



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Curso de Medicina

KATHERYNE BARBOSA DE CARVALHO

**MANIFESTAÇÕES NÃO-MOTORAS DA DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – BA

2021

Katheryne Barbosa de Carvalho

**MANIFESTAÇÕES NÃO-MOTORAS DA Distrofia Muscular de
Duchenne: Uma Revisão Sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana
de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial
para aprovação no 4º ano do curso.

Orientadora: Marcela Câmara Machado Costa

Salvador – BA

2021

MANIFESTAÇÕES NÃO-MOTORAS DA Distrofia Muscular de Duchenne: Uma Revisão Sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana
de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial
para aprovação no 4º ano do curso.

Local, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Marcela Câmara Machado Costa

Orientador

Medicina - EBMSP

Nome do Examinador

Medicina - EBMSP

Nome do Examinador

Medicina - EBMSP

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho foi repleta de obstáculos, aprendizados e superações, por isso, gostaria de agradecer a todos que estiveram comigo ao longo desta jornada.

Agradeço a Deus por ser meu alicerce, fonte de força, fé e esperança em todos os momentos.

Agradeço a meus pais, meus irmãos e toda a minha família por serem meu porto seguro e meu maior exemplo de zelo, suporte, união e amor imensurável. Tudo isso é por vocês e graças a vocês.

À minha orientadora Dra. Marcela Machado, que me ajudou a tirar esse sonho do papel e me fez acreditar que seria possível. Obrigada pela oportunidade, pela confiança e por todos os ensinamentos, não só como médica e educadora, mas como mulher e ser humano.

Sou grata também à professora Alcina Andrade pela paciência, disponibilidade e cuidado demonstrados durante a construção de cada etapa. Obrigada por me incentivar a ultrapassar todas as barreiras.

Por fim, agradeço aos meus amigos, que nunca soltaram a minha mão e sempre deixaram a caminhada mais leve.

RESUMO

Introdução: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) representa a distrofia mais comum da infância. Trata-se de uma condição genética, com padrão de herança recessivo ligado ao X e 1/3 dos casos causados por mutações *de novo*. Alterações na conformação da distrofina culminam em degeneração motora progressiva, de modo que a maioria dos doentes vem a óbito ainda no início da vida adulta devido ao comprometimento cardiorrespiratório. Embora distúrbios neuropsicológicos associados tenham sido reconhecidos desde a descrição original da doença, o estudo de tais comorbidades permanece um campo pouco explorado na literatura.

Objetivo: Investigar a prevalência e fatores associados a manifestações não-motoras comportamentais, emocionais, psiquiátricas, cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, guiada pelas recomendações do modelo PRISMA e com buscas realizadas na base de dados PubMed. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos que avaliassem a prevalência de manifestações não-motoras comportamentais, emocionais, psiquiátricas, cognitivas, intelectuais ou do neurodesenvolvimento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. A qualidade dos artigos foi avaliada com base na iniciativa STROBE. **Resultados:** Foram analisados 11 artigos. As manifestações não-motoras mais frequentemente relatadas foram TDAH, TEA, TOC, ansiedade, depressão, dificuldade de aprendizado e deficiência intelectual. A prevalência reportada de cada comorbidade variou bastante entre os estudos, bem como a forma de avaliação neuropsicológica utilizada. A influência de características das mutações do gene DMD e do uso de glicocorticoides sobre o fenótipo extramuscular é controversa e permanece incerta. **Conclusão:** A síndrome neuropsicológica associada à distrofia muscular de Duchenne pode se apresentar de forma bastante heterogênea. A prevalência exata e os fatores associados a manifestações não-motoras da doença não são bem estabelecidos na literatura vigente, contudo, a associação dessas patologias é irrefutável e deve ser reconhecida por todos aqueles envolvidos no cuidado do paciente com DMD.

Palavras-chave: Distrofia muscular de Duchenne. Manifestações não-motoras. Síndrome neuropsicológica.

ABSTRACT

Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) represents the most common dystrophy in childhood. It is a genetic condition, with an X-linked recessive pattern and 1/3 of the cases caused by de novo mutations. Changes in dystrophin conformation culminate in progressive motor degeneration, so that most patients die even in early adulthood due to cardiorespiratory impairment. Although associated neuropsychological disorders have been recognized since the original description of the disease, the study of such comorbidities remains a little-explored field in the literature. **Objective:** To investigate the prevalence and factors associated with non-motor behavioral, emotional, psychiatric, cognitive, intellectual and neurodevelopmental manifestations in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Methodology:** This is a systematic review of the literature, guided by the recommendations of the PRISMA model and with searches carried out in the PubMed database. Studies published in the last 10 years that assessed the prevalence of behavioral, emotional, psychiatric, cognitive, intellectual or neurodevelopmental non-motor manifestations in patients with Duchenne muscular dystrophy were included. The quality of the articles was assessed based on the STROBE initiative. **Results:** 11 articles were analyzed. The most frequently reported non-motor manifestations were ADHD, ASD, OCD, anxiety, depression, learning disability and intellectual disability. The reported prevalence of each comorbidity varied widely between studies, as well as the form of neuropsychological assessment used. The influence of characteristics of DMD gene mutations and the use of glucocorticoids on the extramuscular phenotype is controversial and remains uncertain. **Conclusion:** The neuropsychological syndrome associated with Duchenne muscular dystrophy can present itself in a very heterogeneous way. The exact prevalence and factors associated with non-motor manifestations of the disease are not well established in the current literature, however, the association of these pathologies is irrefutable and must be recognized by all those involved in the care of patients with DMD.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy. Non-motor manifestations. Neuropsychological syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
3. REVISÃO DE LITERATURA	Erro! Indicador não definido.
4. METODOLOGIA	17
4.1. Desenho do estudo	Erro! Indicador não definido.7
4. 2. Estratégia de busca e pesquisa	Erro! Indicador não definido.7
4.3. Critérios de elegibilidade	Erro! Indicador não definido.7
4.4. Identificação e seleção dos estudos.....	18
4.5. Extração e análise de dados	18
4.6. Critério de avaliação da qualidade metodológica dos artigos.....	18
4.7. Considerações éticas	18
5. RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
5.1. Seleção de artigos	Erro! Indicador não definido.9
5. 2. Características dos estudos selecionados	20
5.3. Características dos participantes nos estudos selecionados	21
5.4. Instrumentos psicométricos e formas de avaliação neuropsicológica	24
5.5. Síntese de resultados	27
5.5.1 Manifestações não-motoras comportamentais, emocionais e psiquiátricas	28
5.5.2 Manifestações não-motoras cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento ...	30
5.5.3 Agrupamento de sintomas	32
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	Erro! Indicador não definido.
8. FINANCIAMENTO	Erro! Indicador não definido.0
9. REFERÊNCIAS	41
ANEXO A – Protocolo de avaliação de qualidade dos estudos (STROBE).....	56

1. INTRODUÇÃO

As distrofinopatias constituem um grupo de doenças neuromusculares decorrentes de mutações que acometem o maior gene já descrito em humanos, o gene DMD (Xp21.2), codificador da proteína distrofina, o que inclui as distrofias musculares de Duchenne e Becker, bem como fenótipos intermediários entre essas condições.^{1,2} Embora rara, a distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a distrofia mais comum da infância, afetando cerca de 1 a cada 3.500 indivíduos do sexo masculino nascidos vivos.^{3,4} Trata-se de uma condição genética, com padrão de herança recessivo ligado ao X, com cerca de 1/3 dos casos causados por mutações *de novo*.⁵

A distrofina é encontrada principalmente na membrana plasmática das fibras musculares cardíacas e esqueléticas, onde, junto ao complexo glicoproteico associado, desempenha um papel imprescindível para a manutenção da integridade estrutural e funcional do sarcolema.⁶ Alterações nesta conformação culminam em degeneração motora progressiva, levando à perda da deambulação independente na adolescência, bem como impactos graduais e significativos sobre a musculatura torácica e cardíaca, de modo que a maioria dos doentes vem a óbito no início da vida adulta devido ao comprometimento cardiorrespiratório.^{5,7,8} Mulheres portadoras da DMD normalmente não manifestam sintomas da doença, visto que carregam uma condição recessiva ligada ao cromossomo X; contudo, apresentam risco mais elevado para o acometimento por afecções musculoesqueléticas e cardiológicas, tornando-se por vezes sintomáticas.¹

Ressalta-se, entretanto, que a presença da distrofina não se limita ao tecido muscular.⁹ Através de sete regiões promotoras, o gene DMD origina 3 isoformas longas (Dp427c, Dp427m e Dp427p) e 4 isoformas curtas da proteína (Dp260, Dp140, Dp116 e Dp71), as quais são expressas de maneira distinta nos neurônios corticais, fibras musculares cardíacas e esqueléticas, células de Purkinje cerebelares, células de Schwann dos nervos periféricos, rins e retina.¹⁰ No sistema nervoso central, a distrofina desempenha um papel na comunicação interneuronal, influenciando a transmissão sináptica e liberação de neurotransmissores.¹¹

Embora déficits cognitivos tenham sido pontuados desde a descrição original da doença por Duchenne em 1868,¹² pesquisas na área da DMD são muito mais voltadas para a degeneração muscular e seu tratamento, o que torna o estudo das comorbidades neuropsiquiátricas um campo pouco explorado na literatura.¹³ Estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes apresentem algum grau de retardo mental, associado a anormalidades cognitivas, comportamentais e linguísticas.^{5,11} Supõe-se, ainda, uma maior prevalência de distúrbios

psiquiátricos como ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) entre os pacientes com DMD em relação aos indivíduos saudáveis.^{9,13} Tais disfunções, quando presentes, são descritas como não progressivas.¹⁴

Apesar do genótipo não influenciar o curso da degeneração motora, nota-se que algumas isoformas relacionam-se mais fortemente ao desempenho de funções cerebrais superiores, como a Dp140 e Dp71, ambas expressas durante o desenvolvimento do cérebro fetal.^{10,11} Até o momento, alguns trabalhos observaram que pacientes com mutações em regiões distais, isto é, mais próximas da extremidade 3' do gene da distrofina, apresentam uma prevalência maior de alterações comportamentais, emocionais, intelectuais e psiquiátricas.^{10,15} Ademais, embora estudos prévios reportem que essa é uma forma frequente de apresentação da doença, parâmetros da American Academy of Neurology e Child Neurology Society não incluem a DMD como diagnóstico diferencial a ser considerado na avaliação da criança com atraso global do desenvolvimento, o que representa um obstáculo importante para o diagnóstico precoce.^{3,5,16,17}

O reconhecimento das comorbidades associadas à distrofia muscular de Duchenne, especialmente de maneira antecipada, permite um minucioso planejamento familiar e educacional para lidar com cada fase da doença, por meio da construção de uma sólida rede de apoio.¹⁸ Atualmente, recomenda-se que a avaliação neuropsicológica seja sempre considerada no momento do diagnóstico e que reavaliações espaçadas sejam feitas para triar a coexistência de outras patologias, importantes preditoras de gravidade e do funcionamento psicossocial do indivíduo.⁹ Além do tratamento com corticosteroides, a introdução da terapia não-farmacológica promovida pelos serviços de fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia e nutrição é fundamental para a melhoria da qualidade de vida e desfechos clínicos do paciente.¹⁹ Opções medicamentosas para distúrbios neuropsicológicos associados também estão disponíveis e devem ser instituídas sob a orientação de profissionais especializados, como psiquiatras.⁹ Assim, o cuidado multidisciplinar, ofertado em todas as dimensões para além da motora, bem como o entendimento quanto ao panorama completo de condições relacionadas à DMD se mostram necessários para incentivar a socialização, independência e suprimento integral das necessidades desse grupo de pacientes.⁹

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

Investigar a prevalência e fatores associados a manifestações não-motoras comportamentais, emocionais, psiquiátricas, cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição, epidemiologia e desenvolvimento fisiopatológico

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular letal,⁷ de caráter progressivo,¹⁸ causada por mutações recessivas ligadas ao cromossomo X⁷ que afetam o gene DMD, situado no locus Xp21.2 e responsável pela produção da distrofina.^{3,4} Descrita originalmente por Duchenne em 1868,¹⁰ é uma condição rara,³ apresentando incidência aproximada de 1 a cada 3.500 indivíduos do sexo masculino nascidos vivos.¹ Ainda assim, é o tipo de distrofia muscular mais comum nos dias atuais⁶ e integra, junto à distrofia muscular de Becker, o grupo das distrofinopatias, condições neuromusculares frequentemente encontradas pelos médicos neurologistas.¹

