineamento mais específico da mutação pontual (SILVA, 2013; YIU; KORNBERG, 2015).

A presença de uma deleção, duplicação ou pequena mutação do gene da distrofina, em um paciente que possua achados clínicos compatíveis, confirma o diagnóstico de DMD (AARTSMA-RUS; GINJAAR; BUSHBY, 2016). Além da comprovação diagnóstica, o estudo genético oferece dados clínicos indispensáveis para o aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal e para os tratamentos direcionados a mutações específicas (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

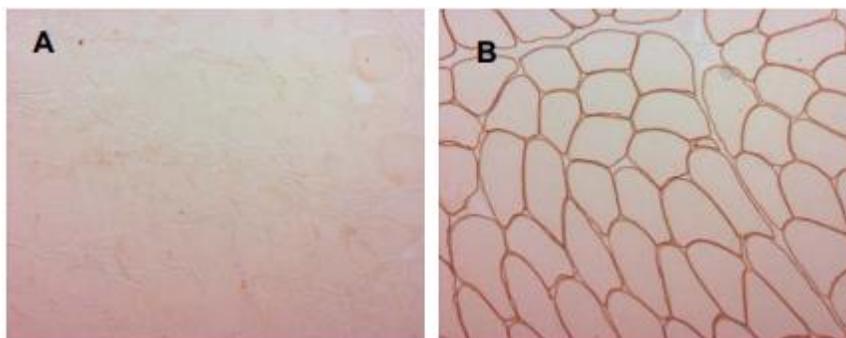
Uma vez que a mutação é identificada, deve-se realizar a análise de portadora para a mãe. Os portadores são geralmente assintomáticos, embora haja risco de envolvimento cardíaco. Confirmar o status de portadora na mãe, isto é, sua condição heterozigótica para uma mutação causadora de doença, afeta o planejamento familiar e implica em um potencial risco de que suas filhas, irmãs, primas e tias também sejam portadoras. Entretanto, mesmo quando a mãe não é portadora, é possível que ela seja portadora de mosaicismo germinativo para a mutação e, com isso, possua o risco de ter um segundo filho com DMD (AARTSMA-RUS; GINJAAR; BUSHBY, 2016).

A biópsia muscular com estudo da distrofina está destinada para os pacientes em que mutações não são encontradas no estudo genético ou quando este não está disponível (FREUND *et al.*, 2007). O estudo da distrofina é feito através das técnicas

de imuno-histoquímica e *Western blot*. Na DMD, a coloração para a distrofina encontra-se ausente nas duas técnicas (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

A técnica de imuno-histoquímica permite a visualização de antígenos através da aplicação de anticorpo específico ao antígeno – o anticorpo primário –, de um anticorpo secundário ao anticorpo primário e de um substrato cromógeno com etapas de lavagem de permeio (SILVA, 2013). Geralmente, são utilizados anticorpos que reconhecem os domínios do terminal amino, terminal carboxila e o domínio rod, além de alguns componentes do CPD, avaliando tanto a quantidade quanto a qualidade da distrofina e das glicoproteínas a elas associadas (YIU; KORNBERG, 2015). A figura 5 traz a diferença entre a imuno-histoquímica normal e a do paciente com DMD (SILVA, 2013).

Figura 5 – Imuno-histoquímica de amostra de músculo de paciente com DMD (A) e controle (B).



Legenda: Foi utilizado nas duas amostras anticorpo para o domínio rod da distrofina. Observa-se que na amostra A não há reação visível antígeno-anticorpo, diferentemente do que ocorre na amostra B.

Fonte: SILVA, 2013, p.21.

3.1.5 Tratamento

Não existe até o momento tratamento curativo para o paciente com DMD. Desse modo, a abordagem multidisciplinar, com foco em medidas preventivas e intervenções ativas direcionadas a todos os aspectos da doença, tem como objetivo manter a função e a independência, evitar as complicações, melhorar a qualidade de

vida e aumentar a sobrevida do paciente. É ideal que a equipe multidisciplinar seja composta por neuropediatras, cardiologistas, pneumologistas, ortopedistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos e terapeutas ocupacionais. A atuação destes especialistas e a ênfase das intervenções mudarão conforme a progressão da doença (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

O tratamento compreende as medidas de suporte e a terapia medicamentosa. Estudos evidenciaram que os corticoides constituem a classe farmacêutica com melhor eficácia no tratamento dos pacientes com DMD, com benefícios na função motora, como a extensão da marcha independente e a prevenção de deformidades na coluna. A corticoterapia também é responsável por benefícios não motores, principalmente na preservação da função respiratória e na prevenção de cardiomiopatias, o que traz ganhos na qualidade de vida e aumento da expectativa de vida (ARAÚJO *et al.*, 2017).

O início da terapia com corticoides é recomendado para meninos com DMD na faixa etária dos 2 a 5 anos de idade, que já tenham atingido os marcos de desenvolvimento da função motora e estejam na fase estacionária dos déficits motores ou mesmo na fase de declínio progressivo da função muscular, e para todos os meninos acima dos 5 anos, independentemente do status funcional (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

Diversos esquemas terapêuticos foram avaliados, sendo a prednisona a droga mais estudada na corticoterapia do paciente com DMD. A dose diária de 0,75 mg/kg foi a que demonstrou maior benefício (CIRINO, 2018). Outras opções são a prednisolona, com dose equivalente, e o deflazacorte, com dose diária de 0,9 a 1 mg/kg. Resultados semelhantes às doses padrão foram obtidos com doses intermitentes de prednisolona 0,75 mg/kg, no regime de 10 dias de uso e 10 dias de folga, e de prednisona 5mg/kg, administrado aos finais de semana. Esses corticoides possuem resultados parecidos em relação à redução do declínio da função motora, respiratória e cardíaca, entretanto, o deflazacorte apresenta menor risco de efeitos adversos, sobretudo o ganho de peso (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Como os pacientes com DMD tem, em geral, uma perspectiva vitalícia do uso de corticoides, é necessário acompanhamento médico periódico a fim de monitorar

os possíveis efeitos adversos. O esquema ideal de consultas deve levar em consideração três fatores relevantes como: a idade do paciente, o corticoide prescrito e o esquema farmacológico adotado. Como regra geral, é recomendado reavaliação em períodos inferiores a seis meses (ARAÚJO *et al.*, 2017).

A Tabela 2 sintetiza a corticoterapia no paciente com DMD (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Os esquemas terapêuticos de corticoide para o paciente com DMD.

Corticoide (dose-regime)	Vantagens	Desvantagens	Acompanhamento médico
Deflazacorte (0,9mg/kg – diário)	Menos efeitos adversos; menor ganho de peso.	Catarata; preço elevado; indisponível no SUS.	2 vezes ao ano.
Prednisona (0,75 mg/kg – diário)	Custo razoável, disponível no SUS.	Maior risco de descalcificação óssea; maior ganho de peso.	2 vezes ao ano.
Prednisona (5mg/kg – final de semana)	Baixo custo, disponível no SUS.	Maior risco de descalcificação óssea; maior ganho de peso.	2 vezes ao ano.
Prednisolona (0,75 mg/kg – diário)	Baixo custo.	Indisponível no SUS, maior risco de descalcificação óssea; maior ganho de peso.	2 vezes ao ano.
Prednisolona (0,75 mg/kg – 10 dias em uso e 10 dias sem)	Baixo custo, menos efeitos colaterais.	Indisponível no SUS, maior risco de descalcificação óssea; maior ganho de peso.	3 vezes ao ano.

Adaptado de: ARAÚJO *et al.*, 2017, p. 110.

Atualmente, a corticoterapia também é indicada para o paciente com perda de deambulação. Nestes pacientes, o tratamento traz benefícios no funcionamento dos membros superiores, pulmonar e cardíaco, como a diminuição da perda de força muscular nos membros superiores, a prevenção da insuficiência respiratória e do comprometimento cardíaco, além do desenvolvimento da cifoescoliose. No

entanto, é importante estar atento aos efeitos adversos, como distúrbios do comportamento, risco de fraturas e obesidade (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

O suporte respiratório ao paciente com DMD demonstrou aliviar os sintomas da doença pulmonar restritivo, melhorar a qualidade de vida, ao reduzir a necessidade de internações hospitalares, e prolongar a expectativa de vida (ANNEXSTAD; LUND-PETERSEN; RASMUSSEN, 2014). Este suporte inclui monitoração regular da função pulmonar, imunização, uso de insufladores e exsufladores mecânicos, fisioterapia torácica, além de ventilação mecânica (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

Os testes de função pulmonar e as avaliações respiratórias devem iniciar aos 6 anos de idade ou antes que a deambulação seja perdida. As avaliações contínuas devem ocorrer anualmente e, após a perda da deambulação, semestralmente. Nos pacientes com suspeita de hipoventilação, CVF inferior a 2,5L ou em uso de ventilação mecânica, estas avaliações devem ocorrer numa frequência de 3 a 6 meses (SELESTRIN, 2014).

