

# DESEMPENHO COGNITIVO ATRAVÉS DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

## COGNITIVE PERFORMANCE BY MINI MENTAL STATE EXAMINATION IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Flávia Nardes<sup>1</sup>, Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo<sup>2</sup>, Márcia Ribeiro Gonçalves<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é frequentemente associada à deficiência intelectual (DI) e ao prejuízo de funções superiores como leitura, raciocínio, lógica, e memória. O objetivo do estudo foi avaliar o desempenho cognitivo de pacientes com DMD através do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), um teste simples e rápido, usado como primeiro rastreio intelectual, principalmente quando baterias psicométricas complexas, dependentes de psicólogos especializados, não estão disponíveis.

**Método:** Foi realizado um estudo observacional de trinta e quatro meninos com DMD, com idades entre 8 e 22 anos, separados em dois grupos de acordo com a presença de DI moderada-grave, conforme a definição clínica do funcionamento adaptativo do Manual Estatístico e Diagnóstico de Desordens Mentais 5ª edição (DSM-5). Foram avaliados a pontuação no MEEM, marcos do desenvolvimento, independência nas atividades de vida cotidiana e capacidade de alfabetização.

**Resultados:** Os marcos motores e de linguagem estavam atrasados (16 meses), e a média no MEEM foi 21, ponto de corte mais baixo do que verificado em pares da mesma idade. O grupo com DI moderada-grave apresentou uma média de 12 no MEEM, e os subtestes de orientação, atenção e cálculo e linguagem foram os que demonstraram piores desempenhos. O ponto de corte de maior acurácia para distinguir DI moderada-grave nos pacientes com DMD foi 21.

**Conclusão:** O MEEM apresentou adequada sensibilidade (100%) e especificidade (90%) para o ponto de corte de 21, revelando-se um bom método de triagem cognitiva para DI moderada-grave na DMD.

**Palavras-chave:** inteligência, distrofia muscular de Duchenne, deficiência intelectual, e mini-exame do estado mental

### ABSTRACT

**Background:** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is often associated with intellectual disability (ID) and with impairment of higher mental functions as reading, learning, logical thinking and memory. The goal of this study was evaluate the cognitive performance of DMD patients by Mini-Mental State Examination (MMSE), first bedside screening test, widely used in pediatrics, when neuropsychologic batteries, dependent on specialized psychologists, are not easily available in public health system.

**Methods:** An observational study of thirty-four boys with DMD, aged 8-22 years, was performed, splitting this group into two sub-groups, according to the presence of moderate-severe, defined by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) adaptative functioning clinical criteria. The MMSE scores, developmental milestones, independence in daily life activities and literacy skills were evaluated. **Results:** Motor and language milestones were reached with 16 months, later than usual and mean on MMSE was 21, lower than in healthy pairs. In assessment by groups, patients with moderate-severe intellectual disability presented a performance in total MMSE (12) and orientation, attention/calculation and language MMSE subtests lower than patients without ID. The most accurate cutoff value on MMSE to distinguish moderate-severe intellectual disability in DMD patients was 21.

**Conclusion:** This study has shown adequate sensitivity and specificity of the MMSE for detection of moderate-severe intellectual disability, with almost 100% sensitivity and 90% specificity for cutoff values of 21 points in DMD.

**Keywords:** intelligence, duchenne muscular dystrophy, intellectual disability, mini-mental state examination

<sup>1</sup>Neurologista infantil e professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro

<sup>2</sup>Neurologista infantil e professora associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro

<sup>3</sup>Geneticista e professora adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Endereço para correspondência:** Profa. Flávia Nardes. Avenida Bruno Lobo número 50, IPPMG, 3º andar, Departamento de Pediatria. Cidade Universitária, Ilha do Fundão. Cep 21941-912. RJ. Email: flavianardesufrj@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a doença muscular hereditária mais frequente da infância, com uma incidência estimada de 1 em 3.500 meninos<sup>1</sup>. Uma revisão sistemática populacional mais recente encontrou uma prevalência de 4.78 e incidência de 10.71 a 27.78 por 100.000 meninos, respectivamente<sup>2</sup>. Trata-se de uma desordem de origem genética, ligada ao X, caracterizada pela degeneração muscular progressiva em todos os meninos, e deficiência cognitiva não-progressiva em apenas um percentual deles. As mutações ocorrem no gene *dmd*, as quais afetam a expressão da proteína distrofina (Dp 427)<sup>3</sup>. Foi demonstrado que sua ausência em estruturas cerebrais como hipocampo, neocórtex, cerebelo e amígdala tem sido associada a problemas de aprendizado e memória<sup>4</sup>. O coeficiente de inteligência neste grupo de pacientes encontra-se cerca de um desvio-padrão abaixo da média para os pares de mesma idade, embora haja aumento da pontuação ao longo da idade. Também foi verificado aumento de risco de autismo (3,1%), déficit de atenção e hiperatividade (11,7%) e transtorno obsessivo-compulsivo nesta doença. A deficiência intelectual (DI) tem sido reportada em aproximadamente um terço (34,8%) dos pacientes com DMD<sup>5-9</sup>.