Devido à sua grande extensão, a qual abrange mais de 2,5 milhões de pares de bases nitrogenadas, 79 éxons e corresponde à cerca de 0,1% do genoma humano, o gene DMD, o maior já descrito em humanos, pode ser acometido por variadas mutações.^{2,20} O tipo mais comum corresponde às deleções de um ou mais éxons (~65%), seguido por duplicações exônicas (~7%), enquanto que as demais são representadas por pequenas deleções, pequenas duplicações ou inserções, além de mutações pontuais (sem sentido ou de sentido trocado).^{2,7,20} Apesar do seu componente genético e hereditário, aproximadamente 30% dessas mutações são espontâneas e surgem em indivíduos sem qualquer histórico familiar.⁵

A distrofina, por sua vez, é uma grande proteína de 427 kilodaltons composta por 4 domínios, dotados de localização e funções específicas.¹ A ligação de cada uma dessas partes a estruturas intra e extracelulares é responsável pela formação do complexo glicoproteico associado à distrofina, que atravessa a membrana plasmática das fibras musculares, fazendo a conexão entre o citoesqueleto (actina) e a matriz extracelular.¹ Dessa forma, a sua integridade torna-se fundamental para a manutenção da estabilidade do sarcolema, especialmente durante o processo de contração muscular.⁶ A distrofina disfuncional suscita processos inflamatórios crônicos, levando à substituição do músculo por tecido adiposo e cicatricial, visto que ciclos contínuos de necrose e reparo eventualmente culminam em fibrose.⁶ Assim, entende-se por que atrasos no desenvolvimento de habilidades locomotoras comumente representam as primeiras manifestações clínicas da doença.²¹ Essa proteína também é encontrada sob diferentes isoformas em regiões do sistema nervoso central, rins e retina.^{6,10}

Em 1988, Monaco e colaboradores postularam a teoria “reading frame”, segundo a qual mutações que alteram a fase de leitura aberta do gene da distrofina (“out-of-frame”), seriam

responsáveis por desencadear o fenótipo da DMD, enquanto que mutações que preservam a triplicidade do código genético (“in-frame”) dariam origem a uma distrofina parcialmente funcional, desencadeando a distrofia muscular de Becker, um fenótipo atenuado da doença.^{1,22} Estudos posteriores atestam que essa hipótese se confirma em mais de 90% dos casos de distrofinopatia.^{2,20} Observa-se, ainda, a existência de um terceiro fenótipo intermediário - isto é, mais severo que a distrofia muscular de Becker, porém não tão grave quanto a distrofia muscular de Duchenne - cujo desenvolvimento é influenciado por outros fatores.¹

3.2 Manifestações clínicas e laboratoriais

Os sinais e sintomas da distrofia muscular de Duchenne aparecem muito cedo na infância, tornando-se mais evidentes por volta dos 2 a 3 anos de idade.^{7,18} Dentre eles, há manifestações motoras e não motoras, que incluem: atrasos nos marcos motores do desenvolvimento – sustento cefálico, atraso de marcha, dificuldade para correr, pular, subir escadas ou levantar do chão/posição sentada quando comparada aos pares da mesma idade; atraso no desenvolvimento da fala; dificuldades de comunicação e aprendizagem; alterações na marcha, como andar na ponta dos pés (marcha digitígrada), com o desenvolvimento gradual da marcha miopática; fraqueza – inicialmente proximal e em membros inferiores, afetando os músculos glúteos e quadríceps; câibras e/ou dor muscular; quedas frequentes; presença de sinal de Gowers, pseudohipertrofia de panturrilhas; episódios de mioglobínúria (urina cor de coca-cola); perda de habilidades motoras; além de distúrbios comportamentais e algumas comorbidades psiquiátricas associadas. Essas manifestações fenotípicas, bem como sua gravidade, podem variar entre os indivíduos.^{7,18} A perda da deambulação normalmente ocorre na adolescência, quando o paciente se torna totalmente dependente da cadeira de rodas.⁵ À medida em que a doença progride, ocorre o comprometimento da musculatura respiratória, além do desenvolvimento da cardiomiopatia e de deformidades torácicas, como a escoliose.⁸ A morte precoce desses indivíduos geralmente resulta de complicações cardíacas ou respiratórias, contudo, a apresentação clínica da doença, bem como o seu início e gravidade, pode variar em cada caso.^{3,8}

Manifestações não motoras, a exemplo de disfunções cognitivas, distúrbios comportamentais e algumas comorbidades psiquiátricas, também são frequentes, com poucas pesquisas nessa área.¹³ A média do Quociente de Inteligência (QI) identificada para pacientes com distrofia muscular de Duchenne é de 85, o que indica uma redução de cerca de 1 desvio padrão quando comparada à população geral.^{11–13,15,23} Ademais, parece haver maior prejuízo da inteligência verbal do que da não-verbal.¹⁴ Essas disfunções cognitivas ou atraso de linguagem são

encontradas em até 30% das séries descritas.^{13,17} O fato de ser uma doença rara também dificulta a realização de grandes ensaios clínicos randomizados com pacientes acometidos pela DMD, sendo os estudos relacionados a corticoesteróides os que possuem maior êxito nesse sentido.⁷

Por ser uma doença ligada ao cromossomo X, a distrofia muscular de Duchenne raramente afeta indivíduos do sexo feminino, sendo as mulheres portadoras da condição.¹ Contudo, a identificação dessas carreadoras também é importante, visto que tal informação deve ser considerada para um planejamento reprodutivo adequado da mulher, além de que elas apresentam um risco mais elevado para o desenvolvimento de afecções musculoesqueléticas, com fraqueza muscular proximal, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e cardiomiopatia, o que requer um rigor maior em seu acompanhamento cardiológico.^{7,8}

Além de manifestações clínicas, alterações laboratoriais podem ser encontradas na fase pré-sintomática da doença, como o aumento da CPK sérica, bem como de enzimas hepáticas, as transaminases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), e lactato desidrogenase, ambos resultantes do processo de degeneração das fibras musculares.^{18,24,25} Por ser um exame barato, rápido e acessível, a triagem neonatal com base na dosagem da CPK de uma amostra sanguínea mostra-se bastante factível, tendo servido como base para a implementação de programas de rastreio da distrofia muscular de Duchenne, como um teste, em diversos países nas últimas décadas.^{18,24} Um dos maiores estudos nessa área foi realizado no País de Gales de 1990 a 2011, período em que 343.170 recém-nascidos do sexo masculino foram triados, de forma que 56 casos de DMD, 5 casos da distrofia muscular de Becker e 5 pacientes com outros tipos de distrofia foram identificados, além de 13 resultados falso-negativos.²⁶ Assim, para um parâmetro de CPK ≥ 250 U/L, o exame apresentou sensibilidade de 81,6%, especificidade de 99,7% e um valor preditivo positivo de 38,6%.²⁶ Apesar de promissor, o uso de CPK para triagem neonatal de DMD ainda divide a opinião de pais e especialistas^{27,28}, e a falta de consenso acerca do protocolo a ser seguido dificulta a validação dessa medida, que ainda não é implementada de forma universal em nenhum país atualmente.^{16,29}

3.3 Processo diagnóstico e seus obstáculos

Os guias internacionais mais recentes indicam que a dosagem de CPK deve ser solicitada assim que houver suspeita clínica de distrofia muscular de Duchenne e, em se encontrando valores elevados da enzima, a confirmação diagnóstica deve ser feita através de teste genético. A biópsia muscular é realizada nos casos em que o teste genético seja inconclusivo ou não esteja

disponível para a realização.⁷ Apesar dessas informações serem facilmente acessadas e dos avanços no processo de constatação da doença, a demora para o diagnóstico definitivo é uma realidade que se mantém constante há décadas, com uma média de 4,5 a 5 anos de idade, o que impede que os pacientes e suas famílias sejam beneficiados pelo reconhecimento precoce de sua condição.¹⁹ Um estudo conduzido por Araújo e colaboradores na cidade do Rio de Janeiro mostra que esse número pode ser ainda maior no Brasil, já que a média de idade encontrada para um diagnóstico definitivo foi de 7 anos,³⁰ resultado semelhante ao encontrado por Moreira *et al.*, que identificaram uma média de 6 anos e 10 meses em estudo posterior realizado na mesma cidade.^{30,31}

A média de tempo relatada na literatura entre a percepção dos primeiros sintomas e o diagnóstico de DMD varia de 1,6 a 2,5 anos.^{5,18} Van Ruiten e colaboradores identificaram três etapas do processo diagnóstico em que esse atraso ocorre, sendo elas o tempo entre: as primeiras manifestações clínicas percebidas e a consulta a um profissional de saúde para investigação de tais sintomas; a primeira visita a um profissional de saúde e a solicitação da dosagem de CPK; a dosagem de CPK e o diagnóstico final.¹⁶ Nesse estudo, apesar dos primeiros sinais e sintomas da doença terem sido notados em uma média de 2,7 anos de idade, a média para o diagnóstico por teste genético se deu aos 4,3 anos; o tempo para obtenção do exame da CPK foi, em média, de 7,2 meses, ainda que os primeiros profissionais de saúde procurados tenham sido um médico generalista ou pediatra na maioria dos casos.¹⁶ Resultados semelhantes foram encontrados por Ciafaloni *et al.*, cuja revisão apresentou uma média de 2,4 anos para o diagnóstico.⁵ A solicitação precoce da dosagem de CPK, desde a atenção primária, e o rápido encaminhamento a um especialista (neurologista ou neuromuscular) são passos fundamentais para evitar o prolongamento desse processo.⁵

Um fator agravante para o diagnóstico precoce da distrofia muscular de Duchenne é a presença de atraso global do desenvolvimento e demais comorbidades relacionadas às funções cerebrais.^{5,16} Outro empecilho, em muitos casos, é o achado de transaminases elevadas, o que leva alguns médicos a focarem na investigação de doenças hepáticas e submeterem o paciente a exames invasivos e desnecessários.²⁵ Além disso, a falta de conhecimento para reconhecer as manifestações da doença e manejar o processo diagnóstico de forma apropriada, experiência limitada com a patologia e subestimação dos relatos de cuidadores, bem como das suas preocupações, por parte dos pediatras e outros profissionais de saúde com quem os primeiros contatos foram estabelecidos, são frequentemente reportadas por pais e/ou responsáveis das

crianças portadoras de DMD, o que contribui para o atraso no estabelecimento do diagnóstico e sugere a existência de um déficit na formação do médico generalista.^{31,32}

3.4 Panorama terapêutico

Na medida em que avanços no cuidado dos portadores de DMD têm sido alcançados, o diagnóstico precoce da distrofia muscular de Duchenne se torna ainda mais importante frente ao contexto atualmente vivenciado por esses pacientes e seus familiares.¹⁶ Diante da otimização da terapia através do uso de glicocorticoides, introdução de equipamentos e medicamentos para suporte ventilatório e cardíaco, bem como o apoio de uma equipe multidisciplinar, devidamente preparada para antecipar e manejar possíveis complicações da doença, a expectativa de vida desses enfermos aumentou de meados da adolescência ou meados de 20 anos para além das 30 ou 40 em muitos casos.^{3,18} O tratamento medicamentoso preconizado, com a administração de Deflazacort ou Prednisona, se mostra eficaz para aumentar a força muscular, prolongando o tempo de deambulação, além de apresentar efeitos positivos sobre a função cardíaca e pulmonar e reduzir a incidência de escoliose.³³ A introdução dessa terapia em crianças menores, de forma a se antecipar ao declínio motor significativo, é fundamental para garantir maiores benefícios ao paciente, visto que esse tratamento é capaz de preservar a função motora, mas não de recuperar o que já foi perdido.⁷ Uma série de terapias promissoras, a exemplo das baseadas no tratamento de mutações específicas com o uso de eteplirsen e ataluren, drogas recentemente aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), respectivamente, também melhoram as condições clínicas do paciente quando introduzidas cedo no curso da doença.^{7,29,34} O reconhecimento precoce dessa condição ainda permite a participação dos pacientes em pesquisas e ensaios clínicos para o teste de novas drogas, além do acesso antecipado à terapia não-farmacológica, que inclui serviços de fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição e psicologia, bem como melhor planejamento educacional e familiar para lidar com a enfermidade, o que aumenta tanto a longevidade quanto a qualidade de vida do indivíduo afetado.^{9,19}

Em relação às comorbidades não-motoras, recomenda-se tanto o acompanhamento psicoterapêutico com especialistas – utilizando-se técnicas de terapia cognitivo-comportamental, por exemplo -, quanto a intervenção farmacológica a depender da manifestação associada. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina, a exemplo da fluoxetina, bem como inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina tem se mostrado eficazes contra ansiedade, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e autismo nesses pacientes.³⁵⁻⁴² Agonistas alfa-adrenérgicos (primeira escolha) e antipsicóticos atípicos (segunda

escolha) são recomendados para sintomas de agressividade, raiva e desregulação emocional, enquanto que estimulantes ou agonistas alfa-adrenérgicos podem ser instituídos nos indivíduos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.⁹

Por fim, o diagnóstico da distrofia muscular de Duchenne, por si só, é um processo muito estressante para a criança e seus familiares, o qual deve ser conduzido com cautela e empatia por um profissional dotado do conhecimento necessário para guiar e apoiar a família de maneira adequada.³² O prolongamento desnecessário dessa etapa, portanto, precisa ser evitado a fim de mitigar o desgaste emocional e ansiedade intrínsecos à identificação da doença.²⁹

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura.