Nestas avaliações, devem ser mesurados, a fim de determinar o grau de comprometimento da função respiratória, a CVF, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), o pico de fluxo de tosse (PFT), a pressão inspiratória máxima (PIMAX) e a pressão expiratória máxima (PEMAX). Estes parâmetros são mensurados através da espirometria. Além destes parâmetros, podem ser mensurados, se necessário, o volume final de carbono expirado (ETCO₂) por capnografia e a saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂) através da oximetria de pulso (SELESTRIN, 2014). A tabela 3 traz a síntese acerca das avaliações respiratórias no paciente com DMD (BIRNKRANT *et al.*, 2010).

A polissonografia anual, se disponível, está indicada aos pacientes com perda de deambulação a fim de detectar os distúrbios respiratórios do sono e a hipoventilação noturna. Todos os pacientes devem ser imunizados com a vacina antipneumocócica e a vacinação anual contra influenza (YIU; KORNBERG, 2015).

Tabela 3 - Avaliação respiratória ambulatorial de pacientes com DMD.

Condição do paciente	Parâmetros mensurados a cada visita clínica	Frequência
Deambulador e idade superior a 6 anos	CVF – paciente sentado.	Anualmente.
Não deambuladores	SpO ₂ por oximetria de pulso; CVF – paciente sentado; PFT. PIMAX e PEMAX.	A cada 6 meses.
Pacientes com qualquer uma das características abaixo: ✓ Suspeita de hipoventilação; ✓ CVF < 2,5L; ✓ Uso de ventilação assistida.	Medida do nível de ETCO ₂ por capnografia* *O ETCO ₂ também deve ser medido a qualquer momento em paciente com CVF < 2,5L em vigência de infecção respiratória.	De 3 a 6 meses.

Adaptado de: BIRNKRANT *et al.*, 2010.

As infecções respiratórias agudas requerem o manejo precoce e agressivo com antibioticoterapia, fisioterapia respiratória e, se necessário, suporte ventilatório com ventilação mecânica (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018). Devem ser ensinados aos cuidadores métodos eficazes de desobstrução das vias aéreas, a fim de diminuir a incidência e o agravamento das infecções respiratórias (YIU; KORNBERG, 2015).

As intervenções terapêuticas, para prevenção das complicações respiratórias, compreende cinco etapas sequenciais que dependem da função ventilatória do paciente (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

As duas primeiras etapas correspondem a técnicas de fisioterapia respiratória. A etapa 1, indicada aos pacientes com CVF inferior a 40% do valor de referência, consiste na fisioterapia respiratória com uso de técnicas de recrutamento volumétrico e insuflação pulmonar profunda, através da auto-insuflação manual com o AMBU ou

com o uso de insufladores e exsufladores mecânicos. A etapa 2 corresponde a fisioterapia respiratória com o uso de técnicas manuais ou mecânicas de tosse assistida. Está indicada aos pacientes com PFT inferior a 160 lpm ou PEMAX inferior a 40 cmH₂O ou CVF inferior a 1,25L, além dos pacientes que apresentarem infecção respiratória associada a PFT inferior a 270 lpm (BIRNKRANT *et al.*, 2010)

Já nas etapas 3 e 4, há a introdução da ventilação mecânica não-invasiva (VNI). A etapa 3 corresponde a ventilação noturna, com o uso de VNI, geralmente, através da utilização de pressão positiva bifásica nas vias aéreas (BIPAP). Está indicada aos pacientes com qualquer uma das seguintes características: sinais e sintomas de hipoventilação, àqueles com SpO₂ de base inferior a 95% e/ou ETCO₂ ou PaCO₂ superior a 45mmHg enquanto acordado; e àqueles que, durante a polissonografia, apresentarem índice apneia-hipopneia superior a 10/hora ou quatro ou mais episódios de SpO₂ inferior a 92% ou quedas de SpO₂ de pelo menos 4% por hora de sono. A etapa 4 compreende a ventilação diurna, quando a VNI passa a ser utilizada sem interrupções. Está indicada aos pacientes que apresentem deglutição anormal devido a dispneia, incapacidade para falar uma frase completa sem dispneia e sintomas de hipoventilação com SpO₂ inferior a 95% e/ou PaCO₂ ou ETCO₂ superior a 45mmHg enquanto acordado (BIRNKRANT *et al.*, 2010).

Por último, a etapa 5 que consiste na traqueostomia e está indicada aos pacientes que não tem sucesso com o uso da VNI; àqueles que apresentarem três episódios de falência na tentativa de desmame durante uma agudização apesar do uso de VNI e tosse mecânica assistida; quando houver falha nos métodos não invasivos de assistência a tosse e quando não há infraestrutura médica para dar suporte ao uso da VNI (BIRNKRANT *et al.*, 2010).

No que se refere ao acometimento cardíaco, é importante que a função cardíaca seja avaliada, através de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ETT), no momento do diagnóstico ou aos 6 anos de idade (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018). A realização do ETT deve ser feita, pelo menos, a cada 2 anos até os 10 anos de idade e anualmente, após os 10 anos ou com o aparecimento de sinais e sintomas cardíacos (D'AMARIO *et al.*, 2017).

Nos pacientes com disfunção cardíaca e naqueles com sinais ou sintomas de anormalidades no ritmo cardíaco, pode-se considerar a monitoração periódica com Holter. No entanto, atualmente, a ressonância nuclear magnética cardíaca (RNMc) é considerada o método padrão-ouro para a avaliação cardíaca desses pacientes. Este exame permite identificar áreas de fibrose miocárdica, o que acrescenta informação prognóstica, sobretudo em relação ao desenvolvimento de arritmias ventriculares e quanto à progressão do remodelamento cardíaco (CIRINO, 2018).

A avaliação cardíaca regular também é aconselhável a todas as portadoras de mutações no gene da distrofina, já que estas apresentam um risco maior de cardiomiopatias quando comparado ao restante da população (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

Estudos demonstraram que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os betabloqueadores podem retardar a evolução da cardiomiopatia e melhorar a função ventricular esquerda, principalmente nos pacientes assintomáticos (CIRINO, 2018).

Anormalidades da função ventricular observadas na imagem cardíaca não invasiva indicam acompanhamento semestral e farmacoterapia, independentemente da idade de início. Este acompanhamento e tratamento também é indicado para os pacientes que apresentem diminuição da função cardíaca ou insuficiência cardíaca. Os fármacos de primeira escolha são os IECA, sendo os betabloqueadores e diuréticos a segunda escolha (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

Em relação às alterações musculares, está indicada a fisioterapia motora com ênfase na realização de exercícios de alongamento, que podem ser do tipo ativo, ativo-assistido ou passivo, particularmente do complexo gastrocnêmico, sóleo, flexores de quadril e trato iliotibial (YIU; KORNBERG, 2015). Esses exercícios tem por objetivo a prevenção das contraturas e deformidades musculares. Devem ser realizados com uma frequência entre 4 a 6 vezes por semana, em clínica e/ou domicílio. Para isso, é importante que o fisioterapeuta oriente os pais sobre a correta execução dos exercícios em domicílio (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

Os exercícios de treinamento de força com alta resistência e atividades excêntricas, como correr e descer escadas de maneira excessiva, estão

contraindicados. No entanto, a atividade regular de fortalecimento submáximo, incluindo uma combinação de exercícios aquáticos e recreativos, está indicada a todos os pacientes deambulantes e para os não deambulantes em fase precoce (BIRNKRANT *et al.*, 2018).

O manejo ortopédico inclui o tratamento da escoliose, a prevenção de quedas e o gerenciamento de fraturas, além do uso de órteses (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018). Estudos demonstraram que o uso de órteses parece retardar a idade de perda de deambulação em pacientes com DMD por minimizar a progressão de deformidades. Os tipos principais usados são assuro-podálicas ou “*Ankle-foot orthosis*” (AFO), que são as órteses tornozelo Joelho, e o “*Knee-ankle-foot orthosis*” (KAFO), que são as órteses de Joelho-tornozelo-pé, também denominadas por alguns autores de órteses longas. Em pacientes deambuladores, é recomendado o uso noturno da AFO, com início precoce, e o uso diurno da KAFO para aqueles pacientes em estágio tardio. Nos pacientes cadeirantes, está recomendado somente o uso noturno da AFO (SOUZA; CEZARANI; MATTIELLO-SVERZUT, 2015).