Estão disponíveis diversas baterias neuropsicológicas para quantificação das funções corticais superiores, permitindo a avaliação precisa de desvios de desenvolvimento e inteligência na infância. Entretanto, essas testagens requerem qualificação profissional, treinamento específico e longos períodos de administração. Nardes e colaboradores em revisão sobre a deficiência intelectual na DMD descreveram diferentes métodos de avaliação cognitiva, como escala de Stanford-Binet, Wechsler, matrizes de Raven, dentre outras no período de 1969-2009<sup>10</sup>. Contudo, nenhum estudo até o momento propôs-se a avaliar o desempenho cognitivo da DMD através de testes de triagem simples e aplicáveis durante a consulta neuropediátrica. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>11</sup> é uma avaliação fácil, rápida e confiável das funções mentais, administrável em 5 minutos durante o atendimento ao paciente. O MEEM baseia-se em perguntas sobre orientação no tempo e espaço (0-10 pontos), memória de registro (0-3 pontos), atenção e cálculo (0-5 pontos), memória de evocação (0-3 pontos) e linguagem (0-9 pontos), possibilitando um escore final de 0 a 30 pontos. A educação formal parece não exercer um importante efeito de confundimento sobre a linguagem, memória de registro e memória de evocação, itens pertencentes ao MEEM<sup>12</sup>. Na infância, os resultados

no MEEM ultrapassam 24 pontos geralmente após 6 anos de idade e atingem um platô aos 10 anos, sendo este o ponto de corte habitualmente usado em adultos com prejuízo cognitivo<sup>13</sup>. Já foi verificado que o MEEM tem correlação estatística com o WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for children – III), e que portanto, pode ser utilizado como ferramenta de triagem para detecção de dificuldades de aprendizagem e problemas psicossociais<sup>14</sup>.

A partir da quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (DSM-5), a gravidade da DI (leve, moderada, grave e profunda) passou a ser definida sob critérios clínicos, baseados nas funções adaptativas (critério B) dos domínios conceitual/acadêmico, social e prático. Os quocientes de inteligência (QI), obtidos a partir de testes psicométricos válidos e culturalmente apropriados, são importantes na avaliação das funções intelectuais (critério A) tais como raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, julgamento, aprendizado acadêmico e aprendizado a partir da experiência. Portanto, a partir desta edição a gravidade da DI baseou-se no funcionamento adaptativo, pois julgou-se que a capacidade de solução de problemas do cotidiano e habilidades práticas são mais fidedignas para mensuração do impacto na qualidade de vida<sup>15</sup>.

Assim, desenhou-se um estudo com o objetivo de verificar o desempenho do MEEM em meninos com DMD e verificar como se comporta sua pontuação em dois grupos, sendo um com deficiência intelectual moderada-grave e o outro sem, definida pelos critérios clínicos adaptativos do DSM-5.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional e descritivo de 34 meninos com DMD por técnica de amostragem por conveniência, regularmente acompanhados no ambulatório de neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), durante um período de 8 meses, após aceite de termo de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do IPPMG (CAAE: 43450415.0.0000.5264) e não houve suporte financeiro externo de apoio à pesquisa. Os critérios de inclusão foram: i) confirmação da DMD foi realizada através de testes genéticos por técnicas de PCR (polimerase chain reaction), MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), sequenciamento exômico ou biópsia muscular

com técnica de imunohistoquímica; ii) idade acima de 8 anos; iii) no mínimo 3 anos de escolaridade formal. Os critérios de exclusão foram: i) mutismo seletivo; ii) evento hipóxico-isquêmico pré, peri ou pós-natal, história de hiperbilirrubinemia neonatal, hipotireoidismo neonatal, neonatos pequenos para a idade gestacional ou com crescimento intrauterino restrito e história gestacional de abuso de álcool, drogas e medicações teratogênicas que possam ter afetado as funções corticais superiores; iii) paciente em uso de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva com incapacidade de falar, e portanto incapaz de responder às perguntas orais do MEEM; iv) incapacidade de flexionar dedos e punho para escrita, impossibilitando a realização dos itens escritos do MEEM; v) depressão ou distúrbio do humor grave, os quais pudessem mascarar as respostas no MEEM.