4.2 Estratégia de busca e pesquisa

O levantamento dos estudos foi iniciado em novembro/2020 e finalizado em janeiro/2021. A busca foi realizada por meio da plataforma de pesquisa científica eletrônica PubMed, através da combinação dos descritores: *Behavior Disorders*; *Behavior*; *Psychiatric Disorders*; *Psychiatric Diseases*; *Cognitive Dysfunction*; *Cognitive Impairment*; *Intelligence*; *Intellectual Disability*; *Neurodevelopmental Disorders*; *Psychosocial Impact*; *Duchenne Muscular Dystrophy*. Esses termos foram obtidos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), e os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados entre eles conforme o seguinte algoritmo de busca:

```
((((((((((Behavior Disorders[Title/Abstract]) OR (Behavior[Title/Abstract])) OR (Psychiatric Disorders[Title/Abstract])) OR (Psychiatric Diseases[Title/Abstract])) OR (Cognitive Dysfunction[Title/Abstract])) OR (Cognitive Impairment[Title/Abstract])) OR (Intelligence[Title/Abstract])) OR (Intellectual Disability[Title/Abstract])) OR (Neurodevelopmental Disorders[Title/Abstract])) OR (Psychosocial Impact[Title/Abstract])) AND (Duchenne Muscular Dystrophy[Title/Abstract])
```

Aplicou-se, ainda, um filtro de busca para seleção apenas dos artigos publicados nos últimos 10 anos. Foi realizada a pesquisa manual ativa de estudos por meio dos artigos selecionados, no intuito de acrescentar mais base científica ao presente trabalho. Esta revisão sistemática foi guiada pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁴³

4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa apenas estudos observacionais, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, que avaliassem a prevalência de manifestações não-motoras comportamentais, emocionais, psiquiátricas, cognitivas, intelectuais ou do neurodesenvolvimento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Foram excluídos do estudo artigos que não puderam ser acessados na íntegra, com amostra inferior a 50 participantes, estudos realizados em animais, estudos pilotos, editoriais, relatos de caso, revisões narrativas ou sistemáticas e metanálises.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

A leitura do título e dos resumos de cada publicação pré-selecionada foi realizada por um pesquisador para a identificação daqueles que preenchessem os critérios de inclusão sem apresentar nenhum dos critérios de exclusão estabelecidos. Durante a segunda fase de seleção, o mesmo autor realizou a leitura integral dos artigos pré-aprovados na primeira fase, excluindo, posteriormente, aqueles que não cumpriam os critérios de elegibilidade. Um segundo autor realizou a revisão desse processo.

4.5 Extração e análise de dados

Um autor extraiu os dados dos artigos por meio de uma tabela definida previamente, que tinha como variáveis: autor, ano de publicação, local, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade média, sexo e mutações identificadas dos participantes, manifestações não-motoras investigadas e seus fatores associados, instrumentos psicométricos e outras formas de avaliação neuropsicológica utilizadas.

4.6 Critério de avaliação da qualidade metodológica dos artigos

Foi utilizada iniciativa STROBE “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” para a avaliação dos trabalhos incluídos no presente estudo, no intuito de avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados (Anexo A). Trata-se de um questionário de verificação de estudos observacionais composto por 22 itens, no qual é aplicada uma nota de 0 a 1 para cada item analisado. Ao final da avaliação de cada artigo, somam-se os pontos atingidos, chegando-se a uma nota definitiva. Foi definido um ponto de corte de 70% de atendimento aos critérios para a escolha dos artigos que foram utilizados no presente estudo.

4.7 Considerações éticas

Por tratar-se de uma Revisão Sistemática, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). Serão mantidos a originalidade das informações e os respectivos créditos aos autores e periódicos dos artigos utilizados

5. RESULTADOS

5.1 Seleção de artigos

Após a realização da pesquisa na plataforma PubMed, por meio dos descritores estabelecidos anteriormente, 133 estudos foram encontrados. A esse processo se seguiu a leitura de todos os títulos e resumos, o que resultou no descarte de 125 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Além disso, quatro artigos potencialmente elegíveis foram identificados por meio de busca manual em outras fontes. Os 12 estudos foram então submetidos à análise integral e, após uma verificação minuciosa do cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão, todos foram avaliados através da ferramenta STROBE. A pontuação mínima de 70% estipulada para investigação da qualidade metodológica foi alcançada por 11 artigos, os quais, portanto, foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1 e Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

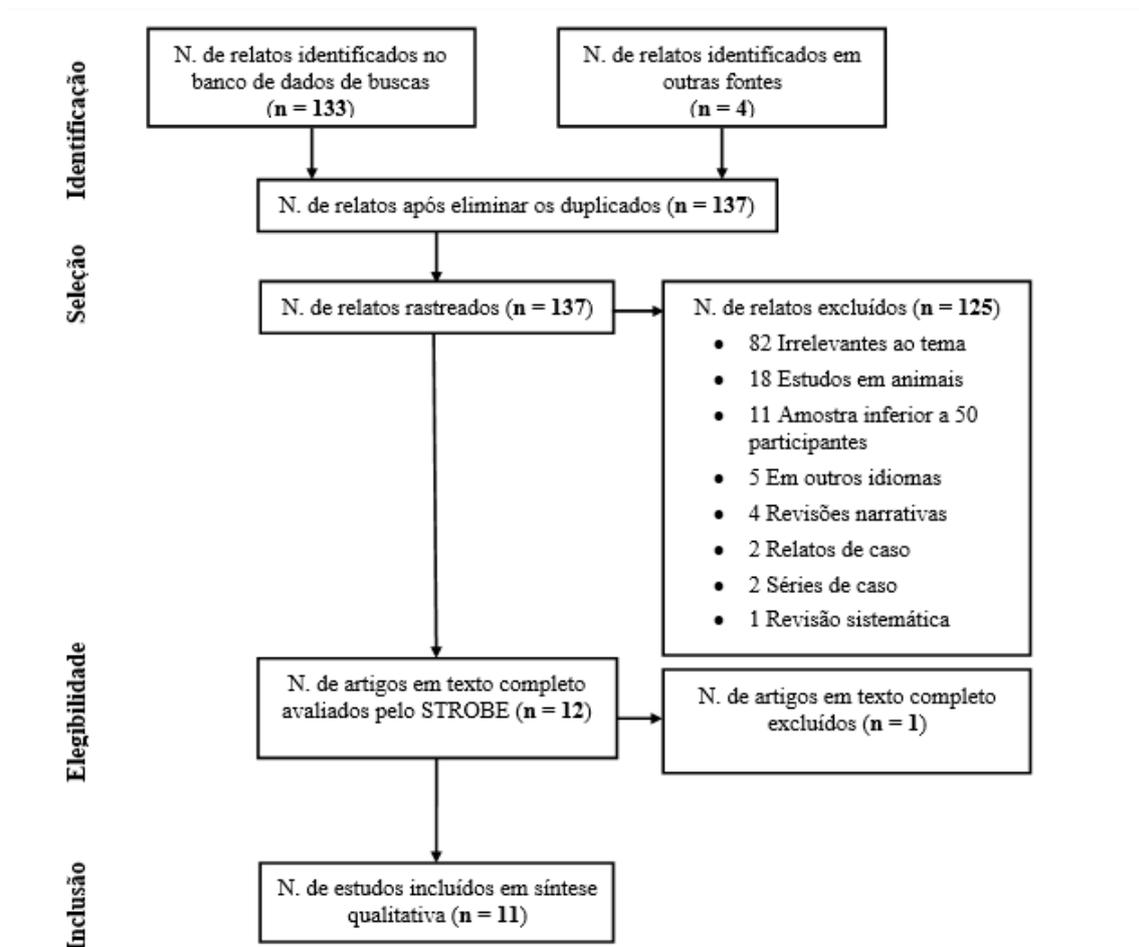


Tabela 1 - Pontuação dos artigos após aplicação do STROBE.

Autor	Pontuação/Porcentagem
Thangarajh et al. ⁴⁴	21.6 / 98.2%
Lee et al. ⁴⁵	19.9 / 90.4%
Thangarajh et al. ⁴⁶	19.3 / 87.7%
Banihani et al. ⁴⁷	18.7 / 85%
Darmahkasih et al. ⁴⁸	18.7 / 85%
Pane et al. ²³	18 / 81.8%
Hendriksen et al. ⁴⁹	17.6 / 80%
Vicari et al. ⁵⁰	17 / 77.3%
Mirski e Crawford ⁵¹	16.5 / 75%
Ricotti et al. ⁵²	16.2 / 73.3%
Pane et al. ⁵³	15.4 / 70%
Pane et al. ⁵⁴	13 / 59%

5.2 Características dos estudos selecionados

Dentre os onze artigos selecionados, sete eram estudos transversais^{23,44,46,49,50,52,53} e quatro de coorte retrospectiva^{45,47,48,51}. Todos foram publicados na língua inglesa, entre os anos de 2012 a 2020. Ao todo, a amostra dos artigos escolhidos envolveu 1.983 participantes, com tamanho amostral que variou de 59 a 700 integrantes. As pesquisas recrutaram pacientes em países europeus, Austrália, Canadá, Estados Unidos, Índia e Israel, sendo sete desses estudos multicêntricos (Tabela 2).

Tabela 2 - Principais características dos artigos selecionados.

Autor	Ano	Local	Desenho do estudo	Tamanho amostral
Pane et al. ⁵³	2012	Itália	Transversal	103
Pane et al. ²³	2013	Itália e Reino Unido	Transversal	81
Mirski e Crawford ⁵¹	2014	EUA	Coorte retrospectiva	107
Banihani et al. ⁴⁷	2015	Canadá	Coorte retrospectiva	59
Ricotti et al. ⁵²	2016	Bélgica, Itália e Reino Unido,	Transversal	130
Hendriksen et al. ⁴⁹	2018	Austrália, EUA e Europa*	Transversal	228
Lee et al. ⁴⁵	2018	EUA	Coorte retrospectiva	107
Thangarajh et al. ⁴⁴	2018	Austrália, Canadá, EUA, Europa, Índia e Israel	Transversal	204
Vicari et al. ⁵⁰	2018	Itália	Transversal	68
Thangarajh et al. ⁴⁶	2019	Alemanha, Canadá, EUA, Itália e Reino Unido	Transversal	196
Darmahkasih et al. ⁴⁸	2020	EUA	Coorte retrospectiva	700

Legenda: EUA, Estados Unidos da América. *Participantes de 13 países europeus foram recrutados no estudo de Hendriksen et al., porém o autor não especificou tais locais, identificando apenas Bélgica, Holanda, Itália e Reino Unido como nações integrantes na Europa.