As complicações neuropsiquiátricas, tais como o autismo, o atraso cognitivo, o TOC, o TDAH, que possuem uma incidência aumentada no paciente com DMD, reforçam a importância do acompanhamento do paciente por uma equipe multidisciplinar que permita o ganho de qualidade de vida aos pacientes e seus familiares (BIRNKRANT *et al.*, 2018). Dessa maneira, é importante que, ao diagnóstico e antes da escolarização, o paciente seja submetido a uma avaliação neuropsicológica e psiquiátrica, a fim de detectar precocemente essas complicações e, com isso, estabelecer de forma imediata as intervenções terapêuticas (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

Outros aspectos que devem ser abordados no tratamento da DMD incluem o acompanhamento nutricional, com suplementação das vitaminas C e D, avaliação da deglutição e investigação de distúrbios gastrointestinais, principalmente a constipação e o refluxo gastroesofágico (ARAÚJO *et al.*, 2017).

As perspectivas de tratamento efetivo tem aumentado, nos últimos anos, com o avanço nas pesquisas de medicamentos que atuem diretamente na mutação genética definidora da DMD. Duas substâncias receberam autorização para o seu

uso clínico e comercialização: o ataluren, aprovado na Europa após conclusão da fase III de estudo, e o eteplirsen, aprovado nos Estados Unidos, baseado somente nos resultados obtidos nas fase I e II de estudo (ARAUJO *et al.*, 2017).

O ataluren está indicado para meninos com diagnóstico de DMD por mutação nonsense, em que a síntese de distrofina está prejudicada devido a existência de um códon de parada prematuro. Assim sendo, o ataluren consiste em uma molécula que ultrapassa este sinal de parada, permitindo a leitura completa do RNA e produção de distrofina funcional. Os pacientes devem iniciar o tratamento após os 5 anos de idade. Com o uso da medicação, estes pacientes passam a apresentar distrofina na biópsia muscular onde antes não havia, além de melhora significativa na marcha (FORTES; KOILLER; ARAÚJO, 2018).

Já o eteplirsen é um oligonucleotídeo que, durante a transcrição do RNA mensageiro da distrofina, liga-se ao éxon 51 e promove a exclusão deste éxon do RNA mensageiro inicial. Com isso, tem-se a produção de uma proteína distrofina truncada internamente. No entanto, o impacto a longo prazo dos níveis séricos elevados desta proteína truncada nas funções motoras e na progressão da doença permanece desconhecido. O eteplirsen está indicado aos pacientes que se beneficiam deste salto, isto é, *exonskipping* do éxon 51, o que corresponde a cerca de 13% dos pacientes com DMD (BAKER, 2017).

3.2 ASPECTOS COGNITIVOS

As funções cognitivas baseiam-se em redes de conexões complexas que para seu funcionamento dependem do desempenho de diversas regiões cerebrais conectadas entre si. Constituem as funções cognitivas: a atenção, memória, a linguagem, as praxias, as funções executivas e as demais funções associadas ao funcionamento executivo, como a concentração, a compreensão, o raciocínio, a aprendizagem e a inteligência (HOENMAN, 2011).

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Com o objetivo de se obter uma discussão com embasamento científico e que auxilie na construção de uma visão crítica, indispensável para a prática clínica eficaz e de fácil aplicação, selecionou-se a revisão integrativa da literatura como método de estudo.

No que se refere à importância da revisão integrativa, Souza; Silva; Carvalho (2010, p 102) destaca:

A revisão integrativa emerge como uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. O método em si constitui basicamente um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE).

Além disso, a revisão integrativa é um método de revisão mais amplo, uma vez que permite incluir literatura teórica e empírica assim como estudos com diferentes abordagens metodológicas, como a qualitativa e quantitativa, o que é fundamental para uma compreensão completa do fenômeno analisado (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Os estudos incluídos na revisão são analisados de forma sistemática em relação aos seus objetivos, materiais e métodos, permitindo que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

4.2 CRITÉRIOS PARA ELABORAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Para elaborar uma revisão integrativa relevante, com a análise adequada do conteúdo do material científico de substrato, faz-se necessário utilizar uma sequência organizada e fundamentada de ações. Essas ações referentes à revisão integrativa encontram-se bem definidas na literatura, sendo descritas de formas

distintas e com pequenas modificações por diversos autores (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Esta revisão integrativa é constituída das seguintes etapas: elaboração da questão norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Etapa 1: Elaboração da questão norteadora

Representa uma das etapas mais importantes da pesquisa e consiste em delimitar um tema e formular um questionamento a ser respondido pelos dados coletados no estudo. Deve ser elaborada de forma clara e específica, e relacionada a um raciocínio teórico, incluindo teorias e raciocínios já aprendidos pelo pesquisador (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Nessa etapa, optou-se por abordar e analisar a doença neuromuscular mais comum na infância, a Distrofia Muscular de Duchenne, sob a perspectiva dos aspectos cognitivos, como o atraso para aquisição das habilidades neuropsicomotoras, disfunção cognitiva e atraso de linguagem. Dessa maneira elaborou-se a seguinte questão norteadora para o estudo: quais as evidências na literatura científica em relação as aspectos cognitivos no paciente com Distrofia Muscular de Duchenne?

Etapa 2: Busca ou amostragem na literatura

A pesquisa sobre o assunto foi realizada no Medical Published – service of the U. S. National Library of Medicine (PubMed) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que agrega a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Uma vez que a questão norteadora deste trabalho busca avaliar os aspectos cognitivos na Distrofia Muscular de Duchenne, foram utilizados os seguintes

descritores em cada pesquisa: Distrofia Muscular de Duchenne e cognitivo; e os seus respectivos termos em inglês: *Duchenne muscular dystrophy* e *cognitive*.

Em busca realizada na base de dados PubMed, no dia 08 de abril de 2019 às 11 horas, com os descritores “*duchenne muscular dystrophy*” e “*cognitive*”, unidos pelo operador booleano AND, foram encontrados 189 artigos. Como critérios de inclusão, foram utilizados os seguintes filtros: ano de publicação (2009-2019), disponibilidade (gratuitos e na íntegra) e espécie (humana), sendo obtidos, respectivamente, 116, 52 e 27. Dessa amostra, foram excluídos os que estavam relacionados a outras distrofias musculares, como a de Becker; aqueles cujo objeto de estudo eram os cuidadores ou familiares dos pacientes com DMD e os que enfatizavam outros aspectos da DMD, como a fraqueza muscular ou o tratamento. Neste processo foram obtidos 16 artigos.

Já em busca realizada na base de dados BVS, no dia 10 de abril de 2019 às 10 horas, com os descritores “*duchenne muscular dystrophy*” e “*cognitive*”, unidos pelo operador booleano AND, foram encontrados 459 artigos. Como critérios de inclusão, foram utilizados os seguintes filtros: ano de publicação (2009-2019), idioma (inglês e português), espécie (humanos) e disponibilidade, sendo obtidos 264, 249, 191 e 178 artigos. Dessa amostra, foram excluídos aqueles relacionados a outros aspectos da DMD, como o tratamento ou a fraqueza muscular; a outras distrofias musculares, como a de Becker, e aqueles cujo objeto de estudo eram os cuidadores ou familiares do paciente com DMD. Foram obtidos nesse processo 32 artigos, dentre os quais 1 artigo encontrava-se em duplicidade na pesquisa. Além disto, 15 artigos coincidiram com os da amostra da primeira pesquisa. Desta maneira, restaram 16 artigos.

Assim sendo, após a busca na literatura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram pré-selecionados 32 artigos, sendo 16 artigos do PUBMED e 17 artigos do BVS.

Etapa 3: Coleta de dados

Esta etapa consiste na definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, utilizando um instrumento para reunir e sintetizar as informações-chave, a fim de garantir a coleta uniforme dos dados relevantes. O revisor tem como objetivo nesta etapa, organizar e sumarizar as informações de maneira sucinta, formando um banco de dados de simples acesso e manejo (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Com isso, após a pré-seleção, realizou-se a extração dos dados dos 32 artigos por meio de um instrumento de coleta, representado pela tabela validada por URSI (2005) e adaptada pela autora, que incluía dados para avaliação como: identificação do trabalho e instituição sede de realização, metodologia empregada, objetivo, amostra, intervenções realizadas, resultados e conclusão (ANEXO) (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Dessa maneira, buscou-se garantir que os dados relevantes para a pesquisa fossem extraídos, minimizando as falhas e realizando uma checagem precisa das informações.

