

# Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy

## *O retardo mental na distrofia muscular de Duchenne*

Flávia Nardes<sup>1</sup>, Alexandra P. Q. C. Araújo<sup>2</sup>, Márcia Gonçalves Ribeiro<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Fazer um levantamento da literatura médica destinada ao estudo das disfunções cognitivas nos pacientes com distrofia muscular de Duchenne, através da descrição dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor e dos testes psicométricos para quantificação da inteligência.

**Fontes dos dados:** Revisão não sistemática sobre os aspectos da cognição na distrofia muscular de Duchenne nas principais bases médicas científicas: MEDLINE, LILACS, Biblioteca Cochrane e SciELO.

**Síntese dos dados:** Os pacientes com distrofia muscular de Duchenne apresentaram atraso para marcha e desenvolvimento da linguagem, os quais se correlacionaram a menores pontuações nos testes de inteligência no futuro. Há marcante disfunção nos subtestes das habilidades verbais.

**Conclusões:** A média do coeficiente de inteligência encontra-se com um desvio padrão abaixo da média populacional. Quanto maior a disfunção cognitiva, piores serão os aspectos relacionados à morbidade e mortalidade na doença.

*J Pediatr (Rio J).* 2012;88(1):6-16: Distrofia muscular de Duchenne, retardo mental, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

### Abstract

**Objective:** To survey the medical literature directed to the study of cognitive dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy through description of the milestones of neurological development and psychometric tests for quantifying intelligence.

**Sources:** Non-systematic review of aspects of cognition in Duchenne muscular dystrophy in the major medical scientific bases: MEDLINE, LILACS, SciELO and Cochrane Library.

**Summary of the findings:** Patients with Duchenne muscular dystrophy exhibited delay in walking and language development, which correlated with lower scores on future intelligence tests. There is marked impairment in the verbal subtests.

**Conclusions:** Average IQ has standard deviation below the average of the population. The greater the cognitive impairment, the worse aspects related to morbidity and mortality in the disease will be.

*J Pediatr (Rio J).* 2012;88(1):6-16: Duchenne muscular dystrophy, mental retardation, delay milestones, neurological development delay.

### Introdução

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) (Online Mendelian Inheritance in Man®, OMIM 310200) é uma doença de herança recessiva, ligada ao X, que afeta músculos esqueléticos, coração e cérebro, com evolução progressiva até o óbito por volta da segunda década, geralmente provocado por eventos cardiopulmonares<sup>1</sup>.

A DMD afeta um em cada 3.600 a 6.000 meninos nascidos vivos e ocorre como resultado de mutações no gene da distrofina (locus Xp21.2)<sup>2</sup>. Cerca de 1/3 de todos os novos casos diagnosticados decorre de mutações "novas"<sup>3,4</sup>. A distrofina é uma grande proteína estrutural (427 kDa) cuja função é conectar o citoesqueleto interno da fibra esquelé-

1. Mestranda, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. Neurologia Infantil, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

2. Professora associada, Departamento de Pediatria, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

3. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Nardes F, Araújo AP, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(1):6-16.

Artigo submetido em 09.08.11, aceito em 23.08.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2148>

tica com as proteínas de matriz extracelular, estabilizando a contração muscular<sup>5</sup>. Na DMD, a proteína está ausente ou disfuncionante, resultando, assim, em um desequilíbrio na integridade da bicamada lipídica da membrana, com influxo de cálcio e necrose celular<sup>6,7</sup>.

A doença manifesta-se precocemente na infância com atraso na conduta motora. A fraqueza motora é mais exuberante nos membros inferiores e se expressa através da dificuldade de correr, subir escadas, pular, marcha na ponta dos pés e quedas frequentes. A paresia é progressiva até a perda da marcha, por volta de 11-12 anos<sup>8</sup>. Ocorre fibrose das fibras musculares cardíacas, resultando em cardiomiopatia dilatada e distúrbios do ritmo e condução após 10 anos de idade<sup>9</sup>. Os músculos respiratórios também são afetados, e após os 10 anos observa-se o desenvolvimento de um distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade vital forçada entre 8 e 12% ao ano<sup>9,10</sup>. A escoliose está presente em praticamente todos os pacientes e se acentua após a perda da deambulação, contribuindo bastante para a redução da capacidade vital respiratória<sup>11</sup>. As fraturas de ossos longos ocorrem geralmente devido à queda em 21-44% dos meninos<sup>12-14</sup>.

Além do atraso motor, observa-se também atraso da linguagem. O retardo mental (RM) é um aspecto bastante frequente entre meninos com DMD, afetando cerca de 30% deles. Essa prevalência é maior do que a observada na população geral, na qual se observam taxas de RM de aproximadamente 1%. A média do coeficiente de inteligência (QI) dos pacientes com DMD é de 85, ou seja, abaixo do QI considerado normal na população geral, que oscila entre 90 e 120. Geralmente, o QI verbal é mais intensamente afetado que o QI executivo. A gravidade do RM não parece se correlacionar com a intensidade da fraqueza muscular. Além da disfunção cognitiva, também se observa nessa doença maior frequência de comorbidades psiquiátricas, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade<sup>15</sup>.

O presente artigo objetiva levantar a literatura médica destinada ao estudo das disfunções cognitivas nos pacientes com DMD através da descrição dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor e dos testes psicométricos para quantificação da inteligência. Assim, pretende-se destacar o atraso para aquisição das habilidades neuropsicomotoras, bem como o menor desempenho intelectual nos testes psicométricos nas crianças portadoras dessa distrofia, ressaltando as possíveis explicações fisiopatológicas que determinam a maior probabilidade de RM em uma doença de natureza muscular periférica.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão não sistemática sobre os aspectos da cognição na DMD nas principais bases médicas científicas: MEDLINE, LILACS, Biblioteca Cochrane e SciELO, buscando-se palavras-chave como inteligência, cognição, funcionamento cerebral, sistema nervoso central, testes psicométricos, escalas de desenvolvimento neuropsicomotor, atraso global do desenvolvimento e retardo mental na distrofia muscular de Duchenne, e seus respectivos termos

na língua inglesa. Em função da relativa escassez de publicações científicas sobre o tema, a pesquisa bibliográfica não foi limitada por data. Foram selecionados apenas os periódicos publicados em língua inglesa ou português e aqueles que constavam como disponíveis nas revistas indexadas ao portal de periódicos CAPES.