5.3 Características dos participantes nos estudos selecionados

Conforme os critérios de inclusão, todos os artigos selecionados avaliaram pacientes portadores da Distrofia Muscular de Duchenne. Somente o estudo de Vicari et al.⁵⁰ incluiu um grupo controle de participantes saudáveis (n = 37) com idade similar aos pacientes analisados. O único trabalho que avaliou também pacientes do sexo feminino foi o de Darmahkasih et al.⁴⁸ (n = 2), e os demais, composto por integrantes do sexo masculino. Com relação à média de idade dos participantes, a menor relatada foi de 28 meses, na pesquisa conduzida por Pane et al.²³, e a maior delas foi de 13.25 +/- 7.58 anos no trabalho de Hendriksen et al.⁴⁹ (Tabela 3). Informações quanto à localização e/ou tipo das mutações genéticas identificadas no gene DMD foram apresentadas por todos os autores, exceto Lee et al.⁴⁵ e Mirski e Crawford⁵¹. (Tabela 4).

Tabela 3 - Sexo e idade média dos participantes nos estudos selecionados.

Autor	Sexo	Idade média
Banihani et al. ⁴⁷	Masculino (n = 59) Feminino (n = 0)	9.8 anos (DP = NR)
Darmahkasih et al. ⁴⁸	Masculino (n = 698) Feminino (n = 2)	13 anos (DP = 1.0)
Hendriksen et al. ⁴⁹	Masculino (n = 228) Feminino (n = 0)	13.25 anos (DP = 7.58)
Lee et al. ⁴⁵	Masculino (n = 107) Feminino (n = 0)	NR
Mirski e Crawford ⁵¹	Masculino (n = 107) Feminino (n = 0)	NR
Pane et al. ⁵³	Masculino (n = 103) Feminino (n = 0)	12.6 anos (DP = NR)
Pane et al. ²³	Masculino (n = 81) Feminino (n = 0)	28 meses (DP = NR)
Ricotti et al. ⁵²	Masculino (n = 130) Feminino (n = 0)	9 anos e 10 meses (DP = NR)
Thangarajh et al. ⁴⁴	Masculino (n = 204) Feminino (n = 0)	6.4 anos (DP = 1.4)
Thangarajh et al. ⁴⁶	Masculino (n = 196) Feminino (n = 0)	5.8 anos (DP = 1.0)
Vicari et al. ⁵⁰	Masculino (n = 68) Feminino (n = 0)	Pacientes com DMD: 8.2 anos (DP = 1.5) Grupo controle: 7.9 anos (DP = 1.3)

Legenda: DMD, distrofia muscular de Duchenne. DP, desvio padrão. NR, não relatado.

Tabela 4 - Localização e tipo das mutações identificadas nos participantes dos estudos selecionados.

Autor	Mutação (localização)	Mutação (tipo)
Banihani et al. ⁴⁷	Dp427* (100%) Dp260_140utr* (76%) Dp140* (28%) Dp116* (8%) Dp71* (5%)	Deleções (74.5%) Duplicações (11.8%) Mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções (13.7%)
Darmahkasih et al. ⁴⁸	Proximal ao éxon 30 (28%) Éxons 31-62 (67.3%) Distal ao éxon 63 (3.9%)	NR
Hendriksen et al. ⁴⁹	Proximal ao éxon 45 (33.3%)** Éxons 44-51 (33.3%)** Éxons 51-62 (16.7%)** Desconhecida (16.7%)**	NR
Lee et al. ⁴⁵	NR	NR
Mirski e Crawford ⁵¹	NR	NR
Pane et al. ⁵³	Proximal ao éxon 44 (28.2%) Éxons 44-62 (62.1%) Distal ao éxon 63 (9.7%)	Deleções (70.9%) Duplicações (10.7%) Mutações pontuais (18.4%)
Pane et al. ²³	Éxons 1-44 (46.4%) Éxons 45-55 (47.8%) Distal ao éxon 62 (5.8%)	Deleções (NR) Duplicações (NR) Mutações pontuais (NR)
Ricotti et al. ⁵²	Proximal ao éxon 30 (31.5%) Éxons 31-62 (57.7%) Distal ao éxon 63 (10.8%)	NR
Thangarajh et al. ⁴⁴	Éxons 1-44 (34.6%) Éxons 45-50 (31.4%) Éxons 51-79 (34%)	NR
Thangarajh et al. ⁴⁶	Proximal ao éxon 45 (46%) Distal ao éxon 45 (54%)	Deleções (71%) Duplicações (11.4%) Mutações pontuais (17.6%)
Vicari et al. ⁵⁰	Éxons 1-44 (42%) A partir do éxon 45 (58%)	NR

Legenda: NR, não relatado. UTR, do inglês *untranslated region*, região não codante de uma molécula de RNA mensageiro. *Isoformas de distrofina afetadas pela mutação. **Apenas os pacientes diagnosticados com epilepsia concomitante à distrofia muscular de Duchenne.

5.4 Instrumentos psicométricos e formas de avaliação neuropsicológica

Banihani et al.⁴⁷ revisaram os prontuários médicos de pacientes com distrofia muscular de Duchenne, os quais haviam passado por avaliações neuropsicológicas direcionadas pelo relato de preocupações por parte dos pais, escola ou outros especialistas e conduzidas pelo psicólogo infantil do centro. A análise de habilidades intelectuais e cognitivas foi feita de acordo com a idade e condições específicas dos participantes. A *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-III ou WPPSI-IV) foi aplicada nos pacientes com 3 a 7 anos; aqueles com 7 anos ou mais foram submetidos à *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-III ou WISC-IV); já os que tinham idade igual ou superior a 16 anos foram avaliados pela *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-IV) ou *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). Para os pacientes que não conseguiam desempenhar esses testes, tais aptidões foram analisadas por meio do *Stanford-Binet-IV* ou, no caso de pessoas diagnosticadas com transtorno do espectro autista, problemas na linguagem ou que tinham o inglês como segundo idioma, a *Leiter International Performance Scale – R* foi utilizada. Além disso, habilidades acadêmicas (leitura, escrita, matemática e linguagem oral) foram avaliadas através da *Wechsler Individual Achievement Test* (WIAT-II e WIAT-III).

Com relação a comorbidades cognitivas e neurocomportamentais, os critérios da Associação Americana de Deficiências Intelectuais e do Desenvolvimento foram selecionados por Banihani et al.⁴⁷ para determinar a presença de deficiência intelectual, enquanto o diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de ansiedade ou transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) baseou-se no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV). Parte dos participantes diagnosticados com TDAH segundo os critérios do DSM-IV foram avaliados também por meio da aplicação da *Conners Third Edition* ou versão longa da *Conners Parents Rating Scales-Revised* e *Conners Teachers Rating Scales-Revised*.

A *Wechsler Scale*, assim como critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV), além da versão longa da *Conners Parents Rating Scales-Revised* (CPRS-R:L) e *Conners Teachers Rating Scales-Revised* (CTRS-R:L), também foram utilizados por Pane et al.⁵³ Os instrumentos foram escolhidos para avaliação cognitiva e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, respectivamente.

Visando a uma avaliação estruturada do neurodesenvolvimento, o trabalho de Pane et al.²³ aplicou a *Griffiths Scale of Mental Development*. Por meio desse instrumento, diversas dimensões de habilidades puderam ser analisadas, sendo elas o domínio locomotor, pessoal e social, audição e linguagem, coordenação óculo-manual, realização e raciocínio prático.

O estudo de Ricotti et al.⁵², por sua vez, explorou também problemas de comunicação social, além de distúrbios comportamentais emocionais, como ansiedade e depressão (sintomas de internalização), bem como agressão e hiperatividade (sintomas de externalização). Para tal, o *Social Communication Disorder Checklist (SCDC)* e o *Child Behavior Checklist* foram preenchidos por familiares. Ademais, a *Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition (WISC-IV)* foi aplicada para avaliação cognitiva na maioria dos pacientes, sendo substituída pela *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition* naqueles com idade inferior à necessária para aplicação da outra escala. Os participantes incapazes de falar ou completar os testes de inteligência anteriores foram submetidos a *Raven's Coloured Progressive Matrices*. Além disso, 12% dos pacientes não puderam ser avaliados por nenhum desses testes devido a atrasos no desenvolvimento, assim, os autores optaram por considerar a presença de deficiência intelectual com base na sua apresentação clínica e funcional. Por fim, os transtornos de déficit de atenção/hiperatividade e do espectro autista foram diagnosticados, respectivamente, com base na versão curta da *Conners' Parent Rating Scale* e na *Developmental, Diagnostic and Dimensional Interview – short version (3Di-sv)* Thangarajh et al.⁴⁶ produziram um questionário direcionado aos pais ou responsáveis legais para a coleta de informações quanto a atrasos no desenvolvimento da fala, dificuldades de aprendizagem e diagnóstico prévio de TEA ou TDAH, disponibilizando também um espaço para que outras preocupações individuais pudessem ser reportadas. A escala *IOWA Conners* foi aplicada para investigação de comportamento desatento-hiperativo e de oposição desafiante. Já os sintomas relacionados ao ajuste psicossocial foram avaliados por meio da *Personal Adjustment and Role Skills Scale (PARS-III)*.

O trabalho de Vicari et al.⁵⁰ teve como foco a detecção de déficits na aprendizagem implícita, o que foi investigado através da aplicação da *Serial Reaction Time Task (SRTT)*. Tanto pacientes com DMD quanto um grupo controle de meninos saudáveis foram submetidos ao teste para posterior comparação de seus desempenhos.

Quatro estudos, por outro lado, não utilizaram instrumentos psicométricos validados e optaram por outras formas de avaliar o desempenho neuropsicológico de seus integrantes. Mirski e

Crawford⁵¹ basearam a avaliação cognitiva em atrasos na progressão acadêmica e na necessidade de educação especial durante os primeiros anos escolares. Darmahkasih et al⁴⁸ revisaram formulários padronizados (*History and Present Illness*, HPI), preenchidos pelos profissionais durante as visitas clínicas dos pacientes, e as definições dos distúrbios analisados foram fornecidas pelos próprios autores. De forma similar, Lee et al.⁴⁵ revisaram informações de prontuário referentes à consulta mais recente e a um, três e cinco anos antecedentes ao período de realização do estudo. Thangarajh et al.⁴⁴ basearam-se nos relatos de pais ou cuidadores, coletados por meio de um questionário aplicado na primeira visita clínica do estudo. Já Hendriksen et al.⁴⁹ enviaram um questionário on-line, desenvolvido para a pesquisa, direcionado ao preenchimento pelos pais ou pelos pacientes com o auxílio de seus responsáveis. Tal formulário requeria o fornecimento de informações clínicas e sobre comorbidades diagnosticadas previamente, com foco maior na investigação da presença de epilepsia. Todas essas informações encontram-se sumarizadas na tabela 5.

Tabela 5 – Instrumentos psicométricos e formas de avaliação neuropsicológica utilizadas nos estudos selecionados.

Autor	Forma de avaliação
Banihani et al. ⁴⁷	<i>Conners Third Edition</i> <i>Conners Parents Rating Scales-Revised</i> <i>Conners Teachers Rating Scales-Revised</i> Critérios da AAIDD DSM-IV <i>Leiter International Performance Scale – R</i> <i>Stanford-Binet-IV</i> WAIS WIAT-II / WIAT-III WISC-III / WISC-IV WPPSI-III / WPPSI-IV
Darmahkasih et al. ⁴⁸	Revisão de formulários padronizados do centro
Hendriksen et al. ⁴⁹	Questionário on-line
Lee et al. ⁴⁵	Revisão de prontuários
Mirski e Crawford ⁵¹	Situação acadêmica
Pane et al. ⁵³	<i>Wechsler Scale</i> DSM-IV CPRS-R:L CTRS-R:L
Pane et al. ²³	<i>Griffiths Scale of Mental Development</i> <i>Child Behavior Checklist</i> <i>Conners' Parent Rating Scale</i> (versão curta) 3Di-sv
Ricotti et al. ⁵²	<i>Raven's Coloured Progressive Matrices</i> SCDC WISC-IV WPPSI-III
Thangarajh et al. ⁴⁴	Questionário aplicado na primeira visita clínica
Thangarajh et al. ⁴⁶	<i>IOWA Conners</i> PARS-III Questionário
Vicari et al. ⁵⁰	SRTT

Legenda: AAIDD, American Association on Intellectual and Developmental Disabilities. CPRS-R:L, *Conners Parents Rating Scales-Revised*. CTRS-R:L, *Conners Teachers Rating Scales-Revised*. 3Di-sv, *Developmental, Diagnostic and Dimensional Interview – short version*. DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*. PARS-III, *Personal Adjustment and Role Skills Scale-III*. SCDC, *Social Communication Disorder Checklist*. SRTT, *Serial Reaction Time Task*. WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale*. WIAT-II/III, *Wechsler Individual Achievement Test-II/III*. WISC-III/IV, *Wechsler Intelligence Scale for Children-III/IV*. WPPSI-III/IV, *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III/IV*.