Etapa 4: Análise crítica dos estudos incluídos na revisão

Esta etapa é similar à análise dos dados de uma pesquisa primária, na qual há o emprego de ferramentas apropriadas. A fim de garantir a validade da revisão integrativa, os estudos devem ser analisados detalhadamente, a partir da avaliação de suas especificidades e rigor metodológico (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Deve-se utilizar da Prática Baseada em Evidências (PBE) a fim de selecionar a melhor evidência disponível. A PBE enfoca em sistemas de classificação de evidências caracterizados de forma hierárquica, dependendo da abordagem metodológica adotada. Um destes sistemas classifica os níveis de evidência em: I – evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; II – evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; III – evidência de estudo sem randomização, com grupo único, com análise pré e pós-coorte, séries temporais ou caso-controle

pareados; IV – evidência de estudos bem delineados não-experimentais, realizados em mais de um centro de pesquisa : V – evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; VI – evidências baseadas em opiniões de especialistas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Assim sendo, após a análise crítica dos 32 artigos pré-selecionados, permaneceram 16 trabalhos, sendo 8 artigos do PubMed e 8 do BVS. Os artigos foram organizados em categorias, segundo o enfoque dado aos aspectos cognitivos da DMD observado nos estudos: ação da distrofina no Sistema Nervoso Central (SNC) e fisiopatologia das disfunções cognitivas na DMD; mutação genética mais frequente e o prognóstico clínico da DMD com relação aos aspectos cognitivos.

Etapa 5: Interpretação dos resultados

Esta etapa representa a fase de discussão dos principais resultados na pesquisa primária. O revisor baseado nos resultados da análise crítica dos estudos incluídos realiza a comparação com o conhecimento teórico, a identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Com isso, procurou-se identificar vieses e possíveis lacunas na construção do conhecimento a partir da análise crítica de cada artigo incluído na pesquisa. Desta maneira, os resultados foram confrontados entre si e comparados ao referencial teórico com a finalidade de se obter a resposta mais sólida à pergunta norteadora proposta (URSI, 2005).

Etapa 6: Apresentação da revisão integrativa

O rigor no detalhamento das etapas, critérios e procedimentos permitirão ao leitor uma avaliação da veracidade e confiabilidade da revisão integrativa relativa ao tópico estudado. (URSI, 2005)

Com isso, os dados obtidos no estudo foram organizados em uma forma visível de apresentação, contemplando as comparações e diferenças obtidas na

etapa anterior, sendo possível a avaliação mais pormenorizada de cada estudo pesquisado, com avaliação de suas respectivas conclusões quanto às próprias limitações.

Desta maneira, os procedimentos utilizados neste trabalho e os resultados obtidos estão expostos à análise e avaliação dos leitores.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESPECIFICIDADES SOBRE OS ARTIGOS ANALISADOS

A Tabela 4 mostra o ano de publicação, o país onde os estudos foram realizados, bem como os periódicos em que os artigos foram publicados. Percebe-se que o maior número de trabalhos foram publicados no ano de 2015. O país que mais se pesquisou a temática foi a Itália com seis artigos.

Na análise das revistas, destacam-se os periódicos na área de neurologia (7 artigos), de neuropediatria (5 artigos) e de neurobiologia (4 artigos).

Tabela 4 - Ano de publicação, país de realização das pesquisas e periódicos dos artigos. BVS/PubMed (2009-2019).

Ano de publicação	2015	Três artigos
	2009, 2011, 2012 e 2017	Dois artigos em cada ano
	2010, 2013, 2014, 2016 e 2018	Um artigo em cada ano
País de realização das pesquisas	Itália	Seis artigos
	Canadá	Dois artigos
	Austrália, Brasil, Egito, Estados Unidos, França, Irlanda, Japão e México.	Um artigo em cada país
	Plos One	Quatro artigos

Periódicos	Acta Myologica; Brain Research Bulletin; Child Neuropsychology; European Journal of Pediatric Neurology; Jornal de Pediatria; Journal of Child Neurology; Journal of Neurophysiology; Molecular Neurobiology; Muscle Nerve; Neuroscience and Biobehavioral Reviews; Pediatric Neurology; The Clinical Neuropsychologist.	Um artigo em cada revista
------------	--	---------------------------

Fonte: elaborada pela autora. BVS/PubMed (2009-2019).

A Tabela 5 mostra a caracterização dos artigos selecionados, de acordo com os autores, título, periódico, volume, número e ano de publicação.

Tabela 5 - Caracterização das publicações na base de dados BVS/PubMed, de acordo com autor(es), título, periódico, volume, mês, ano no período de 2009 a 2019.

Autores	Título	Periódico, v., n., p., mês e ano
VICARI, S. <i>et al.</i> (Artigo 1)	Implicit learning deficit in children with Duchenne muscular dystrophy: Evidence for a cerebellar cognitive impairment?	Plos One, v. 13, n. 1, jan. 2018.
COLOMBO, P. <i>et al.</i> (Artigo 2)	Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample.	European Journal of Pediatric Neurology, v. 21, n. 4, p. 639-647, jul. 2017.
SUZUKI, Y. <i>et al.</i> (Artigo 3)	Abnormal distribution of GABA receptors in brain of Duchenne muscular dystrophy patients.	Muscle Nerve, v. 55, n 4, p. 591-595, abr. 2017.
RAE, M. G.; O'MALLEY, D. (Artigo 4)	Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules.	Journal of Neurophysiology, v. 116, n. 3, set. 2016.

BANIHANI, R. <i>et al.</i> (Artigo 5)	Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy.	Journal of Child Neurology, v. 30, n. 11, p. 1472-1482 out. 2015.
CHIEFFO, D. <i>et al.</i> (Artigo 6)	Early Neurodevelopmental Findings Predict School Age Cognitive Abilities in Duchenne Muscular Dystrophy: A Longitudinal Study.	Plos One, v. 10, n. 8, ago. 2015.
COHEN, E. J <i>et al.</i> (Artigo 7)	Acetylcholine, GABA and neuronal networks: a working hypothesis for compensations in the dystrophic brain.	Brain Research Bulletin, v. 110, p. 1-13, jan. 2015.
SALAM, E. A. <i>et al.</i> (Artigo 8)	Evaluation of neural damage in Duchenne muscular dystrophy patients.	Acta Myologica, v. 33, n. 1, p. 13-18, maio, 2014.
SNOW, W. M.; ANDERSON, J. E; JAKOBSON, L. S. (Artigo 9)	Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review.	Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 37, n. 5, p. 743-752, jun. 2013.
TADAYONI, R. <i>et al.</i> (Artigo 10)	Dystrophin Dp71: the smallest but multifunctional product of the Duchenne muscular dystrophy gene.	Molecular Neurobiology, v. 45, n. 1, p. 43-60, fev. 2012.
NARDES, F.; ARAÚJO, A. P.; RIBEIRO, M. G. (Artigo 11)	Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy.	Jornal de Pediatria, v. 88, n. 1, p. 6-16, jan. 2012.
D'ANGELO, M. G. <i>et al.</i> (Artigo 12)	Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site.	Pediatric Neurology, v. 45, n. 5, p. 292-299, nov. 2011.
MENTO, G.; TARANTINO, V.; BISIACCHI, P. S.	The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy.	The Clinical Neuropsychologist, v. 25, n. 8, p. 1359-1377, nov. 2011.

(Artigo 13)		
TAYLOR, P. J. (Artigo 14)	Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy.	Plos One, v. 5, n. 1, jan. 2010.
DONDERS, J.; TANEJA, C. (Artigo 15)	Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy.	Child Neuropsychology, v. 15, n. 3, p. 295-304, maio, 2009.
DESGUERRE, I. <i>et al.</i> (Artigo 16)	Clinical heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up.	Plos One, v. 4, n. 2, fev. 2009.

Fonte: elaborada pela autora. Base de dados BVS/PubMed (2009-2019).

5.2 OS ASPECTOS COGNITIVOS NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Em resposta a questão norteadora desta revisão integrativa: “quais as evidências na literatura científica em relação as aspectos cognitivos no paciente com Distrofia Muscular de Duchenne?”, a Tabela 6 sintetiza os resultados encontrados nos artigos analisados. Em seguida, serão expostas as discussões.

Após a análise dos estudos, estes foram organizados nas seguintes categorias: ação da distrofina no SNC e fisiopatologia das disfunções cognitivas na DMD, com relato em 9 artigos; mutação genética mais frequente, observada em 6 artigos, e o prognóstico clínico da DMD com relação aos aspectos cognitivos, descrita em 4 artigos.