Pretendeu-se, com isso, descrever a sequência dos marcos de desenvolvimento neuropsicomotor e seus aspectos cognitivos nas crianças com DMD, estabelecendo as discrepâncias nas idades cronológicas para aquisição das habilidades motoras, adaptativas, pessoal-sociais e linguagem. Além disso, será possível avaliar as diferenças de desempenho intelectual nos principais testes psicométricos aplicados a crianças com DMD, quando comparadas aos controles saudáveis, conforme o esperado, haja vista a maior prevalência de RM nessa população.

## Resultados

### **O desenvolvimento neuropsicomotor na DMD**

O atraso motor na DMD é um evento plenamente conhecido pelos neurologistas. Menos conhecido é o retardo para as aquisições das habilidades de linguagem nessas crianças. São observações clínicas intrigantes, pois, *a priori*, não se esperariam alterações nas funções corticais superiores em uma doença de natureza muscular periférica.

Na Tabela 1, que se encontra ao final deste artigo, resumem-se diversas observações sobre como se processam as etapas do desenvolvimento neuropsicomotor nas crianças com DMD.

### **O desenvolvimento cognitivo na DMD**

O déficit cognitivo na distrofia é um aspecto clínico conhecido, inclusive referido por Duchenne em 1868, na primeira descrição clínica da doença. Embora muitos pesquisadores em décadas passadas (Gowers, 1879; Morrow & Cohen, 1954; Whalton & Natrass, 1954; Sherwin & McCully, 1961; e Lincoln & Staples, 1977) tenham refutado a hipótese do RM ser uma manifestação clínica associada à distrofia, atualmente existem esmagadoras evidências corroborando a incorporação desse achado ao cenário semiológico da doença<sup>20</sup>.

Cotton et al.<sup>21</sup>, Allen & Rodgin<sup>22</sup>, Karagan<sup>23</sup>, Leibowitz & Dubowitz<sup>24</sup> e Prosser et al.<sup>25</sup> observaram que as crianças com distrofia apresentam um perfil intelectual deficitário. A média de QI nesse grupo é inferior à média populacional, embora a gravidade desse achado não se correlacione com a intensidade da fraqueza muscular ou níveis séricos de creatinofosfoquinase.

Na Tabela 2, poderemos sumarizar os resultados das diversas avaliações e medidas cognitivas realizadas ao longo dos anos nos pacientes com distrofia.

## Discussão

Ao longo da história, os maiores focos da pesquisa sobre a fisiopatologia da DMD direcionaram-se ao estudo

das disfunções músculo-esqueléticas. Ainda hoje, pouco se conhece sobre as manifestações psicocognitivas da doença e suas bases etiopatogênicas. Entretanto, considerando-se que uma extensa fatia das crianças com DMD possui RM, é importante reunir os resultados da literatura científica sobre esse tópico para melhor compreender quais são esses déficits e a melhor estratégia para abordá-los.

Segundo Haggerty, a inteligência inclui "sensação, percepção, associação, memória, imaginação, discriminação, julgamento e raciocínio"<sup>34,35</sup>. É um desafio discernir o início da inteligência. Acredita-se que seu desenvolvimento após o nascimento comece no lactente com a substituição das respostas reflexas e involuntárias ao meio externo por habilidades sensório-motoras mais elaboradas. No início do século passado, autores como Bowlby (1951), Kirman (1953) e Bailey (1933) acreditavam que o diagnóstico de RM através de testes neuropsicológicos não poderia ser feito em crianças menores de 2 anos. Por outro lado, Gesell, em 1943, acreditava que praticamente todos os casos de deficiência cognitiva poderiam, sim, ser identificados ainda no primeiro ano de vida, desde que houvesse atraso neuropsicomotor. O atraso global das quatro condutas do neurodesenvolvimento (motora, adaptativa, pessoal-social e linguagem) se correlaciona com pontuações baixas nos testes de inteligência no futuro<sup>36</sup>. Em 1983, Kaminer verificou que a grande maioria das crianças com RM iniciou a marcha apenas aos 17 meses, corroborando, assim, a correlação associativa entre RM e atraso neuropsicomotor. Outros estudiosos, como Matsuishi em 1984, também encontraram a mesma correlação associativa<sup>37,38</sup>.

A Associação Americana de Retardo Mental (AARM) define o RM como a incapacidade intelectual associada a duas ou mais das seguintes habilidades adaptativas: comunicação, independência no lar, interação com a comunidade, autocuidados de saúde e segurança, lazer, autocuidados de higiene, autodireção, funções acadêmicas e funções laborais. Esses critérios clínicos diagnósticos de RM devem estar presentes antes de 18 anos. Para avaliar o nível de inteligência, são necessários critérios clínicos sobre o comportamento adaptativo do indivíduo em relação ao meio e critérios psicométricos (através de testes ou escalas)<sup>39</sup>.

As funções intelectuais geralmente são testadas através de testes de QI para crianças acima de 5 anos. Uma pontuação abaixo de 68 na escala de Stanford-Binet ou abaixo de 70 no teste de Wechsler define a presença de disfunção intelectual<sup>40</sup>. Em 1968, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu os quatro níveis de RM, que vigoram até os dias atuais no manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV):

RM profundo: QI abaixo de 20-25;

RM grave: QI entre 20-25 e 35-40;

RM moderado: QI entre 35-40 e 50-55;

RM leve: QI entre 50-55 até 70.