5.5 Síntese de resultados

5.5.1 Manifestações não-motoras comportamentais, emocionais e psiquiátricas

Nos estudos analisados, as comorbidades psiquiátricas mais frequentes em portadores de DMD foram transtorno de déficit da atenção e hiperatividade^{44,46-49,52,53}, transtorno do espectro autista^{44,46-49,52}, transtorno obsessivo-compulsivo^{45,47-49} e sintomas de ansiedade^{45,47-49,52} ou depressão^{44,45,48,49,52} (Tabela 6).

A prevalência do TDAH variou de 4.8% no trabalho de Thangarajh et al.⁴⁴ a 32.2% na pesquisa de Banihani et al.⁴⁷. Ricotti et al.⁵² relataram uma proporção ainda maior (44%) de pacientes com sintomas de desatenção. A associação dessa patologia com mutações distais foi encontrada por Darmahkasih et al.⁴⁸ ($p = 0.003$), Pane et al.⁵³ ($p < 0.05$) e Ricotti et al.⁵² ($p = 0.039$), o que diferiu dos resultados de Banihani et al.⁴⁷ ($p > 0.9$) e Thangarajh et al.⁴⁶ ($p = 0.27$), que não identificaram influência das isoformas afetadas sobre tal comorbidade. A relação entre a presença de TDAH e o tipo de mutação identificada também foi investigada por Thangarajh et al.⁴⁶ ($p = 1.00$) e Pane et al.⁵³ ($p > 0.05$), tendo este último pesquisado ainda a conexão com o regime de uso de corticosteroides ($p > 0.05$) e o fato do paciente conseguir andar ou não ($p > 0.05$). O uso de glicocorticoides relacionado à presença de TDAH ($p = 0.47$) também foi investigado por Banihani et al.⁴⁷ e Thangarajh et al.⁴⁴ Nesses casos, não se encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa entre as variáveis.^{44,46,47,53}

A menor amostra de pacientes com DMD concomitantemente autistas foi relatada no estudo de Thangarajh et al.⁴⁶ (1.7%), enquanto a maior proporção foi identificada por Ricotti et al.⁵² (21%). Com relação ao TOC, prevalências similares foram encontradas por Banihani et al.⁴⁷ (5.1%) e Hendriksen et al.⁴⁹ (4.8%), com uma porcentagem maior reportada por Darmahkasih et al.⁴⁸ (25%) e Lee et al.⁴⁵ (14%). Sintomas de ansiedade foram reportados em 6.6% dos participantes no estudo de Hendriksen et al.⁴⁹ e 32.6% dos integrantes da pesquisa de Darmahkasih et al.⁴⁸. Já no que tange à depressão, Thangarajh et al.⁴⁴ identificaram uma prevalência de 0.6%, enquanto Ricotti et al.⁵² relataram problemas de internalização, o que incluía a depressão e ansiedade, em 24% dos pacientes. Nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a prevalência dessas comorbidades e a localização^{44,46-48,52} ou o tipo^{46,47} de mutação no gene DMD ($p > 0.05$). De forma similar, autismo e depressão não se mostraram mais ou menos prevalentes em pacientes tratados com glicocorticoides ($p = 0.99$ e $p = 0.45$, respectivamente).⁴⁴

Tabela 6 – Prevalência das comorbidades psiquiátricas mais comuns nos estudos selecionados.

Autor	TDAH	TEA	TOC	Ansiedade	Depressão
Banihani et al. ⁴⁷	19/59 (32.2%)*	9/59 (15.3%)#	3/59 (5.1%)^	16/59 (27.1%) ^Δ	NR
Darmahkasih et al. ⁴⁸	220/700 (31.4%)	53/700 (7.6%)	175/700 (25%)	228/700 (32.6%)	111/700 (15.9%)
Hendriksen et al. ⁴⁹	19/228 (8.8%)	22/228 (9.6%)	11/228 (4.8%)	15/228 (6.6%)	8/228 (3.5%)
Lee et al. ⁴⁵	NR	NR	15/107 (14%)	27/107 (25.2%)	14/107 (13.1%)
Mirski e Crawford ⁵¹	NR	NR	NR	NR	NR
Pane et al. ⁵³	33/103 (32%)	NR	NR	NR	NR
Pane et al. ²³	NR	NR	NR	NR	NR
Ricotti et al. ⁵²	38/87 (44%)** 21/87 (24%)*	18/87 (21%)##	NR	21/87 (24%) ^{ΔΔ}	21/87 (24%) ^{ΔΔ}
Thangarajh et al. ⁴⁴	8/174 (4.8%)	5/173 (2.9%)	NR	NR	1/174 (0.6%)
Thangarajh et al. ⁴⁶	14/183 (8%)	3/178 (1.7%)	NR	NR	NR
Vicari et al. ⁵⁰	NR	NR	NR	NR	NR

Legenda: TDAH, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. TEA, transtorno do espectro autista. TOC, transtorno obsessivo-compulsivo. NR, não relatado. Medidas de precisão foram apresentadas apenas por Banihani et al.⁴⁷ e Ricotti et al.⁵². *32.2% (IC 95%: 20.6 - 45.6). **Referente à desatenção; 44% (95% IC: 33 - 54). ***Referente à hiperatividade; 24% (95% IC: 16 - 34). #15.3% (95% IC: 7.2 - 27). ##21% (95% IC: 13 - 31). ^5.1% (95% IC: 1.1 - 14.2). ^Δ27.1% (95% IC: 16.4 - 40.3). ^{ΔΔ} Os sintomas de ansiedade e depressão foram agrupados por Ricotti et al.⁵² como problemas de internalização e por isso apresentam a mesma prevalência; 24% (95% IC: 16 - 34).

Além desses transtornos, outros distúrbios relacionados às emoções e ao comportamento foram investigados.^{46,48,49,52} Desregulação emocional e comportamental foi relatada em 271 pacientes no estudo de Darmahkasih et al.⁴⁸, correspondendo a 38.7% da amostra. Problemas comportamentais importantes também foram questionados por Thangarajh et al.⁴⁴ e reportados em 16.5% dos respondentes (28/174), porém nenhuma associação significativa com a localização das mutações (OR = 0.28; 95% IC: 0.07 - 1.09; p = 0.07 e OR = 0.68; 95% IC: 0.24 - 1.91; p = 0.47 para alterações nos éxons 45-50 e 1-44, respectivamente, quando comparadas a mutações distais ao éxon 51) ou com o uso de glicocorticoides (p = 0.15) foi

observada. Hendriksen et al.⁴⁹, por sua vez, questionaram os participantes quanto à presença de transtornos do sono, presentes em 7.5% deles.

Thangarajh et al.⁴⁶ identificaram risco elevado para dificuldades de ajuste psicossocial em 7 participantes (4%), não relacionado a características das mutações ($p > 0.05$). O comportamento de oposição desafiante também foi averiguado pelos autores⁴⁶ e reportado em 5% da amostra, o que evidenciou associação significativa com mutações em éxons distais ($p = 0.04$) e prevalência maior em pacientes com alterações pontuais do gene quando comparados àqueles com duplicações genéticas ($p = 0.01$).

Além dos problemas de internalização já relatados, Ricotti et al.⁵² também pesquisaram problemas de externalização, sendo eles o agrupamento de agressividade, hiperatividade, não-condescência e falta de controle, encontrados em 15% dos pacientes (95% IC: 9 – 24). Ainda nesse estudo⁵², a pontuação média na *Social Communication Disorder Scale* foi 7.8 (95% IC: 6.8 – 8.9), o que evidenciou prejuízos da comunicação social nessa amostra de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Tal score foi maior quanto mais distal o éxon atingido pela mutação ($p = 0.045$).⁵²

5.5.2 Manifestações não-motoras cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento

As alterações cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento foram investigadas de diversas formas nos estudos selecionados, sendo as mais comuns as dificuldades de aprendizado e deficiência intelectual (Tabela 7). Embora associação estatisticamente significativa entre mutações distais e dificuldade de aprendizado tenha sido encontrada por Thangarajh et al.⁴⁶ ($p = 0.03$), Banihani et al.⁴⁷ ($p = 0.07$) e Darmahkasih et al.⁴⁸ ($p = 0.476$) não identificaram tal relação. No estudo de Thangarajh et al.⁴⁴, o grupo com mutações nos éxons 45-50 mostrou menor probabilidade de apresentar dificuldade de aprendizado (OR = 0.09; 95% IC: 0.01-0.71; $p = 0.023$). De modo semelhante, Darmahkasih et al.⁴⁸ e Ricotti et al.⁵² reportaram maior prevalência de deficiência intelectual em alterações genéticas mais próximas à extremidade 3' ($p = 0.002$), enquanto Banihani et al.⁴⁷ ($p = 0.1$) e Thangarajh et al.⁴⁴ (OR = 0.24; 95% IC: 0.05 – 1.20; $p = 0.08$) relataram a ausência dessa associação. Thangarajh et al.⁴⁴ ainda constataram ausência de associação entre o uso de glicocorticoides e dificuldade de aprendizado ($p = 0.38$) ou deficiência intelectual ($p = 0.76$). Os autores⁴⁴ também investigaram a necessidade de cuidados especiais relativos à educação, reportando 39.2% dos respondentes com plano de educação individualizado, 27.2% utilizando serviços em sala de aula, 16.2% em educação

especial em meio período e 4.9% em educação especial em período integral. Tais particularidades educacionais foram associadas de forma significativa a mutações distais (OR = 0.17; 95% IC: 0.06 – 0.5; $p = 0.001$ e OR = 0.25; 95% IC: 0.10 – 0.65; $p = 0.004$ para mutações entre os éxons 45-50 e 1-44, respectivamente). Ademais, prejuízo intelectual moderado ($70 < IQ < 85$) foi descrito por Hendriksen et al.⁴⁹ ($n = 29$; 12.7%) e Pane et al.⁵³ ($n = 14$; 13.6%).

Histórico de atraso no desenvolvimento da fala em pacientes com DMD foi investigado por Darmahkasih et al.⁴⁸ (171/700; 24.4%), Thangarajh et al.⁴⁶ (74/192; 39%) e Thangarajh et al.⁴⁴ (57/174; 33.3%), sendo que os dois primeiros encontraram uma relação significativa entre esse problema e mutações em éxons distais ($p = 0.001$ e $p = 0.005$, respectivamente), a qual não foi explorada pelo último. Thangarajh et al.⁴⁴, por sua vez, não identificaram associação significativa entre atraso no desenvolvimento da fala e o uso de glicocorticoides ($p = 0.20$). Esses autores⁴⁴ também questionaram a prevalência de prejuízos na linguagem (24/174; 14.5%), transtorno de integração sensorial (6/174; 3.6%), retardo mental (4/174; 2.3%), atraso leve no desenvolvimento (40/172; 23.8%) e deficiência generalizada no desenvolvimento (2/171; 1.2%). Mais uma vez, relação significativa entre tais variáveis e o uso de glicocorticoides não foi constatada pelo estudo.⁴⁴ Dentre essas manifestações, a única que se mostrou mais prevalente em indivíduos com mutações distais quando comparadas àqueles com mutações entre os éxons 45-50 foram os prejuízos na linguagem (OR = 0.22; 95% IC: 0.06 – 0.87; $p = 0.031$).⁴⁴

Outro importante marco do desenvolvimento investigado foi o atraso no andar, e sua ligação com o atraso cognitivo foi explorada pelo trabalho de Mirski e Crawford⁵¹. Nesse estudo⁵¹, os pesquisadores identificaram uma forte associação entre tais variáveis ($X^2 21.6$, $p < 0.0001$), por outro lado, a idade de perda da deambulação independente não se mostrou relacionada à presença de disfunção intelectual ($p = 0.3$). Hendriksen et al.⁴⁹ ainda identificaram uma prevalência de 7.9% (18/228) de pacientes com epilepsia como comorbidade da distrofia muscular de Duchenne. Já Pane et al.²³ avaliaram o neurodesenvolvimento de maneira global, identificando 32% (26/81) dos participantes com um Quociente de Desenvolvimento (QD) limítrofe e 12.3% (10/81) com QD anormal. Nesse estudo, mutações distais foram associadas de forma estatisticamente significativa com menores pontuações totais ($p = 0.0034$), bem como nos seguintes domínios: pessoal e social ($p = 0.034$), audição e linguagem ($p = 0.012$), coordenação óculo-manual ($p = 0.009$) e realização ($p = 0.0007$).