Tabela 6 - Caracterização das publicações conforme a categoria segundo o enfoque dado aos aspectos cognitivos. BVS/PubMed (2009-2019)

Categoria	Artigo	Abstrações/Comentários
------------------	---------------	-------------------------------

Ação da distrofina no SNC e fisiopatologia das disfunções cognitivas na DMD	VICARI, S. <i>et al.</i> (Artigo 1)	O déficit cognitivo pode ser interpretado como a expressão de uma disfunção do cerebelo e suas conexões neuronais.
	SUZUKI, Y. <i>et al.</i> (Artigo 3)	Os resultados demonstram que a DMD é acompanhada por uma redução na distribuição dos receptores GABA no córtex pré-frontal.
	RAE, M. G.; O'MALLEY, D. (Artigo 4)	A ausência de distrofina no SNC resulta em sinapses disfuncionais que prejudicam a formação e consolidação de memórias no hipocampo.
	BANIHANI, R. <i>et al.</i> (Artigo 5)	A ausência da distrofina afeta a função cerebral.
	COHEN, E. J <i>et al.</i> (Artigo 7)	Dentro da cascata de eventos que levam a prejuízos cognitivos existem mecanismos compensatórios, que visam manter a estabilidade funcional, através de ajustes de componentes excitatórios e inibitórios. Esta resposta compensatória contínua traz prejuízos a funcionalidade neuronal.
	SALAM, E. A. <i>et al.</i> (Artigo 8)	O declínio da função cognitiva nos pacientes com DMD está associado a níveis aumentados da proteína beta-amiloide humana (A β 42), que é sugerido como sendo uma das causas de danos cerebrais nesses pacientes.
	TADAYONI, R. <i>et al.</i> (Artigo 10)	A distrofina Dp71 é o principal produto do gene DMD no cérebro. Apresenta envolvimento direto no comprometimento cognitivo.
	MENTO, G.; TARANTINO, V.; BISIACCHI, P. S. (Artigo 13)	A deficiência cerebral da distrofina prejudica a integração entre o cérebro e cerebelo, resultando no déficit cognitivo observado nos pacientes com DMD.

	DONDERS, J.; TANEJA, C. (Artigo 15)	Os déficits cognitivos no paciente com DMD estão relacionados aos níveis deficientes da distrofina no circuito cerebral que inclui o cerebelo, hipocampo e o neocórtex cerebral.
Mutação genética mais frequente	COLOMBO, P. <i>et al.</i> (Artigo 2)	As mutações distais do gene DMD estão associadas a um pior quadro de déficit cognitivo.
	BANIHANI, R. <i>et al.</i> (Artigo 5)	Pacientes com DMD e com mutações que afetem as isoformas Dp71 e Dp140 apresentam um risco maior para apresentarem déficit cognitivo e/ou TDAH.
	CHIEFFO, D. <i>et al.</i> (Artigo 6)	O efeito do local da mutação e o envolvimento das isoformas são determinantes para identificação de meninos com risco de comprometimento cognitivo.
	D'ANGELO, M. G. <i>et al.</i> (Artigo 12)	Pacientes com mutações envolvendo a isoformas Dp140 apresentam comprometimento cognitivo pior do que aqueles pacientes com mutações que não afetem estas isoformas.
	TAYLOR, P. J. (Artigo 14)	Mutações que afetam as isoformas distais da distrofina prejudicam o QI dos pacientes.
	DESGUERRE, I. <i>et al.</i> (Artigo 16)	A localização da mutação influencia seletivamente o envolvimento cognitivo, mas não o envolvimento motor.
Prognóstico clínico da DMD	COLOMBO, P. <i>et al.</i> (Artigo 2)	Os resultados sugerem que as avaliações precoces do desenvolvimento neurológico devem ser rotineiramente realizados em meninos com DMD, a fim de permitir o diagnóstico e intervenção precoce.

SNOW, W. M.; ANDERSON, J. E; JAKOBSON, L. S. (Artigo 9)	Esta revisão procurou oferecer algumas sugestões para os clínicos, educadores e pais em relação aos achados do funcionamento cognitivo, comportamento e psicossocial. A aplicação de alguma dessas estratégias tem o potencial de melhorar a qualidade de vida destes pacientes.
NARDES, F.; ARAÚJO, A. P.; RIBEIRO, M. G. (Artigo 11)	Quanto maior a gravidade da disfunção cognitiva, pior o prognóstico da doença, tanto nos aspectos da morbidade quanto da mortalidade.
DESGUERRE, I. <i>et al.</i> (Artigo 16)	O envolvimento da musculatura estriada, isto é, o acometimento cardíaco e respiratório nos pacientes com disfunções cognitivas são piores do que os demais pacientes com DMD.

Fonte: elaborada pela autora. Base de dados BVS/PubMed (2009-2019).

Categoria 1 – Ação da distrofina no SNC e fisiopatologia das disfunções cognitivas na DMD

A Dp71, isoforma da distrofina também conhecida como Apodistrofina-1, é expressa em todos os tecidos, exceto no músculo esquelético. No cérebro, é o principal produto do gene DMD (TADAYONI *et al.*, 2012). Embora tenha sido descoberta há quase 20 anos, o estudo tornou-se relevante devido ao seu envolvimento direto com o comprometimento cognitivo, que é o principal fenótipo não muscular da DMD (BANIHANI *et al.*, 2015).

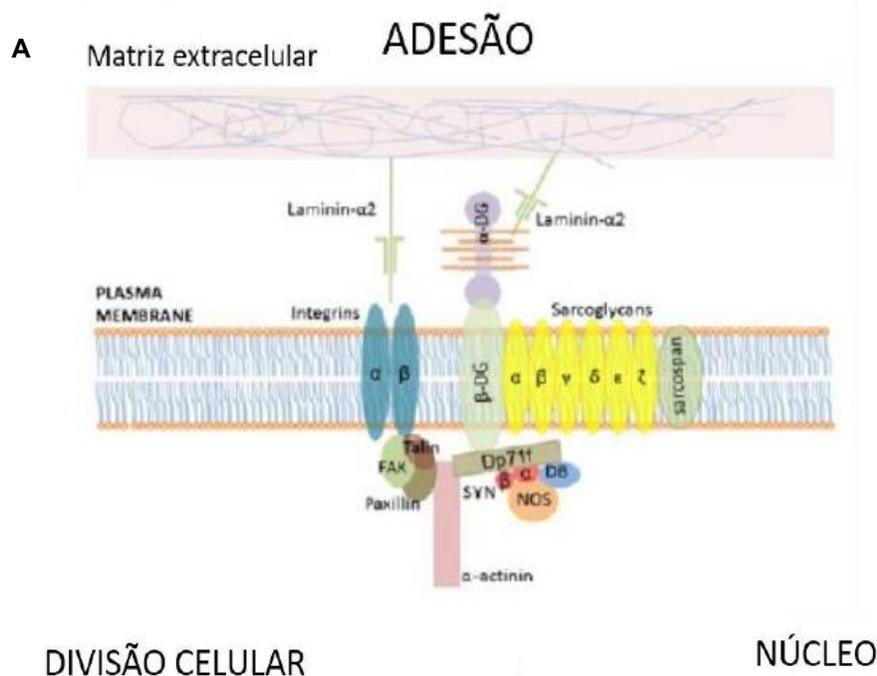
Tal como a distrofina faz na musculatura esquelética, no tecido nervoso a Dp71 associa-se a várias proteínas transmembrânicas, como o sacoglicano e distroglicano, para formar o complexo de proteínas associadas à distrofina (CPD). Dessa maneira, a função da Dp71 está relacionada a sustentação das proteínas do CPD, a fim de estruturar e sinalizar estas proteínas. Esta função pode ser exercida durante a adesão celular, na membrana do núcleo, divisão celular e na arquitetura neuronal. Assim sendo, esta diversidade funcional da Dp71 atribui-se a formação do

CPD em numerosas células e compartimentos subcelulares distintos. Além disso, a Dp71 é expressa em células-tronco embrionárias pluripotentes, sendo o primeiro produto do gene DMD detectável durante o desenvolvimento (TADAYONI *et al.*, 2012).

Na adesão celular, a Dp71 facilita a comunicação entre o CPD e as β -integrinas, modulando a migração neuronal e sinaptogênese durante o desenvolvimento do SNC. Durante a mitose, a Dp71 liga-se ao β -dístroglicano e à lamina nos pólos do fuso mitótico, regulando sua localização e estabilidade. Ainda no núcleo celular, a Dp71 traz estabilidade a carioteca e modula a comunicação desta com o citoplasma, o que está intimamente envolvido com a expressão genética e reparação do DNA. A Figura 6 esquematiza as principais funções da Dp71 (TADAYONI *et al.*, 2012).