O QI considerado normal na população varia em pontuação de 90 a 120. A representação gráfica do QI geral segue um padrão de distribuição normal ou gaussiano, ou seja, aproximadamente 95% da população encontra-se entre os escores de 90 a 120, 2,5% abaixo de 90 (disfunção cognitiva)

e 2,5% acima de 120 (superioridade cognitiva). Aqueles cuja pontuação obtida estiver entre 71 e 84 são denominados como portadores de QI limítrofe ou *borderline*. Do ponto de vista funcional, os indivíduos com RM leve e moderado seriam então enquadrados como "educáveis"; aqueles com RM grave seriam denominados "treináveis"; e aqueles com RM profundo seriam os "dependentes"<sup>39</sup>.

Ao contrário da elevada prevalência de RM entre os pacientes com DMD, estima-se que na população essas taxas sejam de 1 a 3%, discretamente mais frequente no grupo masculino, em uma proporção entre homens e mulheres de 1,3 e 1,9:1<sup>41</sup>.

### **O atraso neuropsicomotor na DMD**

Com o acompanhamento da coorte de 22 pacientes com DMD feita por Parsons et al., verificou-se um atraso motor e de linguagem tanto pelas escalas de Denver quanto pela escala de Griffiths<sup>18</sup>.

De acordo com a avaliação de 130 pacientes com DMD feita por Cyrulnik et al., as crianças com distrofia sentaram-se, engatinharam, ficaram de pé e andaram mais tarde quando comparadas aos controles saudáveis. Similarmente, o início das primeiras palavras e a construção de sentenças verbais foram observados em idade posterior. Por outro lado, essa mesma análise não demonstrou diferenças nas idades para aquisição de controle vesical e retal entre ambos os grupos. Outro desdobramento importante foi a constatação de que as crianças com DMD e que tiveram atraso na fala tiveram pior desempenho nos testes de vocabulário quando comparadas àquelas que não tinham histórico de atraso de linguagem. A análise comparativa entre as crianças com DMD com e sem atraso motor também revelou diferenças, ou seja, aquelas que adquiriram a marcha mais tardiamente apresentaram menor rendimento cognitivo nos testes de raciocínio. A hipótese etiopatológica levantada por esse grupo foi a de que a mesma área encefálica responsável pelo aprendizado e coordenação motoras – cerebelo – também participa das habilidades cognitivas. De fato, estudos com tomografia por emissão de pósitrons nos pacientes com DMD revelam que o cerebelo – uma área rica em distrofina – apresenta um baixo metabolismo energético de glicose, achado que sustenta parcialmente a hipótese anterior<sup>19</sup>.

### **A disfunção cognitiva na DMD**

De acordo com os resultados de Prosser et al. durante a aplicação do Wechsler Intelligence Scale for Children, Wechsler Intelligence Scale for Adult e escala de Stanford-Binet em crianças com DMD, observou-se uma redução de intelectualidade neste grupo, prejuízo este não progressivo com o passar dos anos e sem correlacionar-se com a gravidade ou estágio da doença. As condições socioeconômicas não foram determinantes para o RM, pois um QI normal foi verificado nos irmãos saudáveis desses pacientes. Esse grupo de estudiosos não constatou diferenças significativas nas pontuações de QI verbal e executivo<sup>25</sup>.

Por outro lado, em 1974, Marsh & Munsat, ao estudarem 34 meninos com DMD, encontraram mais baixa pontuação

no QI verbal quando comparado ao QI executivo. Entretanto, apesar de o déficit de QI verbal não ser progressivo com o passar dos anos, o QI executivo deteriora na medida em que a fraqueza muscular se acentua, pois muitos subtestes dependem da agilidade manual<sup>26</sup>.

Segundo a extensa metanálise feita por Cotton et al., 30% dos pacientes com DMD apresentam RM, sendo a grande maioria (79%) classificada como leve. Também observou-se que o déficit é maior para o domínio verbal do que para o domínio executivo, sendo as principais dificuldades encontradas para funções como nomeação, fluência verbal, linguagem expressiva e receptiva, leitura e aprendizado verbal<sup>21</sup>.

Hinton et al., ao avaliarem 41 crianças portadoras de DMD, observaram que existe na DMD pior desempenho nas habilidades matemáticas, com déficit de atenção e memória. Contudo, nas provas de capacidade visuoespacial, os portadores de DMD tiveram desempenho similar ao dos seus controles, indicando que o aprendizado visual dessas crianças é melhor que o verbal. Além de Hinton, outros autores já haviam descrito piores escores de QI verbal nas crianças com DMD, como Billard et al., em 1992; Ogasawara, em 1989; e Whelan, em 1987. Tem sido sugerido que a distrofina possa desempenhar um papel estabilizador nos neurônios, semelhante à sua função na célula muscular, contribuindo, assim, para a integridade das sinapses. A distrofina está localizada nos dendritos e tende a se agregar nas densidades pós-sinápticas, sugerindo seu possível papel na transmissão interneuronal<sup>27</sup>.

Wicksell et al. encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os escores de memória (curta e longa duração), aprendizado e capacidade executiva na comparação de crianças com DMD e seus respectivos controles<sup>28</sup>.

Em 2004, Hinton et al. aprofundaram-se na análise das habilidades acadêmicas dos portadores de distrofia para testar a suspeita de que o déficit de memória verbal imediata seria o cerne principal de todas as demais incapacidades escolares. Os resultados obtidos durante a análise de 26 pacientes foram similares àqueles encontrados em 2001, ou seja, pior desempenho em todas as áreas acadêmicas no grupo afetado, especialmente matemática. De fato, as crianças com distrofia tinham mau desempenho em todas as provas que dependiam de escutar uma informação ou uma sequência de comandos para serem executadas. Permitiu-se, assim, concluir que a capacidade limitada de armazenamento da memória imediata é a causa central das inabilidades acadêmicas. A dislexia não foi imputada como etiologia das dificuldades de alfabetização dessas crianças, como outros autores sugeriram no passado (Billard et al. em 1992, Dorman et al. em 1988). Acredita-se que os piores resultados nos marcos de decodificação fonológica encontrados em outros estudos sejam também consequentes à deficiência maior, que se encontra na memória verbal imediata<sup>29</sup>.