Vicari et al.⁵⁰ buscaram averiguar especificamente a dimensão implícita do aprendizado. Os resultados da *Serial Reaction Time Task* não mostraram diferença entre o tempo de reação dos participantes com DMD no quarto bloco (O4), ordenado, e no quinto e último bloco (R5), aleatório ($p = 0.7$), o que diferiu do grupo controle ($p < 0.001$). Considerando que o esperado é um tempo de reação maior em R5 do que em O4, há evidência de prejuízo na aprendizagem sequencial entre os pacientes com Duchenne. A análise por regressão logística, baseada na diferença entre o tempo de reação R5 – O4, também foi capaz de prever de forma significativa ($p = 0.03$) se o indivíduo estava entre os meninos doentes ou entre os saudáveis (OR = 1.017; 95% IC: 1.006 – 1.029), não sendo observada associação genotípica-fenotípica relacionada a mutações distais nos portadores de DMD.

5.5.3 Agrupamento de sintomas

A coexistência de comorbidades no mesmo indivíduo foi explorada por três estudos^{45,48,52}. Darmahkasih et al.⁴⁸ reportaram 381/700 (54.5%) pacientes com dois ou mais sintomas emocionais, comportamentais e/ou alterações do neurodesenvolvimento. Os autores⁴⁸ ainda identificaram que 158/700 (22.6%) integrantes da pesquisa apresentavam uma quantidade superior ou igual a quatro comorbidades, relatando também maior prevalência nos indivíduos com mutações distais ($p = 0.016$). Ricotti et al.⁵², por sua vez, não encontraram tal associação ($p < 0.05$), mas também descreveram uma proporção considerável dessas manifestações nos pacientes com DMD. Segundo os pesquisadores⁵², 32/87 (37%) participantes possuía pelo menos dois sintomas associados, enquanto quatro ou mais comorbidades apareceram em 12/87 (14%) dos indivíduos investigados. Por fim, Lee et al.⁴⁵ identificaram 19/107 (17.7%) integrantes do estudo com pelo menos duas comorbidades entre ansiedade, depressão e TOC, enquanto um participante apresentou, além da DMD, essas três doenças de forma concomitante.

Tabela 7 – Prevalência das alterações cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento mais comuns nos estudos selecionados.

Autor	Dificuldade de aprendizado	Deficiência intelectual
Banihani et al. ⁴⁷	26/59 (44%)*	11/59 (18.6%)**
Darmahkasih et al. ⁴⁸	137/700 (19.6%)	26/700 (3.7%)
Hendriksen et al. ⁴⁹	87/228 (38.2%) [#]	11/228 (4.8%)
Lee et al. ⁴⁵	NR	NR
Mirski e Crawford ⁵¹	NR	NR
Pane et al. ⁵³	NR	27/103 (26.2%)
Pane et al. ²³	NR	NR
Ricotti et al. ⁵²	NR	34/130 (26%) ^Δ
Thangarajh et al. ⁴⁴	23/174 (13.8%)	11/171 (6.7%)
Thangarajh et al. ⁴⁶	49/178 (28%)	NR
Vicari et al. ⁵⁰	NR	NR

Legenda: NR, não relatado. Medidas de precisão foram apresentadas apenas por Banihani et al.⁴⁷ e Ricotti et al.⁵² *44% (95% IC: 31.2 – 57.6). **18.6% (95% IC: 9.7 – 30.9). [#]Leitura: 17 (7.5%); Aritmética: 21 (9.2%); Leitura e aritmética: 6 (2.6%); Outra dificuldade de aprendizado: 30 (13.2%); Desconhecida: 13 (5.7%). ^Δ26% (95% IC: 19 – 34).

6. DISCUSSÃO

A partir desta revisão sistemática, foi possível observar associações estatisticamente significantes entre a distrofia muscular de Duchenne e manifestações não-motoras no campo da psiquiatria e das funções corticais. Entretanto, nos estudos conduzidos em diferentes centros e países distintos, notou-se que, apesar de haver uma concordância no que tange à existência dessa associação, um consenso quanto à prevalência exata de tais comorbidades, bem como os fatores associados ao seu aparecimento, permanece incerto na literatura vigente.

Dos 1.983 participantes incluídos nos trabalhos revisados, haviam dois do sexo feminino, identificados no artigo de Darmahkasih et al.¹⁰ Resultado semelhante foi reportado na seleção da amostra de Conway et al.⁵⁵, os quais encontraram apenas nove meninas dentre 884 casos de DMD rastreados. Isso pode ser explicado pelo fato da distrofia muscular de Duchenne ser uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo as mulheres normalmente apenas carreadoras dessa condição.⁵⁶ Grande parte delas permanece assintomática, e em aproximadamente 8% dos casos, manifestações clínicas evidentes se desenvolvem, sendo a fraqueza muscular e a cardiomiopatia as mais comumente relatadas na literatura.⁵⁷ A discrepância encontrada na frequência da doença entre os sexos reflete uma lacuna existente no acervo científico no que se refere ao acometimento de pacientes do sexo feminino, embora déficits cognitivos subclínicos já tenham sido relatados em outras condições de saúde relacionadas a mutações no cromossomo X.^{58,59} Em 2018, uma revisão focada em carreadoras de distrofinopatias (Duchenne e Becker) foi realizada por Ishizak et al.⁶⁰, sendo identificadas também algumas anormalidades psicológicas em sua amostra – deficiência intelectual, dificuldade de aprendizado, problemas comportamentais, retardo mental e atraso na fala. Nesta revisão, a avaliação de carreadoras de mutação no gene DMD se limitou à identificação de mães biológicas dos participantes do estudo de Thangarajh et al.⁴⁶, o qual explorou a existência de uma associação entre o status materno de carreadora e a vulnerabilidade do seu filho em apresentar atraso no desenvolvimento da fala ($p = 0.35$) e dificuldade de aprendizado ($p = 0.14$). Assim, as peculiaridades de distúrbios extramusculares em carreadoras ou pacientes do sexo feminino fogem do escopo desta pesquisa e devem ser melhor exploradas em estudos posteriores.

Com relação à idade, a menor média identificada nos artigos desta revisão foi de 28 meses, no trabalho de Pane et al.²³, enquanto que Hendriksen et al.⁴⁹ relataram a maior delas, de 13.25 +/- 7.58 anos. Essa faixa etária é condizente com a evolução clínica da doença, visto que Ciafolani et al.⁵, por exemplo, reportaram uma idade média de 2.5 anos para os primeiros sintomas de DMD serem notados. A população pediátrica, com idades semelhantes às estudadas

nos trabalhos dessa revisão, também é majoritariamente explorada em estudos^{33,61} relacionados a intervenções terapêuticas para a distrofia muscular de Duchenne, pois é quando há maior possibilidade de modificação do curso da DMD. Embora estudos envolvendo adultos sejam menos comuns, possivelmente pela morte precoce e aparecimento de complicações importantes nos pacientes com idade mais avançada, os resultados do trabalho de Ueda et al.⁶² e uma metanálise publicada em 2005 por Cotton et al.⁶³ evidenciam que sequelas cognitivas da doença permanecem na fase adulta.

Cerca de 30 maneiras distintas de avaliação neuropsicológica foram empregadas pelos autores dos artigos selecionados, o que dificultou a sua comparação. Uma grande variedade nos instrumentos utilizados para análise comportamental e psicossocial de pacientes com distrofinopatias também foi identificada em uma revisão sistemática recente conduzida por Sarrazin et al.⁶⁴ O fato de alguns estudos terem se baseado total ou parcialmente na opinião ou relato de pais, cuidadores e especialistas para o diagnóstico das comorbidades investigadas, e não em instrumentos previamente validados para tal, representou uma limitação importante para os resultados dessa revisão. Portanto, embora guidelines internacionais⁹ e nacionais⁶⁵ atualmente endossem a importância da triagem regular de comorbidades neuropsicológicas, inclusive sugerindo o uso de determinadas escalas para constatação diagnóstica, o que se observa na prática é a ausência de uma investigação sistemática, padronizada, nesse grupo de indivíduos. Isso pode contribuir tanto para subestimação quanto superestimação da prevalência de certas patologias associadas à distrofia muscular de Duchenne.

Estudos prévios^{15,66-70} sugerem uma tendência dos pacientes com mutações distais no gene da distrofina a apresentarem um fenótipo de comprometimento cerebral e cognitivo, especialmente pela ausência das isoformas curtas Dp140 e Dp71. Pressupõe-se que esse fato possa estar relacionado à predominância da Dp71, em relação às outras isoformas da proteína, nos neurônios e em células da glia, além da grande concentração da Dp140 no tecido nervoso, principalmente durante os estágios de desenvolvimento fetal.⁷¹⁻⁷³ A isso, soma-se a crença de um efeito cumulativo, o qual prediz uma maior gravidade das manifestações neuropsiquiátricas quanto mais isoformas forem afetadas, ou seja, quanto mais próxima da extremidade 3' a alteração genética estiver.⁷⁰ Na amostra de artigos selecionada, no entanto, os resultados relativos a tal hipótese foram controversos. Observou-se que essa associação foi confirmada por alguns trabalhos^{23,44,46,48,52,53}, quanto a comorbidades pontuais, porém refutada por outros autores^{47,50} ou ainda dentro de um mesmo estudo ao se considerarem manifestações clínicas distintas^{23,44,46,48,52}. Ademais, dentre as pesquisas^{46,47,53} que investigaram a associação entre o

tipo de mutação e o aparecimento de determinada patologia associada à DMD, o único resultado significativo foi encontrado por Thangarajh et al.⁴⁶, que relataram uma maior prevalência de comportamento de oposição desafiante nos indivíduos com alterações pontuais em relação àqueles que apresentavam duplicações. Portanto, os dados reunidos nesta revisão corroboram a ideia de que, independente das características da sua mutação, indivíduos afetados pela distrofia muscular de Duchenne podem cursar com uma síndrome neuropsicológica associada. Em consonância com Snow et al.⁷⁴, D'Angelo et al.⁷⁵ e Bushby et al.⁷⁶, entende-se que tais distúrbios cognitivos, psicossociais e psiquiátricos resultam da interação de mecanismos complexos, ainda não totalmente compreendidos, que vão além de simples relações genóticas-fenotípicas e poderão ser melhor elucidados futuramente.