Outras isoformas da distrofina que são expressas no tecido nervoso incluem as isoformas completas da distrofina, a Dp427c e Dp427p, expressas, respectivamente, no cérebro e células de Purkinje. Além destas, tem-se a Dp116, que é expressa apenas em nervos periféricos de adulto e sua ausência não está ligada a uma condição específica, e a Dp140, que consiste no terminal carboxila da Dp427, e é expressa no cérebro. Assim como na Dp71, mutações comprometendo a Dp140 estão ligadas ao comprometimento cognitivo (BANIHANI *et al.*, 2015).

Figura 6 - A expressão da Dp71 e suas funções.



B**C**

Legenda: A Dp71 está presente em várias células e compartimentos subcelulares, o que explica suas distintas funções. **A:** Dp71 associada com β -dístroglicano e laminina participando da adesão celular. **B:** A ligação da Dp71 ao β -dístroglicano e a laminina contribui para localização e estabilização dos centrossomos no polo mitótico durante a mitose. **C:** A Dp71, ao ligar-se a laminina no nucleoplasma e a sintrofina e ao β -dístroglicano, confere estabilidade a carioteca.

Adaptado de: TADAYONI *et al.*, 2012, p. 54.

Estudos demonstraram que a depleção das isoformas Dp71 e Dp140 resulta no desenvolvimento alterado do circuito neuronal que inclui regiões do cerebelo, hipocampo e neocórtex, o que é uma das causas para o comprometimento cognitivo. Além disso, as isoformas completas da distrofina – Dp427c e Dp427p –, que são distribuídas ao hipocampo e às células de Purkinje no cerebelo, contribuem para uma maior densidade pós-sináptica. Dessa maneira, a ausência da expressão destas isoformas está associada a alteração da plasticidade pós-sináptica, o que ocasiona dificuldades de aprendizagem e memória (DONDEERS; TANEJA, 2009; MENTO; TARANTINO; BISIACCHI, 2011).

Outros estudos evidenciaram que a perda da distrofina neuronal está associada a alterações no metabolismo celular e necessidades energéticas, o que torna os neurônios do hipocampo vulneráveis a hipóxia, contribuindo, desta maneira, para a disfunção do hipocampo. Isto resulta em dificuldades na recuperação e no armazenamento de memórias (RAE; O'MALLEY, 2016; VICARI, 2018).

Além disso, também foi identificada a importância potencial de mediadores inflamatórios, que são cronicamente elevados no tecido periférico e no plasma de pacientes com DMD, na função hipocampal. As principais citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF α e IL-6, exercem efeitos neuromodulatórios no hipocampo e têm sido associadas a capacidades alteradas de aprendizado e formação de memórias (RAE; O'MALLEY, 2016).

Cohen e colaboradores (2015), em revisão da literatura, apresentaram a evidência de que há mecanismos cerebrais compensatórios aos eventos que levam a prejuízos cognitivos. Estes mecanismos visam a manter a estabilidade funcional, através de ajustes de componentes excitatórios e inibitórios. O aumento da ação colinérgica cerebelar na DMD é um destes mecanismos, o qual visa corrigir a funcionalidade cerebelar através da excitação e inibição das células de Purkinje. No entanto, esta resposta compensatória contínua, com o tempo, também traz prejuízos a funcionalidade neuronal. Com isso, a compreensão destes mecanismos pode fornecer um índice diagnóstico útil da progressão da doença e, talvez, o correto contrabalanço desse processo possa ajudar a prevenir a deterioração do SNC na DMD.

Em um estudo de caso-controle, realizado por Suzuki e colaboradores (2016), foi identificado que os pacientes com DMD apresentam um declínio na distribuição cortical dos receptores GABA, sendo a região pré-frontal a mais afetada. Assim sendo, as anormalidades comportamentais no paciente com DMD sugerem que este defeito na transmissão GABAérgica também contribui para a disfunção cognitiva.

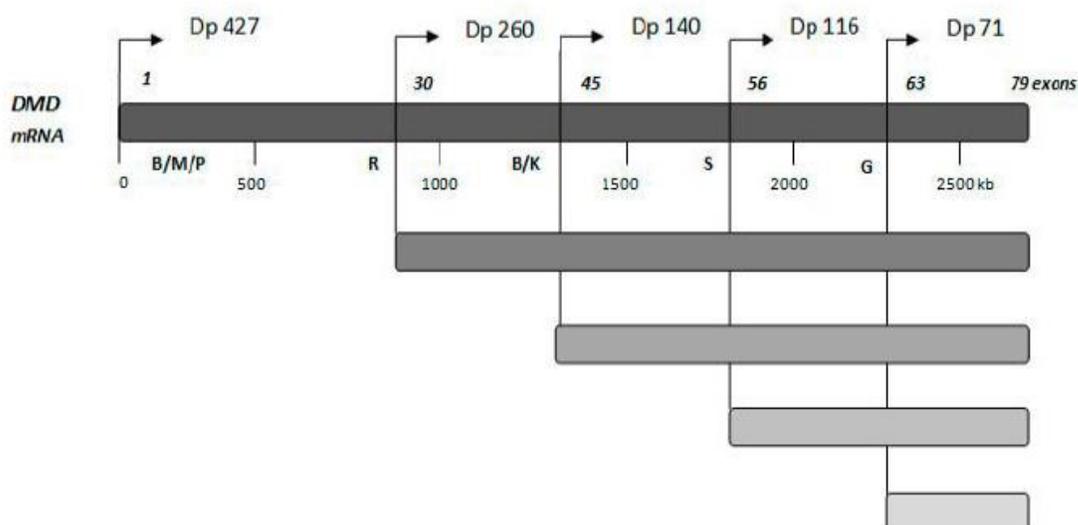
Os pacientes com DMD apresentam níveis aumentados da proteína beta-amiloide humana (A β 42), como observado em estudo de caso-controle realizado por Salam e colaboradores (2014). Uma vez que a A β 42 está associada a alterações na memória e funções cognitivas, evidencia-se que os níveis aumentados desta proteína são uma das causas de danos cerebrais e declínio da função cognitiva observada nestes pacientes.

Categoria 2 – Mutação genética mais frequente

Sabe-se que a DMD é a manifestação clínica de diversos eventos mutacionais dentro do gene DMD, que resultam na ausência de proteína distrofina funcional. Este gene produz pelo menos 7 isoformas principais de distrofina a partir de 7 promotores reconhecidos. Três isoformas de comprimento total são derivadas de sequências únicas do promotor do primeiro éxon Dp427c, Dp427m e Dp427p. Pelo menos quatro produtos de RNAm mais curtos, Dp260, Dp140, Dp116 e Dp71 são transcritos a partir de promotores mais distais localizados no DMD (Figura 7). Entre estes, o Dp71 e Dp140, que são particularmente abundantes no cérebro, estão relacionados ao desenvolvimento cognitivo do paciente (TAYLOR *et al.*, 2010).

Taylor e colaboradores (2010) realizaram um dos maiores estudos de coorte com pacientes com DMD, a fim de encontrar as evidências entre os aspectos cognitivos destes pacientes e seus dados mutacionais. Foram recrutados neste estudo 62 indivíduos, com diagnóstico para DMD e mutação do gene da distrofina identificada, incluindo deleções, duplicações e mutações pontuais. Estes pacientes foram divididos em dois subgrupos, segundo a localização proximal (éxons 1-30 ou 1-45) ou distal (éxons 31-79 ou 46-79) da mutação. Todas estas crianças receberam testes neuropsicológicos de um único psicólogo. Diferenças significativas foram observadas dentro da coorte para o quociente de inteligência ($p < 0,05$). Pacientes com mutações proximais apresentavam desempenho cognitivo superior aos pacientes com mutações distais. Dessa maneira, a correlação entre estes resultados com a localização da mutação do gene da distrofina corrobora com a hipótese de que o risco de déficit cognitivo é resultado da perda cumulativa de isoformas de distrofina expressas no SNC.

Figura 7 - Representação do gene distrofina e seus principais promotores.



Legenda: A relação entre a nomenclatura abreviada usada para as isoformas afetadas por uma mutação DMD e a estrutura das isoformas Dp427m, Dp247c, Dp247p, Dp260, Dp140, Dp116 e Dp71 do gene da distrofina. No SNC estão presentes as isoformas Dp247c, Dp260 (transcrita a partir do éxon 30), Dp140 (transcrita a partir do éxon 45), Dp116 (transcrita a partir do éxon 116) e Dp71 (transcrita a partir do éxon 63).

Adaptado de: TAYLOR *et al.*, 2010.