Em 2007, esse mesmo grupo buscou avaliar as funções verbais e de memória na distrofia. Após a realização de testes específicos de linguagem, concluíram que a doença afeta de forma específica as competências da linguagem: crianças com DMD têm maiores dificuldades nos testes de recordação de

sentenças. Para eles, a DMD não afeta globalmente todas as habilidades verbais. Apenas a memória imediata encontra-se prejudicada, estando os processos de consolidação e recuperação da informação intactos<sup>30</sup>.

Cyrulnik et al., ao estudarem 20 crianças com DMD, observaram que havia atraso global do neurodesenvolvimento, bem como déficit de atenção/memória, linguagem receptiva e expressiva, capacidade visuoespacial, controle motor fino, bem como nas capacidades sociais, aproximadamente um desvio padrão abaixo do esperado<sup>19</sup>. Essa mesma autora já havia descrito 1 ano antes que as crianças com DMD que apresentam atraso motor e nos marcos de linguagem nos primeiros anos de vida possuirão pior desempenho nos testes de inteligência após os 4 anos e maior déficit cognitivo<sup>19</sup>.

Enquanto alguns autores como Hinton et al.<sup>27</sup> e Cyrulnik et al.<sup>31</sup> observaram piores escores para o QI verbal, se comparado ao QI executivo na DMD, o grupo de Donders & Taneja<sup>32</sup> encontrou desempenhos inferiores em ambos os testes. Taneja et al. verificaram disfunção de memória visual e funções executivas não verbais, tal como Wicksell et al. em 2004<sup>28</sup>.

Em 2009, o grupo de Wingeier et al. encontrou a mesma média de QI na DMD que aquela já consagrada na literatura, ou seja, uma pontuação de 88 (inteligência *borderline*). Nessa análise, cerca de 24% da amostra foi enquadrada com RM leve (QI < 70). A perda total ou disfunção da isoforma Dp140 da distrofina parece se correlacionar mais fortemente com o prejuízo intelectual nos meninos com distrofia<sup>33</sup>.

## Conclusão

De acordo com a revisão proposta, constatamos que o QI dos pacientes com DMD encontra-se cerca de um desvio padrão abaixo da média considerada normal e que a distribuição dessa pontuação no grupo segue também um padrão normal ou gaussiano<sup>21</sup>.

As dificuldades nos subtestes verbais aplicados aos pacientes com DMD são evidentes, como referem diversos autores: repetição de história (Billard et al., 1992; Hinton et al., 2000, 2001; Wicksell et al., 2004), repetição de sentença (Billard et al., 1992; Hinton et al., 2007), recordação de dígitos (Billard et al., 1998; Hinton et al., 2000, 2001; Ogasawara, 1989; Wicksell et al., 2004) e escala de dígitos (Anderson et al., 1988; Billard et al., 1998; Dorman et al., 1988; Hinton et al., 2000, 2001, 2004.; Sollee et al., 1985; Ogasawara, 1989; Whelan, 1987; Wicksell et al., 2004). Esses problemas nas funções verbais podem ser decorrentes de falhas de processamento fonoaudiológico e de leitura, como afirmam muitos autores. De acordo com Cyrulnik et al., as disfunções de neurodesenvolvimento e de psicocognição observadas na distrofia são resultantes da ausência completa ou parcial da distrofina no sistema nervoso central. Essa proteína é encontrada nos terminais neuronais pós-sinápticos do córtex, hipocampo e cerebelo, áreas intensamente envolvidas com o raciocínio e aprendizado<sup>42</sup>.

Contudo, observamos que, apesar de transcorridos 143 anos desde a primeira descrição clínica da doença feita por

Duchenne e dos extensos avanços técnico-científicos biológicos, ainda hoje restam muitas perguntas a serem respondidas sobre o funcionamento cerebral na DMD.

Existem poucas publicações direcionadas ao sequenciamento cronológico dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor na distrofia, a fim de estabelecer o tempo médio para aquisição de cada uma das condutas específicas. Krajewska, em 1977, observou que 58% dos pacientes com DMD adquiriam a marcha apenas aos 19 meses, em média<sup>16</sup>. Sabe-se que as crianças com DMD desenvolvem-se mais lentamente, como destacaram Smith et al. em 1990<sup>17</sup>, sendo o atraso não somente constatado nos domínios motores, como seria de se esperar em uma doença muscular periférica. Cerca de 60% dos pacientes com DMD adquiriam a marcha apenas aos 19 meses em média. O atraso da linguagem e das habilidades pessoais e sociais é precursor do baixo rendimento intelectual e dificuldades comportamentais no futuro.

Assim como para outras doenças que cursam com déficit intelectual, os neuropediatras carecem de instrumentos de avaliação psicométrica de simples e prática aplicabilidade no dia-a-dia para "quantificar" o grau dessa deficiência. A escala de Gesell para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor é amplamente difundida no cenário da pediatria e logra de conhecimento e prestígio no meio. Contudo, sua utilidade restringe-se até os 5 anos. A partir da idade escolar, existe uma carência de método de avaliação cognitiva para aplicação na consulta médica. As escalas de Wechsler e Stanford-Binet – apesar de completas e extensas – são longas e exclusivas do campo da neuropsicologia e, por isso, não utilizadas na semiologia médica de rotina. Portanto, a neurologia infantil se utiliza das definições clínicas estabelecidas pela OMS para diagnosticar e graduar o RM.

A observação de que crianças com DMD que apresentam atraso motor e de linguagem são exatamente as mesmas que desenvolverão no futuro diversas dificuldades acadêmicas nos mais variados domínios da cognição proporciona a constatação de que o baixo rendimento intelectual desse grupo não se deve apenas a incapacitação motora e trans-

tornos emocionais, mas principalmente a alterações precoces do sistema nervoso central. Isso reflete a necessidade da criação de estratégias de estimulação pedagógica e fonoaudiológica precoces para o grupo de crianças com DMD e atraso neuropsicomotor, pois as dificuldades escolares já serão previstas.