Outra hipótese explorada por Banihani et al.⁴⁷, Pane et al.⁵³ e Thangarajh et al.⁴⁴ foi a relação entre o uso de glicocorticoides e a presença das comorbidades investigadas. Apesar de efeitos adversos cognitivos e comportamentais terem sido previamente associados a essa classe de medicamentos,⁷⁷ nenhum dos autores^{44,47,53} encontrou resultados significativos acerca dessa ligação. Tal achado é consistente com os reportados por outros estudos⁷⁸⁻⁸⁰, porém uma limitação importante de todos os artigos foi o desenho de corte transversal, visto que um estudo longitudinal realizado por Conway et al.⁵⁵ foi capaz de identificar associação significativa entre a utilização de corticoesteroides e alterações de comportamento. Na perspectiva de Brown et al.⁸¹, ainda, o uso prolongado de prednisona pode estar relacionado a mudanças no humor e problemas de memória que estabilizam ao longo do tempo, embora uma amostra muito pequena de pacientes com DMD tenha sido investigada para chegar a essa conclusão. Mirski e Crawford⁵¹, por sua vez, relataram uma forte associação entre atraso cognitivo e atraso no andar, enquanto nenhuma associação foi observada entre a gravidade do declínio motor e a presença de disfunção intelectual. Em contraste, outros estudos que exploraram a perda da mobilidade e sua influência no perfil emocional e comportamental desses pacientes sugerem a existência de uma conexão entre esses fatores.⁷⁸⁻⁸⁰

Com relação às comorbidades comportamentais, emocionais, psiquiátricas, cognitivas, intelectuais e do neurodesenvolvimento, as mais frequentemente reportadas pelos artigos reunidos nesta revisão foram: TDAH, TEA, TOC, ansiedade, depressão, dificuldade de aprendizado e deficiência intelectual. Esse resultado condiz com o reportado na literatura atual.^{9,65,74} Outros distúrbios que também se mostraram comuns nessa população foram os problemas relacionados à linguagem e os atrasos no desenvolvimento de maneira global. Embora valores bastante variáveis acerca da prevalência de tais patologias tenham sido

identificadas pelos diferentes autores, de forma geral, foi observado um acometimento maior dos pacientes com DMD em comparação à população saudável.^{17,82-99} As disparidades entre as medidas psicométricas utilizadas, bem como entre a idade média e o tamanho amostral dos estudos, podem ter contribuído para essa divergência. Para um entendimento mais assertivo da prevalência exata de portadores da distrofia muscular de Duchenne atingidos também por tais disfunções, recomenda-se uma investigação universal e padronizada dessas doenças em todos os pacientes. Ademais, um ponto ressaltado por Darmahkasih et al.⁴⁸, Lee et al.⁴⁵ e Ricotti et al.⁵² foi o agrupamento de sintomas, sendo a coexistência de mais de uma comorbidade no mesmo indivíduo relatada em vários pacientes incluídos nos seus trabalhos. A presença concomitante de transtornos neuropsiquiátricos distintos também foi reconhecida previamente por outros autores, como Simonoff et al.⁹⁰ Tal entendimento é importante na medida em que alerta para a possibilidade de sobreposição de diagnósticos, já que manifestações semelhantes podem ser comuns a mais de uma doença.

A ausência de distrofina em áreas do sistema nervoso central tem sido apontada como base fisiopatológica para o estabelecimento desse espectro de sintomas não-motores. Estruturalmente, a redução do volume total cerebral e da substância cinzenta, bem como alterações da microestrutura da substância branca e da permeabilidade celular, já foram descritas em indivíduos acometidos pela distrofia muscular de Duchenne.^{100,101} O complexo glicoproteico associado à distrofina, como um todo, tem sido relacionado a etapas importantes do desenvolvimento, como os processos de mielinização e migração neuronal, orientação axonal, assim como o crescimento e ramificação dos dendritos.¹⁰² Além disso, o papel da distrofina na comunicação e plasticidade sináptica, bem como na atuação de neurotransmissores - especialmente glutamato e GABA -, é bem documentado⁶⁶ e parece explicar, por exemplo, o possível efeito epileptogênico causado pela disfunção dessa proteína, como relatado por Hendriksen et al.⁴⁹ Outras anormalidades histológicas, metabólicas e eletroencefalográficas também já foram observadas nesse grupo de pacientes e refletem os diversos distúrbios que afetam seus circuitos corticais, hipocámpais e cerebelares, cuja integridade é fundamental para o desempenho adequado da memória e de funções executivas.¹⁰³

Pais, responsáveis e educadores, assim como os profissionais de saúde, precisam ser esclarecidos sobre possíveis manifestações não-motoras para que o seu reconhecimento precoce possibilite uma rápida intervenção, além de um planejamento terapêutico cauteloso e individualizado de acordo com as necessidades de cada enfermo. Um tratamento integral, farmacológico ou não, das comorbidades impacta diretamente a qualidade de vida, sobrevida e

a reabilitação adequada desses pacientes, influenciando o seu grau de independência, inserção social e o fornecimento de uma rede de suporte consistente. Outras consequências positivas do tratamento concomitante dessas condições são a melhora do desempenho acadêmico, redução dos riscos relacionados ao abuso de substâncias químicas e suicídio, além de atenuação do comprometimento funcional significativo e uma transição mais suave para a vida adulta.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Os resultados apresentados por esta revisão endossam a necessidade de programas educacionais tanto para profissionais de saúde quanto para os pacientes e suas famílias no que concerne às dimensões neuropsicológicas da distrofia muscular de Duchenne. O entendimento dessa associação permite, ainda, que atrasos diagnósticos devido às manifestações não-motoras sejam evitados, mitigando os desafios que envolvem o reconhecimento da DMD e seu impacto psicossocial. Reforça-se, também, a importância da triagem sistemática dessas comorbidades de forma universal nos portadores da doença, a fim de oferecê-los o melhor cuidado possível.

Considerando o status de doença rara atribuído à DMD, esta revisão reuniu estudos com amostras relativamente maiores quando comparadas às dos trabalhos normalmente realizados nesta área, o que pode refletir dados mais representativos da realidade. Uma limitação que deve ser ressaltada, no entanto, é o caráter retrospectivo e/ou transversal dos artigos revisados, o qual reforça a carência de estudos longitudinais e prospectivos sobre este tema. Outra questão é o fato de apenas uma das pesquisas⁴⁴ ter incluído um país emergente, com o restante tendo sido conduzido em nações desenvolvidas. Assim, o panorama dos pacientes com DMD em territórios periféricos não foi englobado pelo presente trabalho.

7. CONCLUSÃO

Em suma, observou-se que a síndrome neuropsicológica associada à distrofia muscular de Duchenne pode se apresentar de forma bastante heterogênea, com manifestações diversas na área da psiquiatria, emoção, comportamento e cognição. Nesse contexto, TDAH, TEA, TOC, ansiedade, depressão, dificuldade de aprendizado e deficiência intelectual foram as manifestações não-motoras mais frequentemente relatadas na literatura revisada. Embora a prevalência exata de tais patologias permaneça incerta, essa associação é irrefutável e deve ser reconhecida por médicos e por toda a equipe multidisciplinar encarregada do cuidado do paciente com DMD. Ademais, a influência de fatores como o tipo e localização das mutações e o uso de glicocorticoides sobre o fenótipo se mostrou controversa e deve ser questionada. Contudo, resultados mais esclarecedores acerca desses aspectos dependem da sistematização e de uma linearidade na avaliação e rastreio desses indivíduos.

Pode-se inferir que a pluralidade na apresentação clínica resulta do envolvimento da distrofina em vários processos cerebrais complexos, o que faz com que a sua disfunção afete um leque amplo de funções fisiológicas para além do âmbito motor. Condições socioambientais e predisposições particulares também podem favorecer o surgimento de determinadas comorbidades em detrimento de outras e devem ser investigadas em novos estudos. Entende-se, portanto, que a abordagem terapêutica desse grupo de pacientes também não pode ser unânime e precisa levar em conta as peculiaridades de cada caso.

8. FINANCIAMENTO

Não houve financiamentos.

REFERÊNCIAS

1. Thangarajh M. The Dystrophinopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Mar 20];25(6):1619–39. Available from: <http://journals.lww.com/00132979-201912000-00008>
2. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes [Internet]. Vol. 2, *Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2003 [cited 2020 Mar 21]. p. 731–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442203005854>
3. Leigh F, Ferlini A, Biggar D, Bushby K, Finkel R, Morgenroth LP, et al. Neurology care, diagnostics, and emerging therapies of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Feb 24];142(Suppl 2):S5–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30275245>
4. Araujo APQC, De Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França Junior MC, et al. Consenso brasileiro sobre distrofia muscular de duchenne. Parte 1 diagnóstico, corticoterapia e perspectivas. Vol. 75, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2017. p. 589–99.
5. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al. Delayed Diagnosis in Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*. 2009 Sep 1;155(3):380–5.
6. Hrach HC, Mangone M. miRNA profiling for early detection and treatment of duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 2;20(18).
7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management [Internet]. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 Mar 20]. p. 251–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300243>
8. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management [Internet]. Vol. 17, *The Lancet*

- Neurology. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 Mar 23]. p. 347–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300255>
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan [Internet]. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 May 7]. p. 445–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300267>
 10. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2020 Mar 22];61(4):466–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.26803>
 11. Sarrazin E, Hagen M Von Der, Schara U, Von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Mar 21];18(1):38–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379813001396>
 12. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. 2002.
 13. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: Frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 May 29 [cited 2020 Feb 24];23(5):477–81. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807309775>
 14. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-Scale, Verbal, and Performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2007 Feb 13 [cited 2020 Feb 24];43(7):497–501. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.2001.tb00750.x>
 15. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in duchenne muscular dystrophy. Nogales-Gadea G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jan 20 [cited

- 2020 Feb 24];5(1):e8803. Available from:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0008803>
16. van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 May 7];99(12):1074–7. Available from:
<http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/archdischild-2014-306366>
 17. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):367–80.
 18. Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2020 Mar 21];368:l7012. Available from:
<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l7012>
 19. Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, Maruo K, Rodger S, Kirschner J, et al. A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: Implications of early diagnosis. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Feb 24];27(10):894–904. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807665>
 20. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule [Internet]. Vol. 34, *Muscle and Nerve*. 2006 [cited 2020 May 4]. p. 135–44. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20586>
 21. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: Lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2004 May [cited 2020 Mar 22];8(3):145–53. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379804000467>
 22. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* [Internet]. 1988 Jan [cited 2020 May 6];2(1):90–5. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0888754388901139>

23. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Mar 22];23(6):451–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896613000850>
24. Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, Scheuerbrandt G, Moat SJ, Eyskens F, et al. Identifying non-duchenne muscular dystrophy-positive and false negative results in prior duchenne muscular dystrophy newborn screening programs: A review [Internet]. Vol. 73, *JAMA Neurology*. American Medical Association; 2016 [cited 2020 Feb 24]. p. 111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594870>
25. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Feb 24];25(4):536–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773723>
26. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2013 Oct 23 [cited 2020 Mar 20];21(10):1049–53. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejhg2012301>
27. Acharya K, Ackerman PD, Ross LF. Pediatricians' attitudes toward expanding newborn screening. *Pediatrics*. 2005 Dec 1;116(4):e476–84.
28. Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: A psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(2).
29. Vita GL, Vita G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurological Sciences*. Springer; 2020. p. 1–7.
30. Araújo AP de QC, Deco MC de, Klôh B de S, Costa MR da, Góis FV de, Guimarães AFCM. Diagnosis delay of Duchenne Muscular Dystrophy. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2004 Jun;4(2):179–83.
31. De Santana A, Moreira S, Prufer A, Araújo QC. Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne Duchenne Muscular Dystrophy: lack of early symptoms recognition on primary care and diagnosis delay. Vol. 45, *Revista Brasileira de Neurologia*. 2009.