Banihani e colaboradores (2015) em seu estudo de coorte retrospectivo com 59 pacientes com DMD, identificaram que os pacientes com mutações distais da distrofina também apresentavam um risco maior para o desenvolvimento de alterações comportamentais, tais como o autismo, TDAH e transtornos de ansiedade. Estes achados foram ratificados por Colombo e colaboradores (2017), que observaram que além do comprometimento cognitivo, os pacientes com mutações distais apresentavam também um risco maior para problemas psiquiátricos, como depressão e comportamento agressivo.

Categoria 3 – Prognóstico clínico da DMD com relação aos aspectos cognitivos

Desguerre et al (2009) realizou um estudo retrospectivo longitudinal com 75 pacientes com DMD, avaliados pela mesma equipe médica durante um período

superior a 10 anos. Foram avaliadas as funções motoras, respiratórias, cardíacas e cognitiva.

Esta análise subdividiu estes pacientes em 4 grupos com resultados intelectuais e motores distintos: grupo A (DMD infantil precoce), correspondente a 20% dos pacientes, que apresentavam resultados intelectuais e motores severos; grupo B (DMD clássica), com 28% dos pacientes, que apresentavam resultados intelectuais intermediários e motores fracos; grupo C (DMD motor moderada e pura), com 22% dos pacientes, que não apresentavam comprometimento cognitivo e as alterações motoras eram tardias; e, por último, grupo D (DMD motora severa), presente em 30% dos pacientes, sem alterações cognitivas, mas com resultado motor ruim (DESGUERRE *et al.*, 2009).

Observou-se que os pacientes do grupo A, isto é, aqueles com pior desenvolvimento cognitivo, apresentavam um maior comprometimento respiratório e cardíaco do que os pacientes dos demais grupos. Dois terços destes pacientes apresentavam disfunção cardíaca antes dos 12 anos associado a níveis mais elevados da CPK (DESGUERRE *et al.*, 2009).

Este resultado foi corroborado pela revisão de Nardes e colaboradores (2012), que identificou um estudo realizado com 194 pacientes com DMD, onde 38% apresentavam disfunções cognitivas. Esse grupo iniciou a marcha mais tardiamente (média de 18,6 meses), perdeu a marcha mais cedo (média de 10,2 anos), necessitou mais precocemente de suporte ventilatório (média de 19,9 anos) e veio a falecer mais cedo (média de 25 anos).

Uma vez que há correlação entre as disfunções cognitivas e o pior prognóstico na DMD, tanto nos aspectos da morbidade quanto da mortalidade, é necessário o diagnóstico precoce do déficit cognitivo. Dessa maneira, é importante que a avaliação neurológica e psiquiátrica seja realizada rotineiramente em todos os pacientes após o diagnóstico da DMD (COLOMBO *et al.*, 2017).

A detecção precoce do déficit cognitivo também possibilita que a reabilitação fonoaudiológica e psicopedagógica seja iniciada ainda na lactância e fase pré-escolar, o que proporciona ganho de qualidade de vida para essas crianças e famílias (NARDES; ARAUJO; RIBEIRO, 2012).

Snow e colaboradores (2013) em sua revisão buscou estratégias terapêuticas para o enfrentamento dos distúrbios cognitivos e comportamentais no paciente com DMD. Pais e profissionais tem de estar cientes que diferente da natureza progressiva dos distúrbios motores, não há acentuação do déficit cognitivo com o passar do tempo. Dessa maneira, é importante que sejam fornecidas de forma contínua e adequada oportunidades para que estes pacientes desenvolvam suas capacidades intelectuais e cognitivas.

As estratégias de ensino usadas para minimizar os efeitos do déficit de memória de curto prazo envolvem a segmentação de instruções verbais em componentes menores, repetição destas informações e uso de recursos visuais no processo pedagógico (NARDES; ARAUJO; RIBEIRO, 2012).

Além disso, o uso de intervenções corretivas especiais pode ajudar a melhorar as habilidades acadêmicas gerais, incluindo programas destinados a melhorar as habilidades fonológicas, o ditado e resolução de problemas matemáticos (SNOW; ANDERSON; JAKOBSON, 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença genética degenerativa e incapacitante, associada a uma baixa expectativa de vida. Embora seja uma patologia de natureza periférica, verificou-se que os pacientes com DMD apresentam uma incidência elevada de déficits cognitivos quando comparada ao restante da população.

Diante do que foi exposto nesta revisão, constatou-se a importância das isoformas cerebrais da distrofina, a Dp71 e Dp140, no desenvolvimento cognitivo. Desta forma, os pacientes com DMD com mutações que afetem a síntese destas proteínas possuem um risco maior de terem um comprometimento cognitivo, uma vez que a depleção destas isoformas resulta no desenvolvimento alterado do circuito neuronal que inclui regiões do cerebelo, hipocampo e neocórtex. Essas mutações estão localizadas nas regiões distais do gene da distrofina, isto é, a partir do éxon 40.

A ausência destas isoformas também provoca alterações no metabolismo celular e necessidades energéticas, tornando os neurônios do hipocampo mais vulneráveis a hipóxia, contribuindo para a disfunção desta região. Isto resulta em dificuldades na recuperação e no armazenamento de memórias

Outras evidências encontradas que explicam os danos cerebrais são os níveis cronicamente elevados dos mediadores inflamatórios e da proteína beta-amiloide observados nos pacientes com DMD. Estes níveis elevados prejudicam a função do hipocampo, em especial as capacidades associadas ao aprendizado e formação de memórias.

Além disto, identificou-se que os pacientes com DMD apresentam um declínio na distribuição cortical dos receptores GABA, o que também foi sugerido como uma causa para a disfunção cognitiva nestes pacientes.

Diante destas causas que levam a prejuízos cognitivos, há mecanismos cerebrais compensatórios que visam a manter a estabilidade funcional. No entanto, esta resposta compensatória também traz prejuízo a funcionalidade cerebral.

Também observou-se neste estudo que os pacientes com comprometimento cognitivo apresentam um prognóstico clínico pior, no que diz respeito a mortalidade e morbidade, quando comparado aos demais pacientes com DMD. Com isso, o diagnóstico precoce dos déficits cognitivos faz-se necessário, a fim de que seja oferecido a estes pacientes um melhor acompanhamento clínico e que as intervenções terapêuticas possam trazer um ganho em relação a qualidade de vida.

Frente ao que foi exposto nesta revisão e em virtude da DMD ser a doença neuromuscular mais comum e severa na infância, é importante que meninos com

atraso cognitivo sejam submetidos a triagem para esta doença, o que pode ser feito facilmente através da dosagem de CPK.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARTSMA-RUS, A.; GINJAAR, I. B.; BUSHBY, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. **J Med Genet**, v. 53, n. 3, p. 145-151, 2016.

ANNEXSTAD, E. J.; LUND-PETERSEN, I.; RASMUSSEN, M. Duchenne muscular dystrophy. **Tidsskr Nor Legeforen**, v. 134, p. 1361-1364, 2014.

ARAUJO, A. P. Q. C. et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 75, n. 8, p. 104-113, 2017.

ASHWATH, M. L. et al. Left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy and genotype. **Am J Cardiol**, v. 114, n. 2, p. 284-289, 2014.

BAKER, D. E. Eteplirsen. **Hosp Pharm**, v. 52, p. 302-305, 2017.

BANIHANI, R. et al. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 30, n. 11, p. 1472-1482, 2015.

BIANCO, B. et al. Preimplantation genetic diagnosis associated to Duchenne muscular dystrophy. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 4, p. 489-491, 2017.

BIRNKRANT, K. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management **Lancet Neurol**, v.17, n.3, p. 251-267, 2018.

BIRNKRANT, D. J. et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group speciality article. **Pediatric Pulmonology**. v. 45, p. 739-748, 2010.

CHIEFFO, D. et al. Early Neurodevelopmental Findings Predict School Age Cognitive Abilities in Duchenne Muscular Dystrophy: A Longitudinal Study. **Plos One**, v. 10, n. 8, ago. 2015.

CIRINO, R. H. D. **Avaliação ecocardiográfica nas distrofias musculares de Duchenne e Becker** [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2018.

COHEN, E. J. et al. Acetylcholine, GABA and neuronal networks: a working hypothesis for compensations in the dystrophic brain. **Brain Research Bulletin**, v. 110, p. 1-13, 2015.

COLOMBO, P. et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. **European Journal of Pediatric Neurology**, v. 21, n. 4, p. 639-647, 2017.

CYRULNIK, S. E.; HINTON V. J. Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, p. 486-496, 2008.

D'AMARIO, D. et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. **Heart**, v. 103, n. 22, p. 1770-1779, 2017.

D'ANGELO, M. G. et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. **Pediatric Neurology**, v. 45, n. 5, p. 292-299, 2011.

DAOUD, F. et al. Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioural functions. **Plos One**, v. 4, n. 8, 2009.