Para professores e educadores, é importante o conhecimento de que, diferente da natureza progressiva da fraqueza muscular, o déficit intelectual não se acentua com o passar do tempo. Mesmo aqueles mais limitados do ponto de vista motor são capazes de executar suas funções superiores. Conforme sugere Hinton et al., algumas estratégias de ensino podem ser úteis para minimizar o déficit de memória de curta duração nesses pacientes, tais como: uso de frases diretas e curtas, fracionamento de comandos, repetição da informação e uso de recursos visuais no processo pedagógico.

Da mesma forma, observa-se escassez de estudos com amostras maiores de pacientes voltados à análise de possíveis associações entre o atraso neuropsicomotor e RM com pior evolução clínica. Segundo Mochizuki et al., em 2008, de acordo com a análise de 194 pacientes com DMD, 38% apresentaram RM leve, e esse grupo iniciou a marcha mais tardiamente (média de 18,6 meses), perdeu a marcha mais cedo (média de 10,2 anos), necessitou mais precocemente de suporte ventilatório (média de 19,9 anos) e nutricional (média de 24,5 anos) e veio a falecer mais cedo (25 anos) que o grupo com DMD sem RM. Portanto, o tratamento e cuidados com os pacientes com DMD e RM devem ser mais meticulosos do que para aqueles com DMD e sem RM<sup>43</sup>.

Se há, de fato, uma correlação estatisticamente significativa entre RM e pior prognóstico na DMD, tanto nos aspectos da morbidade quanto da mortalidade, é necessário que o diagnóstico de déficit cognitivo seja feito precocemente. O objetivo dessa detecção nas fases iniciais é instalar reabilitação fonoaudiológica e psicopedagógica ainda na lactância e pré-escola para melhorar a qualidade de vida das crianças e suas famílias.

**Tabela 1** - Marcos do desenvolvimento na distrofia muscular de Duchenne

<b>Autores</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Escalas e testes neuropsicológicos</b>	<b>Resultados</b>
Krajewska (1977) <sup>16</sup>	Observacional descritivo retrospectivo 129 pacientes com DMD		58% dos pacientes com DMD. Atraso da marcha: idade média para o início da deambulação foi de 19 meses.

**Tabela 1** - Marcos do desenvolvimento na distrofia muscular de Duchenne (continuação)

<b>Autores</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Escalas e testes neuropsicológicos</b>	<b>Resultados</b>
Smith et al. (1990) <sup>17</sup>	Observacional descritivo prospectivo  33 pacientes com DMD (média de 3,4 anos)	Griffiths Developmental Scales Reynell Language Scales British Picture Vocabulary Scales	Atraso motor e deterioração progressiva da força ao longo do tempo nos pacientes com DMD.  Atraso de linguagem nos pacientes com DMD. Fatores como inteligência materna, ambiente familiar e nível sociocultural não influenciavam o atraso do desenvolvimento.
Parsons et al. (2004) <sup>18</sup>	Quantitativo e semiquantitativo  Coorte de 129.094 meninos testados por exames de triagem neonatal em 8 anos: 22 meninos confirmados para DMD	Griffiths Developmental Scales Denver Development Screening Test	Os pacientes com DMD apresentaram os seguintes resultados segundo os critérios de Denver:  Atraso motor para: - sentar (média de 8 meses) - 72%; - andar sem apoio (média de 16 meses) - 89%; - subir escadas (média 18 meses) - 81%; - chutar a bola (média de 25 meses) - 60%; - pular (média de 18 meses) - 57%.  Atraso de linguagem: - primeiras palavras (média de 13 meses) - 47%; - sentenças completas (média de 29 meses) - 53%.  Os pacientes com DMD apresentaram os seguintes resultados na escala Griffiths: - 56% da amostra obteve uma pontuação de desenvolvimento dentro da média; - 31% da amostra obteve uma pontuação de desenvolvimento abaixo da média; - 13% da amostra apresentou déficit de desenvolvimento.
Cyrułnik et al. (2007) <sup>19</sup>	Observacional descritivo retrospectivo e prospectivo  130 pacientes com DMD (média: 9 anos)  59 controles saudáveis (média: 9,85 anos)	Manual for the Child Behavior Checklist Denver Development Screening Test  Testes psicométricos: - Peabody Picture - Vocabulary Test - Raven's Colored - Progressive Matrices	Pacientes com DMD ( $p < 0,001$ ) Atraso na conduta motora: - sentar-se (38%); - engatinhar (60%); - ficar de pé (56%); - andar (70%).  Atraso de linguagem: - início das primeiras palavras (42%); - início da formação de frases (49%); - início da leitura (94%).  Ausência de diferenças estatisticamente significativas para habilidade de controle esfínctérico.  Os pacientes com DMD e atraso da fala apresentaram maior déficit cognitivo no teste de vocabulário ( $p$ -valor $< 0,001$ ).  Pacientes com DMD e atraso na fala: pontuação 95. Pacientes com DMD sem atraso na fala: pontuação 107.