32. Bendixen RM, Houtrow A. Parental Reflections on the Diagnostic Process for Duchenne Muscular Dystrophy: A Qualitative Study. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Mar 22];31(3):285–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891524516302516>
33. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2123–31.
34. Translarna (atalureno): novo registro - Busca - Anvisa [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5491903&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=translarna-atalureno-novo-registro&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Datalureno%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true
35. Krebs G, Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents [Internet]. Vol. 100, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2015 [cited 2021 Apr 18]. p. 495–9. Available from: </pmc/articles/PMC4413836/>
36. Marcks BA, Weisberg RB, Dyck I, Keller MB. Longitudinal course of obsessive-compulsive disorder in patients with anxiety disorders: A 15-year prospective follow-up study. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2011 [cited 2021 Apr 18];52(6):670–7. Available from: </pmc/articles/PMC3683832/>
37. Brakoulias V, Starcevic V, Belloch A, Dell’Osso L, Fer rão YA, Fontenelle LF, et al. International prescribing practices in obsessive–compulsive disorder (OCD). *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Apr 18];31(4):319–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hup.2541>

38. Connolly SD, Suarez L, Sylvester C. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents [Internet]. Vol. 13, *Current Psychiatry Reports*. Springer; 2011 [cited 2021 Apr 18]. p. 99–110. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-010-0173-z>
39. Hussain FS, Dobson ET, Strawn JR. Pharmacologic Treatment of Pediatric Anxiety Disorders [Internet]. Vol. 3, *Current Treatment Options in Psychiatry*. Springer; 2016 [cited 2021 Apr 18]. p. 151–60. Available from: </pmc/articles/PMC5026391/>
40. Dobson ET, Strawn JR. Pharmacotherapy for Pediatric Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Evaluation of Efficacy, Safety and Tolerability [Internet]. Vol. 18, *Pediatric Drugs*. Springer International Publishing; 2016 [cited 2021 Apr 18]. p. 45–53. Available from: </pmc/articles/PMC4925147/>
41. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, et al. A 2- to 7-Year Follow-up Study of 54 Obsessive-Compulsive Children and Adolescents. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2021 Apr 18];50(6):429–39. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1993.01820180023003>
42. Mancebo MC, Boisseau CL, Garnaat SL, Eisen JL, Greenberg BD, Sibrava NJ, et al. Long-term course of pediatric obsessive-compulsive disorder: 3 years of prospective follow-up. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];55(7):1498–504. Available from: </pmc/articles/PMC4624317/>
43. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339.
44. Thangarajh M, Spurney CF, Gordish-Dressman H, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM, et al. Neurodevelopmental Needs in Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). *PLoS Curr* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 11];10. Available from: </pmc/articles/PMC6209412/>
45. Lee AJ, Buckingham ET, Kauer AJ, Mathews KD. Descriptive Phenotype of Obsessive

- Compulsive Symptoms in Males With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Apr 3];33(9):572–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073818774439>
46. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology* [Internet]. 2019 Oct 22 [cited 2020 Dec 7];93(17):E1597–604. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008363>
 47. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2020 Mar 21];30(11):1472–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073815570154>
 48. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 7];61(4):466–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.26803>
 49. Hendriksen RGF, Vles JSH, Aalbers MW, Chin RFM, Hendriksen JGM. Brain-related comorbidities in boys and men with Duchenne Muscular Dystrophy: A descriptive study. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Dec 7];22(3):488–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379817301320>
 50. Vicari S, Piccini G, Mercuri E, Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, et al. Implicit learning deficit in children with Duchenne muscular dystrophy: Evidence for a cerebellar cognitive impairment? Kim H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Dec 7];13(1):e0191164. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0191164>
 51. Mirski KT, Crawford TO. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: Implication for early diagnosis. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Feb 24];165(5):1008–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149498>
 52. Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*

- [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Dec 7];58(1):77–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.12922>
53. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, D'Amico A, Bianco F, Vasco G, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in duchenne muscular dystrophy: Phenotype-genotype correlation. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Dec 7];161(4):705-709.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234761200296X>
 54. Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Villanova M, Brancalion B, et al. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Apr 3];23(4):313–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896613000370>
 55. Conway KC, Mathews KD, Paramsothy P, Oleszek J, Trout C, Zhang Y, et al. Neurobehavioral Concerns among Males with Dystrophinopathy Using Population-Based Surveillance Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2021 Apr 3];36(6):455–63. Available from: <https://journals.lww.com/00004703-201507000-00009>
 56. Lee SH, Lee JH, Lee KA, Choi YC. Clinical and genetic characterization of female dystrophinopathy. *J Clin Neurol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Mar 22];11(3):248–51. Available from: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2015.11.3.248>
 57. Silva TH da, Anequini IP, Fávero FM, Voos MC, Oliveira ASB, Telles JAR, et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 22];78(3):143–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190168>
 58. Sprouse C, King J, Helman G, Pacheco-Colón I, Shattuck K, Breeden A, et al. Investigating neurological deficits in carriers and affected patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Apr 11];113(1):136–41. Available from: [/pmc/articles/PMC4458385/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458385/)
 59. Filley CM, Brown MS, Onderko K, Ray M, Bennett RE, Berry-Kravis E, et al. White matter disease and cognitive impairment in FMR1 premutation carriers. *Neurology* [Internet]. 2015 May 26 [cited 2021 Apr 11];84(21):2146–52. Available from:

- /pmc/articles/PMC4451047/
60. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature [Internet]. Vol. 28, *Neuromuscular Disorders*. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2021 Apr 10]. p. 572–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896617313354>
 61. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2016 Jun 1;173:207-213.e3.
 62. Ueda Y, Suwazono S, Maedo S, Higuchi I. Profile of cognitive function in adults with duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Apr 11];39(3):225–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760416301747>
 63. Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: Further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Apr 11];47(4):257–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162205000496>
 64. Hellebrekers DMJ, Lionarons JM, Faber CG, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; A Systematic Review of the Literature [Internet]. Vol. 44, *Journal of Pediatric Psychology*. Oxford University Press; 2019 [cited 2021 Apr 12]. p. 1205–23. Available from: <https://academic.oup.com/jpepsy/article/44/10/1205/5552123>
 65. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 2: Rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jul 1;76(7):481–9.
 66. Daoud F, Candelario-Martínez A, Billard JM, Avital A, Khelifaoui M, Rozenvald Y, et al. Role of Mental Retardation-Associated Dystrophin-Gene Product Dp71 in Excitatory Synapse Organization, Synaptic Plasticity and Behavioral Functions. Andreu AL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Aug 10 [cited 2021 Apr 12];4(8):e6574. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0006574>

67. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol* [Internet]. 2011 Sep 12 [cited 2021 Apr 12];258(9):1610–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-011-5979-z>
68. Hodgson S V., Abbs S, Clark S, Manzur A, Heckmatt JZH, Dubowitz V, et al. Correlation of clinical and deletion data in Duchenne and Becker muscular dystrophy, with special reference to mental ability. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 1992 [cited 2021 Apr 12];2(4):269–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/096089669290059F>
69. Moizard MP, Billard C, Toutain A, Berret F, Marmin N, Moraine C. Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet* [Internet]. 1998 Oct 30 [cited 2021 Apr 12];80(1):32–41. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19981102\)80:1%3C32::AID-AJMG6%3E3.0.CO;2-Y](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19981102)80:1%3C32::AID-AJMG6%3E3.0.CO;2-Y)
70. Daoud F, Angeard N, Demerre B, Martie I, Benyaou R, Leturcq F, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3779–94.
71. Blake DJ, Love DR, Tinsley J, Morris GE, Turley H, Gatter K, et al. Characterization of a 4.8kb transcript from the duchenne muscular dystrophy locus expressed in schwannoma cells. *Hum Mol Genet*. 1992 May;1(2):103–9.
72. Lidov HGW, Selig S, Kunkel LM. Dp140: A novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1995 Mar [cited 2021 Apr 15];4(3):329–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7795584/>
73. Tadayoni R, Rendon A, Soria-Jasso LE, Cisneros B. Dystrophin Dp71: The smallest but multifunctional product of the duchenne muscular dystrophy gene [Internet]. Vol. 45, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2012 [cited 2021 Apr 15]. p. 43–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-011-8218-9>
74. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: A review [Internet]. Vol. 37,

- Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2013 [cited 2021 Apr 15]. p. 743–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763413000766>
75. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi G Pietro, Magri F, Del Bo R, et al. Neurocognitive profiles in duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Apr 15];45(5):292–9. Available from: </pmc/articles/PMC3200430/>
76. Bushby KMD, Appleton R, Anderson LVB, Welch JL, Kelly P, Gardner-Medwin D. DELETION STATUS AND INTELLECTUAL IMPAIRMENT IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1995 Nov 12 [cited 2021 Apr 15];37(3):260–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.1995.tb12000.x>
77. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, Wolkowitz OM, Sternberg EM, Bender BG, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: Psychological, cognitive, and behavioral effects [Internet]. Vol. 171, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2014 [cited 2021 Apr 17]. p. 1045–51. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2014.13091264>
78. Darke J, Bushby K, Couteur A Le, McConachie H. Survey of behaviour problems in children with neuromuscular diseases. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2006 May [cited 2021 Apr 17];10(3):129–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379806000687>
79. Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, Cyrulnik SE. Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Apr 17];27(6):470–6. Available from: <http://journals.lww.com/00004703-200612000-00003>
80. Hendriksen JGM, Poysky JT, Schrans DGM, Schouten EGW, Aldenkamp AP, Vles JSH. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: Psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* [Internet]. 2009 Sep 21 [cited 2021 Apr 17];34(1):69–78. Available from: <https://academic.oup.com/jpepsy/article-lookup/doi/10.1093/jpepsy/jsn067>
81. Brown ES, Vera E, Frol AB, Woolston DJ, Johnson B. Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *J Affect Disord* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Apr

- 17];99(1–3):279–83. Available from: [/pmc/articles/PMC1852520/](#)
82. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Apr 17];15(1):53–63. Available from: [/pmc/articles/PMC2797569/](#)
83. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. In: *Annual Review of Public Health* [Internet]. 2007 [cited 2021 Apr 17]. p. 235–58. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>
84. Leonard HL, Ale CM, Freeman JB, Garcia AM, Ng JS. Obsessive-compulsive disorder [Internet]. Vol. 14, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2005 [cited 2021 Apr 17]. p. 727–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105649930500060X>
85. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents [Internet]. Vol. 8, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 1999 [cited 2021 Apr 17]. p. 445–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056499318301639>
86. Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: Findings from a systematic review of the literature. *Int J Lang Commun Disord* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2021 Apr 17];35(2):165–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1080/136828200247133>
87. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2021 Apr 17];9(3):490–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-012-0135-8>
88. Taylor B, Jick H, MacLaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: Time trend from 2004–2010 in children aged 8 years. *BMJ Open* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Apr 17];3(10):e003219. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
89. Hiscock H, Bayer JK, Lycett K, Ukoumunne OC, Shaw D, Gold L, et al. Preventing mental health problems in children: The Families in Mind population-based cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Dec 8 [cited 2021 Apr 17];12(1):420. Available from:

- <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-420>
90. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 Apr 17];47(8):921–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856708600593>
 91. Lundy CT, Doherty GM, Hicks EM. Should creatine kinase be checked in all boys presenting with speech delay? Commentary [Internet]. Vol. 92, *Archives of Disease in Childhood*. 2007 [cited 2021 Apr 17]. p. 647–9. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2007.117028>
 92. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2021 Apr 17];69(4):1–12. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm?s_cid=ss6904a1_w
 93. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Apr 17];69(4):372–80. Available from: </pmc/articles/PMC3445020/>
 94. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Apr 17];164(6):942–8. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
 95. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jan 13 [cited 2021 Apr 17];352(2):165–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647579>
 96. Altarac M, Saroha E. Lifetime prevalence of learning disability among US children. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2021 Apr 17];119(SUPPL. 1):S77–83. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2089L

97. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: The Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2021 Apr 17];108(5):1155–61. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.108.5.1155>
98. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2001 Jun 27 [cited 2021 Apr 17];285(24):3093–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.24.3093>
99. Chakrabarti S, Fombonne MRCPE, Psych FRC. Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children: Confirmation of High Prevalence [Internet]. Vol. 162, *Am J Psychiatry*. 2005 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org>
100. Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, Spitali P, Ginjaar IB, Wokke BH, et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Apr 12];76(3):403–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24222>
101. Gunnarson E, Zelenina M, Aperia A. Regulation of brain aquaporins. *Neuroscience* [Internet]. 2004 Jan [cited 2021 Apr 18];129(4):945–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452204007316>
102. Waite A, Brown SC, Blake DJ. The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease [Internet]. Vol. 35, *Trends in Neurosciences*. 2012 [cited 2021 Apr 12]. p. 487–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223612000550>
103. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy [Internet]. Vol. 125, *Brain*. Oxford University Press; 2002 [cited 2021 Apr 12]. p. 4–13. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awf012>
104. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];55(1):56–64. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.55.1.56>
105. Woodward LJ, Fergusson DM. Life course outcomes of young people with anxiety

disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001 Sep [cited 2021 Apr 18];40(9):1086–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709604512>

106. Kaplow JB, Curran PJ, Angola A, Jane Costello E. The Prospective Relation between Dimensions of Anxiety and the Initiation of Adolescent Alcohol Use. *J Clin Child Adolesc Psychol* [Internet]. 2001 Aug [cited 2021 Apr 18];30(3):316–26. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/S15374424JCCP3003_4

ANEXOS

ANEXO A – Protocolo de avaliação de qualidade dos estudos (STROBE)

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Control: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Control: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Control: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Continua

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de viéses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do *checklist*, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.^{24,25} A *checklist* do STROBE é mais adequadamente utilizada em conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de *checklist* para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.