DECONINCK, N.; DAN, B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypothesis. **Pediatric Neurology**, v.36, n.1, p.1-7, 2007.

DESGUERRE, I. et al. Clinical heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. **Plos One**, v. 4, n. 2, 2009.

DONDERS, J.; TANEJA, C. Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. **Child Neuropsychology**, v. 15, n. 3, p. 295-304, 2009.

DRAVIAM, R. et al. Confocal analysis of the dystrophin protein complex in muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, n. 24, v. 2, p. 262-272, 2001.

EBIHARA, S. et al. Differential effects of dystrophin and urophin gene transfer in immunocompetent muscular dystrophy (mdx) mice. **Physiological Genomics**, v. 8, n. 3, p. 133-144, 2000.

FAGUNDES, S. et al. Atualização do tratamento fisioterapêutico das distrofias musculares de Duchenne e de Becker. **RBPS**, v. 18, n.1, p. 41-49, 2005.

FORTES, C. P. D. D.; KOILLER, L. M.; ARAÚJO, A. P. Q. C. Cuidados com a pessoa com Distrofia Muscular de Duchenne: revisando as recomendações. **Rev Bras Neurol.**, v. 54, n. 2, p. 5-13, 2018.

GALAZ-VEJA, R. et al. Glutamate regulates dystrophin-71 levels in glia cells. **Neurochemical Research**, v.30, n.2, p. 237-243, 2005.

GROH, W. J.; ZIPES, D. P. Os Distúrbios Neurológicos e a Doença Cardiovascular. In: BONOW, R. O.; MANN, D. L.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. **Braunwald: Tratado de Doenças Cardiovasculares**, 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

HOEMAN, S. P. Enfermagem de Reabilitação – Prevenção, Intervenção e Resultados esperados, 4. ed. Loures: Losodidacta, 2011.

HOFFMAN, E.P.; DRESSMAN, D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. **Trends Pharmacol Sci.**, v.22, n. 9, p. 465-470, 2001.

JONES, H.; DE VIVO, D. C.; DARRAS, B. T. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. **A clinician approach**. 1. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003

JORGENSEN, L. H. et al. Long-term blocking of calcium channels in mdx mice results in differential effects on heart and skeletal muscle. **AmJ Pathol**, v.178, n.1, p.273-83, 2011.

KALMAN, L. et al. Quality Assurance for Duchenne na Becker Muscular Dystrophy Genetic Testing. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 13, n. 2, p. 167-174, 2011.

KAUFMANN, P. et al. Distrofias Musculares Progressivas. In: ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. **Merritt Tratado de Neurologia**, 12. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010.

KOBAYASHI, M. et al. Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging. **Muscle Nerve**, v.40, n.5, p.815-26, 2009.

LEE, B. L. et al. Genetic analysis of dystrophin gene for affected male and female carriers with Duchenne/Becker muscular dystrophy in Korea. **J Korean Med Sci.**, v. 27, n. 3, p. 274-280, 2012.

MATTAR, F. L.; SOBREIRA, C. F. R. Hand weakness Duchenne muscular dystrophy and its relation to physical disability. **Neuromuscular disorders**, v. 3, p. 193-198, 2008.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008.

MENTO, G.; TARANTINO, V.; BISIACCHI, P. S. The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 25, n. 8, p. 1359-1377, 2011.

MORAES, F. M.; FERNANDES, R. C. S. C.; ACOSTA, E. M. Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. **Revista Científica da FMC**, v.6, n.2, p.11-15, 2011.

NARDES, F.; ARAUJO, A. P. Q. C.; GONÇALVES, M. R. Desempenho cognitivo através do mini exame do estado mental na Distrofia Muscular de Duchenne. **Rev Bras Neurol**, v. 54, n. 4, p. 5-11, 2018.

NARDES, F.; ARAUJO, A. P. Q. C.; RIBEIRO, M. G. O retardo mental na distrofia muscular de Duchenne. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 1, p. 6-16, 2012.

NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber**. 3. ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2015.

NOWAK, K. J.; DAVIES, K. E. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. **EMBO reports**, v. 5, n. 9, p. 872-876, 2004.

PARREIRA, S. L. S. et al. Comparison of motor strength and function in patients with Duchenne muscular dystrophy with or without steroid therapy. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 68, n. 5, p. 683-688, 2010.

PILGRAM, G. S. et al. The roles of dystrophin-associated glycoprotein complex at the synapse. **MolNeurobiol**, v.41, n.1, p.1-21, 2010.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paul. enferm.**, v. 22, n. 4, 2009.

RAE, M.G; O'MALLEY, D. Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules. **Journal of Neurophysiology**, v. 116, n. 3, set. 2016.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A. The Muscular Dystrophies. In: ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A. **Adams and Victor's Principles of Neurology**, 9. ed. United States of America: McGraw-Hill Professional, 2009.

SALAM, E. A. et al. Evaluation of neural damage in Duchenne muscular dystrophy patients. **Acta Myologica**, v. 33, n. 1, p. 13-18, 2014.

SANTOS, N. M. et al. Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). **Revista Neurociências**, v.14, n.1, 2006.

SARLO, L. G.; SILVA, A. F. A.; COSTA, E. M. Diagnóstico molecular da Distrofia Muscular de Duchenne. **Revista Científica da FMC**, v.4, n.1, 2009.

SELESTRIN, C. C. **Avaliação da função respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne** [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2014.

SILVA, M. C. **Diagnóstico da cardiomiopatia na distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular – correlação com tratamento, prognóstico e preditores genéticos** [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2013.

SNOW, W. M.; ANDERSON, J. E; JAKOBSON, L. S. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 5, p. 743-752, 2013.

SOUZA, M. A.; CEZARANI, A.; MATTIELLO-SVERZUT, A. C. Efeito do uso das órteses no prolongamento da marcha de pacientes com distrofia muscular de Duchenne: revisão da literatura. **Acta Fisiatr.**, v. 22, n. 3, p. 155-159, 2015.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SUZUKI, Y. et al. Abnormal distribution of GABA receptors in brain of Duchenne muscular dystrophy patients. **Muscle Nerve**, v. 55, n. 4, p. 591-595, 2017.

TADAYONI, R. Dystrophin Dp71: the smallest but multifunctional product of the Duchenne muscular dystrophy gene. **Molecular Neurobiology**, v. 45, n. 1, p. 43-60, 2012.

TAYLOR, P. J. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. **Plos One**, v.5, n.1, 2010.

TYLER, K. L. Origins and early descriptions of “Duchenne muscular dystrophy”. **Muscle Nerve**, v.28, n.4, p.402-22, 2003.

URSI, E. S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório**: revisão integrativa da literatura. [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.

VERHAERT, D. et al. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. **Circulation. Cardiovascular Imaging**, v. 4, n. 1, p. 67-76, 2011.

VICARI, S. et al. Implicit learning deficit in children with Duchenne muscular dystrophy: Evidence for a cerebellar cognitive impairment? **Plos One.**, v. 13, n. 1, 2018.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **J Adv Nurs.**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

YIU, E. M.; KORNBERG, A. J. Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v.51, n. 8, p. 757-842, 2015.

ZACHI, E.C.; TAUB, A.; VENTURA, D.F. Perfil comportamental e competência social de crianças e adolescentes com distrofia muscular de Duchenne. **Estud. psicol.**, Natal, v.17, n.1, p.179-186, 2012.

ZATZ, M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. **Ciênc. saúde coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 85-99, 2002.

ANEXO

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (validado por Ursi, 2005)

A. Identificação	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome: Local de trabalho: Graduação:
País	
Idioma	
Ano de Publicação	
B. Instituição sede do estudos	() Hospital () Universidade () Centro de Pesquisa () Instituição unida () Pesquisa multicêntrica () Outras instituições () Não identifica o local
C. Tipo de Publicação	() Enfermagem () Medicina () Outras áreas, qual? _____
D. Metodologia	
Pesquisa	() Abordagem quantitativa () Delineamento experimental () Delineamento quase-experimental () Delineamento não-experimental () Abordagem qualitativa
Não Pesquisa	() Revisão Sistemática () Revisão Integrativa () Editorial () Relato de Experiência () Outras: _____
E. Objetivo ou questão de investigação	

F. Amostra	Seleção: () randômica () conveniência outros: _____ Tamanho: Inicial: Final: Critérios de inclusão: Critérios de exclusão:
G. Tratamento dos dados	
H. Intervenções	
I. Resultados	
J. Implicação	As conclusões são justificadas com base nos resultados Quais são as recomendações dos autores
L. Nível de evidência	
AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza da Metodologia	
Identificação de Vieses	