Dos trinta e quatro pacientes da amostra, apenas 30 puderam entrar no estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Um paciente estava em ventilação mecânica não-invasiva diurna e 3 pacientes apresentavam-se em fase 5 da doença com força grau 1 em flexores os dedos, impossibilitando a escrita. Os pacientes foram avaliados durante suas consultas regulares no ambulatório durante um período de oito meses e as idades variaram de 8 a 22 anos. A presença de DI moderada-grave foi definida prospectiva e retrospectivamente pelo pesquisador principal durante a consulta médica e teve como critérios diagnósticos padrão-ouro os parâmetros acadêmicos, sociais e práticos do funcionamento adaptativo do DSM-5<sup>15</sup>, a saber: 1) lentificação para aquisição de linguagem e conceitos pré-acadêmicos na fase pré-escolar; 2) dificuldades marcantes na leitura, escrita, aritmética e compreensão de ideias abstratas como tempo e dinheiro na fase escolar; 3) desempenho social com os pares inferior ao esperado para a idade cronológica; e 4) necessidade de auxílio em atividades de vida diária (alimentar-se, vestir-se, despir-se e higienizar-se) aos 5 anos. A necessidade de auxílio para as atividades de vida diária (AVD) foi verificada aos 5 anos e não no final da fase escolar e adolescência porque a fraqueza muscular típica da doença de base pode limitar tais capacidades em fases mais avançadas, e com isso, pretendeu-se afastar um viés de confundimento. Ademais, optou-se pela categoria de pacientes com DI moderada-grave ao invés de DI leve justamente porque os critérios clínicos que permitem a identificação da primeira serem mais objetivos, e por isso, menos passíveis de erros de seleção. Outras variáveis coletadas retrospectivamente

a partir dos registros em prontuários médicos foram idade das primeiras palavras, idade da marcha, idade da perda da marcha, alfabetização aos 8 anos, escolaridade  $\geq 4$  anos e capacidade de realizar de forma independente as atividades de vida diária aos 5 anos. O MEEM foi aplicado prospectivamente durante o transcorrer do exame físico. Toda avaliação clínica e administração do teste foram feitas pelo mesmo pesquisador médico.

Testes quantitativos iniciais como o MEEM, com a finalidade de triagem intelectual, não substituem os testes psicométricos, necessários para avaliação acurada das funções corticais superiores. Contudo, podem ser úteis para antecipação de problemas de alfabetização e otimização da identificação de pacientes que necessitarão de estudos neuropsicológicos mais detalhados no seguimento clínico. Nesta etapa da pesquisa não foi realizada a comparação estatística das pontuações do MEEM com nenhum teste neuropsicológico quantitativo, pois o objetivo inicial foi apenas observar o desempenho do teste de triagem em dois grupos distintos de pacientes com DMD, aqueles com e sem DI moderada-grave.

De acordo com a definição clínica do funcionamento adaptativo do DSM-5<sup>15</sup>, os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a presença ou ausência de DI moderada-grave, com intuito de justamente separar os pacientes com maiores deficiências cognitivas. As variáveis numéricas (idade cronológica, pontuação no MEEM e seus subtestes, idade da marcha sem apoio, idade das primeiras palavras e idade da perda da marcha) e categóricas (pacientes não-ambulantes, capacidade de alfabetização aos 8 anos, escolaridade  $\geq 4$  anos e independência nas atividades de vida diária aos 5 anos) foram organizadas em planilhas do programa Microsoft® Excel® for Mac 2011 Versão 14.7.2. Optou-se por não estratificar a pontuação do MEEM por faixa etária uma vez que estudos prévios<sup>13,14</sup> já demonstraram que a partir de 6 anos a pontuação já alcança 24/30, atingindo um platô aos 10 anos à semelhança das pontuações normais em adultos. Além disso, a grande maioria dos pacientes apresentou idades entre 10 e 12 anos. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa IBM SPSS Statistics® 20. As variáveis categóricas foram apresentadas em percentual. Procedeu-se à análise comparativa das medidas de tendência central nas variáveis contínuas entre os grupos com e sem DI, aplicando-se o teste T naquelas com distribuição paramétrica e o teste de Mann-Witney naquelas com distribuição não-paramétrica. Para o estudo de correlações entre variáveis