**Tabela 2** - Escalas de inteligência na distrofia muscular de Duchenne

<b>Autores</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Escalas e testes neuropsicológicos</b>	<b>Resultados</b>																																
Prosser et al. (1969) <sup>25</sup>	Observacional descritivo prospectivo  47 pacientes com DMD 47 controles saudáveis	WISC WAIS Stanford-Binet Scale	Os pacientes com DMD apresentaram baixa pontuação no QI quando comparados aos controles saudáveis. QI médio: 85 (pacientes com DMD) <i>versus</i> 105 (controles saudáveis). 31% dos pacientes com DMD apresentaram QI abaixo da média.  Distribuição do QI entre o grupo DMD e grupo controle:																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>QI</th> <th>Categoria</th> <th>DMD (%)</th> <th>Controles (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 130</td> <td>Muito superior</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>120-129</td> <td>Superior</td> <td>0</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>110-119</td> <td>Normal superior</td> <td>6</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>90-109</td> <td>Média</td> <td>35</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>80-89</td> <td>Normal inferior</td> <td>29</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>70-79</td> <td>Limitrofe</td> <td>10</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>&lt; 69</td> <td>Retardo mental</td> <td>21</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	QI	Categoria	DMD (%)	Controles (%)	> 130	Muito superior	0	2	120-129	Superior	0	7	110-119	Normal superior	6	16	90-109	Média	35	50	80-89	Normal inferior	29	16	70-79	Limitrofe	10	7	< 69	Retardo mental	21	2
QI	Categoria	DMD (%)	Controles (%)																																
> 130	Muito superior	0	2																																
120-129	Superior	0	7																																
110-119	Normal superior	6	16																																
90-109	Média	35	50																																
80-89	Normal inferior	29	16																																
70-79	Limitrofe	10	7																																
< 69	Retardo mental	21	2																																
			<p>Os QI verbal e executivo estiveram abaixo da média na mesma proporção no grupo de pacientes com DMD.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Média de QI verbal: 87,1.</li> <li>- Média de QI executivo: 88,0.</li> </ul>																																
Marsh & Munsat (1974) <sup>26</sup>	Observacional prospectivo descritivo  34 pacientes com DMD  Grupo 1 (7,2 anos): levemente afetados na execução das AVD  Grupo 2 (10,85 anos): moderadamente a gravemente afetados na execução das AVD  1.100 controles saudáveis (5-15 anos)	WISC	O grupo de pacientes com DMD apresentou uma pontuação de QI abaixo da média quando comparados aos controles saudáveis.  Grupo 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>- QI verbal: 85,3 (percentis 10 e 20 da média normal para a idade);</li> <li>- QI executivo: 97,6 (percentis 40 e 50 da média normal para a idade);</li> <li>- QI total: 90,4 (percentil 25 da média normal para a idade).</li> </ul> Grupo 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>- QI verbal: 87,5 (percentil 20 da média normal para a idade);</li> <li>- QI executivo: 89,7 (percentil 25 da média normal para a idade);</li> <li>- QI total: 87,4 (percentil 20 da média normal para a idade).</li> </ul> <p>A pontuação no QI verbal foi cerca de 12 pontos mais baixa que a pontuação no QI executivo no grupo dos pacientes com DMD.</p>																																
Cotton et al. (2001) <sup>21</sup>	Metanálise a partir de 32 estudos desenvolvidos de 1980 até 2000  1.224 pacientes com DMD (média de 12,6 anos)		Os pacientes com DMD têm um QI total médio abaixo daquele encontrado na população geral (p-valor < 0,005). <ul style="list-style-type: none"> <li>- QI médio da população: 100;</li> <li>- QI médio dos pacientes com DMD: 80,2.</li> </ul>																																

DMD = distrofia muscular de Duchenne; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; WAIS = Wechsler Intelligence Scale for Adult; QI = coeficiente de inteligência; AVD = atividades de vida diária (alimentação, vestimenta, higiene, locomoção); CVLT-C = California Verbal Learning Test for children; CELF = Clinical Evaluation of Language Fundamentals; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; CMS = Children's Memory Scale; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children; SON-R = Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence Test for Children; WAIS-III = Wechsler Intelligence Scale for Adults; WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children.

**Tabela 2** - Escalas de inteligência na distrofia muscular de Duchenne (continuação)

Autores	Metodologia	Escalas e testes neuropsicológicos	Resultados
Cotton et al. (2001) <sup>21</sup>			<p>34,8% dos pacientes com DMD têm pontuação no QI &lt; 70 e são considerados como portadores de retardo mental. Neste grupo, encontram-se as seguintes subcategorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retardo mental leve (QI 50-70): 79,3%;</li> <li>- retardo mental moderado (QI 35-50): 19,3%;</li> <li>- retardo mental grave (QI 20-35): 1,1%;</li> <li>- retardo mental profundo (QI &lt; 20): 0,3%.</li> </ul> <p>O déficit na inteligência verbal é maior do que o déficit inteligência executiva no grupo de pacientes com DMD, porém sem significância estatística.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- QI médio verbal: 80,4;</li> <li>- QI médio executivo: 85,4.</li> </ul>
Hinton et al. (2001) <sup>27</sup>	<p>Observacional descritivo prospectivo</p> <p>41 pacientes com DMD (6-16 anos)</p> <p>41 controles saudáveis (6-16 anos)</p>	<p>Capacidade verbal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wepman Auditory Discrimination Test</li> <li>- Boston Naming Test</li> <li>- Semantic Verbal Fluency</li> <li>- Token Test For Children</li> <li>- WISC-III</li> </ul> <p>Capacidade visuoespacial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ravens Colored Matrices</li> <li>- K-ABC</li> <li>- WISC-III</li> <li>- Woodcock-Johnson Cognitive Battery</li> </ul> <p>Atenção e memória:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WRAML</li> <li>- WISC-III</li> </ul> <p>Pensamento abstrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WISC-III</li> </ul> <p>Desempenho acadêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- compreensão</li> <li>- ditado</li> <li>- matemática</li> <li>- Woodcock Johnson Cognitive Battery</li> </ul>	<p>Pacientes com DMD apresentaram pior desempenho nas seguintes capacidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atenção e memória (p-valor &lt; 0,003);</li> <li>- pensamento abstrato (p-valor &lt; 0,003);</li> <li>- desempenho acadêmico (p-valor &lt; 0,003).</li> </ul>
Wicksell et al. (2004) <sup>28</sup>	<p>Observacional descritivo prospectivo</p> <p>20 pacientes com DMD (média: 9 anos)</p> <p>17 controles saudáveis (média: 9 anos)</p>	<p>Block Span</p> <p>Digit Span</p> <p>Story Recall</p> <p>Rey Auditory Verbal Learning Test</p> <p>Rey Complex Figure Test</p> <p>Spatial Learning Test</p> <p>Verbal Fluency</p> <p>Trail Making Test</p> <p>Tower of London</p> <p>Memory for Faces</p> <p>Raven's Colored Progressive Matrices</p>	<p>Os pacientes com DMD apresentaram piores resultados nos seguintes testes, quando comparados ao grupo controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- memória de curta duração (p-valor &lt; 0,0001);</li> <li>- memória de longa duração (p-valor &lt; 0,0001);</li> <li>- aprendizado (p-valor &lt; 0,001);</li> <li>- funções executivas (p-valor &lt; 0,0001).</li> </ul>

DMD = distrofia muscular de Duchenne; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; WAIS = Wechsler Intelligence Scale for Adult; QI = coeficiente de inteligência; AVD = atividades de vida diária (alimentação, vestimenta, higiene, locomoção); CVLT-C = California Verbal Learning Test for children; CELF = Clinical Evaluation of Language Fundamentals; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; CMS = Children's Memory Scale; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children; SON-R = Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence Test for Children; WAIS-III = Wechsler Intelligence Scale for Adults; WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children.

**Tabela 2** - Escalas de inteligência na distrofia muscular de Duchenne (continuação)

<b>Autores</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Escalas e testes neuropsicológicos</b>	<b>Resultados</b>
Hinton et al. (2004) <sup>29</sup>	Observacional descritivo prospectivo  26 pacientes com DMD (8-16 anos)  26 controles saudáveis (8-16 anos)	Desempenho acadêmico: - Woodcock-Johnson Achievement Battery - Ravens Colored Matrices  Capacidade verbal: - Peabody Picture - Vocabulary Test - Wepman Auditory - Discrimination Test - WISC-III - Child behavior checklist	Pacientes com DMD possuem pior desempenho nos seguintes testes (p-valor < 0,005): - desempenho acadêmico; - leitura, matemática e escrita; - capacidade verbal.
Hinton et al. (2007) <sup>30</sup>	Observacional descritivo prospectivo  50 pacientes com DMD (média: 9 anos e 4 meses)  24 irmãos saudáveis (média: 9 anos e 1 mês)  23 pacientes com paralisia cerebral (média: 7 anos e 8 meses)	CVLT-C CELF Peabody Picture Vocabulary Tests – III	Os pacientes com DMD apresentaram menores pontuações nos seguintes testes, quando comparados aos controles saudáveis: - CVLT-C (p-valor < 0,005); - CELF, subtestes de conceitos e direções e repetição de sentenças (p-valor 0,005).  Quando comparados aos pacientes com paralisia cerebral, os pacientes com DMD apresentaram menor rendimento no subteste de repetição de sentenças (p-valor < 0,002).
Cyrułnik et al. (2008) <sup>31</sup>	Observacional descritivo prospectivo  20 pacientes com DMD (média: 4,9 anos)  20 pacientes sem DMD (média: 5,1 anos)	Vineland Adaptive Behavior Scales  Testes de linguagem: - Peabody Picture - Vocabulary Test - Clinical Evaluation of Language - Fundamentals - Preschool Version - Expressive Vocabulary Test  Testes visuoespaciais: - WISC  Testes de atenção e memória: - Visual Attention Subtest of the NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment	Desenvolvimento neuropsicomotor nos pacientes com DMD: atraso dos 4 domínios (motor, linguagem, adaptativo e pessoal-social): um desvio padrão abaixo da média dos controles.  Desenvolvimento cognitivo dos pacientes com DMD: pior desempenho nos testes de linguagem expressiva e atenção/memória: 1,5 desvios padrão abaixo da média dos controles.

DMD = distrofia muscular de Duchenne; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; WAIS = Wechsler Intelligence Scale for Adult; QI = coeficiente de inteligência; AVD = atividades de vida diária (alimentação, vestimenta, higiene, locomoção); CVLT-C = California Verbal Learning Test for children; CELF = Clinical Evaluation of Language Fundamentals; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; CMS = Children's Memory Scale; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children; SON-R = Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence Test for Children; WAIS-III = Wechsler Intelligence Scale for Adults; WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children.

**Tabela 2** - Escalas de inteligência na distrofia muscular de Duchenne (continuação)

<b>Autores</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Escalas e testes neuropsicológicos</b>	<b>Resultados</b>
Donders & Taneja (2009) <sup>32</sup>	Observacional descritivo prospectivo  22 pacientes com DMD (média: 11,09 anos)  18 controles saudáveis (média: 10,17 anos)	WASI CMS D-KEFS	Pacientes com DMD apresentaram piores rendimentos (p-valor < 0,005). - QI total (WASI): média no grupo com DMD foi de 90,23 <i>versus</i> a média no grupo controle, que foi de 99,89.  As diferenças entre o QI verbal e o executivo não foram estatisticamente significativas.  - CMS Verbal Delayed: média do grupo com DMD foi de 83,86 <i>versus</i> a média do grupo controle, que foi de 102,17; - CMS Visual Delayed: média do grupo com DMD foi de 92,86 <i>versus</i> a média do grupo controle, que foi de 105,89; - D-KEFS Category Fluency: média do grupo com DMD foi de 6,85 <i>versus</i> a média do grupo controle, que foi de 9,25; - D-KEFS Design Fluency: média do grupo com DMD foi de 8,20 <i>versus</i> a média do grupo controle, que foi de 10,28.
Wingeier et al. (2009) <sup>33</sup>	Observacional descritivo prospectivo  25 pacientes com DMD (média: 10 anos)	K-ABC SON-R WAIS-III WISC-III	Pacientes com DMD: o QI médio foi 88, e 24% da amostra apresentou QI < 70 (retardo mental). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a pontuação do QI verbal (88) e o QI executivo (87).  Não houve correlação estatística entre a pontuação do QI e a gravidade da doença muscular.  Pior desempenho nos subtestes para as habilidades verbais, aritmética e <i>span</i> de dígitos.  Aqueles com a falta da isoforma Dp140 da distrofina apresentaram maiores problemas cognitivos.

DMD = distrofia muscular de Duchenne; WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children; WAIS = Wechsler Intelligence Scale for Adult; QI = coeficiente de inteligência; AVD = atividades de vida diária (alimentação, vestimenta, higiene, locomoção); CVLT-C = California Verbal Learning Test for children; CELF = Clinical Evaluation of Language Fundamentals; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; CMS = Children's Memory Scale; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children; SON-R = Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence Test for Children; WAIS-III = Wechsler Intelligence Scale for Adults; WISC-III = Wechsler Intelligence Scale for Children.

## Referências

- Yiu EM, Kornberg AJ. [Duchenne muscular dystrophy](#). *Neurol India*. 2008;56:236-47.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. [Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management](#). *Lancet Neurol*. 2010;9:77-93.
- Nowak KJ, Davies KE. [Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment](#). *EMBO Rep*. 2004;5:872-6.
- Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco EP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of DMD gene in normal and affected individual. *Cell*. 1987 Jul 31;50(3):509-17.
- Barbujani G, Russo A, Danieli GA, Spiegler AW, Borkowska J, Petruszewicz IH. Segregation analysis of 1885 DMD families: significant departure from the expected proportion of sporadic cases. *Hum Genet*. 1990;84:522-6.
- Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Sep;22(9):465-70.
- Wrogemann K, Pena SD. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet*. 1976;1:672-4.
- Roses AD, Herbstreight MH, Appel SH. Membrane protein kinase alteration in Duchenne muscular dystrophy. *Nature*. 1975;254:350-1.

9. Jones H, De Vivo DC, Darras BT. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. A clinician approach. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003.
10. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990;26:271-7.
11. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. [Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy.](#) *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2191-4.
12. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. [Patterns and predictors of sleep disorders breathing in primary myopathies.](#) *Thorax.* 2002;57:724-8.
13. McDonald DG, Kinale M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:695-8.
14. Larson CM, Henderson RC. [Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy.](#) *J Pediatr Orthop.* 2000;20:71-4
15. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. [Brain Function in Duchenne muscular dystrophy.](#) *Brain* 2002; 125:4-13.
16. Krajewska G. [Motor development in children with muscular dystrophy of the Duchenne type.](#) *Neurol Neurochir Pol.* 1977;11:647-51.
17. Smith RA, Sibert JR, Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32:519-27.
18. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. [Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection.](#) *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8:145-53.
19. Cyrulnik S, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton V. [Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy.](#) *J Pediatr.* 2007;150:474-8.
20. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. [Brain function in Duchenne muscular dystrophy.](#) *Brain* 2002;125:4-13.
21. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. [Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients.](#) *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:497-501.
22. Allen JE, Rodgin DW. [Mental retardation in association with progressive muscular dystrophy.](#) *Am J Dis Child* 1960;100:208-11.
23. Karagan NJ. [Intellectual functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review.](#) *Psychol Bull.* 1979;86:250-9.
24. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behavior in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1981;23:577-90.
25. Prosser EJ, Murphy EG, Thompson MW. Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *ArchDisChild.* 1969;44:221-30.
26. Marsh GG, Munsat TL. [Evidence for early impairment of verbal intelligence in Duchenne muscular dystrophy.](#) *Arch Dis Child.* 1974;49:118-22.
27. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. [Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: The neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy.](#) *J Int Neuropsychol Soc.* 2001;7:45-54.
28. Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:154-9.
29. Hinton V J, De Vivo DC, Fee R, Goldstein E, Stern Y. [Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy.](#) *Learn Disabil Res Pract.* 2004;19:146-54.
30. Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, De Vivo DC. Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:123-8.
31. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. [Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy \(DMD\).](#) *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:853-61.
32. Donders J, Taneja C. [Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy.](#) *Child Neuropsychol.* 2009;15:295-304. Epub 2009 Jan 22.
33. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B, Gallati S, Steinlin M. [Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy.](#) *J ClinNeurosci.* 2009;18:90-5. Epub 2009 Nov 24.
34. Burt C. Experimental tests of general intelligence. *Br J Psychol.* 1909;3:94-177.
35. Spearman C. "Intelligence" tests. *Eugen Rev.* 1939;30:249-54.
36. Illingworth, RS. [Mental retardation in the infant and pre-school child; diagnosis and treatment.](#) *Br Med J.* 1955 Jul 2;2(4930):1-7.
37. Kaminer RK, Jedrysek E. [Age of walking and mental retardation.](#) *Am J Public Health.* 1983;73:1094-6.
38. Matsuishi T. [Possible risk factors and signs of mental retardation \(MR\) - comparative study of mentally retarded and normal children.](#) *Kurume Med J.* 1984;31:301-7.
39. World Health Organization. ICD-10 Guide for mental retardation. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. Geneva; 1996.
40. Lemay JF, Herbert AR, Dewey DM, Innes AM. A rational approach to the child with mental retardation for the paediatrician. *Paediatr Child Health.* 2003;8:345-56.
41. Croen LA, Grether JK, Selvin S. [The epidemiology of mental retardation of unknown cause.](#) *Pediatrics.* 2001;107:e86.
42. Cyrulnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:486-96.
43. Mochizuki H, Miyatake S, Suzuki M, Shigeyama T, Yatabe K, Ogata K, et al. [Mental retardation and lifetime events of Duchenne muscular dystrophy in Japan.](#) *Intern Med.* 2008;47:1207-10.

Correspondência:  
 Flávia Nardes  
 Rua Bruno Lobo, 50 - 3º andar  
 Ilha do Fundão - Cidade Universitária  
 CEP 21941-593 - Rio de Janeiro, RJ  
 E-mail: flavianardes@bol.com.br