numéricas foram aplicados os testes de Pearson (distribuição paramétrica) ou Spearman (distribuição não-paramétrica). Ao final, diferentes pontos de corte no MEEM total foram avaliados quanto à sensibilidade e especificidade para triagem de DI moderada-grave, e suas significâncias estatísticas foram calculadas pelo qui-quadrado e teste de Pearson. Os pontos do MEEM também foram avaliados graficamente pela curva ROC, correlacionando-se a sensibilidade e o inverso da especificidade a fim de obter-se a área total sob a curva.

## RESULTADOS:

A média de idade no grupo DMD foi de 12.5 anos ( $\pm 3,6$ ) e o percentual de DI moderada-grave foi de 33% (10/30). Não foi identificado nenhum paciente com DI profunda. A média de idade para aquisição da marcha sem apoio e primeiras palavras foi de 16.27 ( $\pm 5,5$ ) e 16.10 ( $\pm 6,4$ ) meses, respectivamente. 19 (63%) pacientes encontravam-se em fase não-ambulatoria e 11 (36%) em fase ambulatoria da doença. A média de idade de perda da marcha foi de 9,75 anos ( $\pm 1,88$ ). A pontuação média no MEEM foi 21 (min-máx 7-30), 66.7% (20/30) pacientes alcançaram a alfabetização e 70% (21/30) adquiriram a independência nas atividades de vida diária aos 5 anos. Foi verificada uma correlação fraca entre as variáveis idade, idade das primeiras palavras e idade da marcha e pontuação no MEEM (tabela 1).

Tabela 1: Análise Descritiva

Variáveis Numéricas	Grupo DMD ( 30 pacientes)				
	Média	Mediana	Moda	Desvio-padrão	Mínimo Máximo
Idade (anos)	12.53	12	9	$\pm 3,6$	8 - 22
Idade das primeiras palavras (meses)	16.10	12	12	$\pm 6,4$	10 - 36
Idade da marcha sem apoio (meses)	16.27	14.5	12	$\pm 5,5$	10 - 30
Idade da perda da marcha	9.75	10	10	1.88	7-13
MEEM	21	23	23	$\pm 7,2$	7 - 30
Correlação Idade - MEEM	r = 0.134 (Pearson)				
Correlação Primeiras Palavras - MEEM	r = -0.035 (Spearman)				
Correlação Marcha - MEEM	r = 0.002 (Spearman)				
Variáveis Categóricas	Percentual / Frequência				
Não-ambulates	63% (19 pacientes)				
Tempo de Escolaridade ( $\geq$ 4 anos)	70.0% (21 pacientes)				
Alfabetização aos 8 anos	66.7% (20 pacientes)				

Independência nas atividades de vida diária aos 5 anos	70.0% (21 pacientes)
Deficiência intelectual moderada	33.3% (10 pacientes)

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne; MEEM- Mini-Exame do Estado Mental

A tabela 2 resume idade das primeiras palavras, idade da marcha sem apoio, pontuação do MEEM e pontuações em seus subtestes (orientação no tempo-espaço, memória de registro, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem) nos grupos com DI moderada-grave e sem DI moderada-grave. A média de idade cronológica, idade das primeiras palavras e idade da marcha foram 11.9 anos, 15.20 meses e 17.2 meses no grupo com DI moderada-grave e 12.8 anos, 16.5 meses e 15.8 meses no grupo sem DI, valores similares em ambos os grupos. A pontuação total do MEEM apresentou distribuição paramétrica em ambos os grupos, e a média do MEEM no grupo com DI moderada-grave foi de 12.2 (9.2-15.1) e no grupo sem DI foi 25.75 (24.3-27.1), diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.001$ ). De forma similar, os subtestes de orientação no tempo-espaço (3.5 min-máx 1.7-5.2), atenção/cálculo (0.3 min-máx 0.3-0.9) e linguagem (4.4 min-máx 3.1-5.6) apresentaram pontuações mais baixas no grupo com DI moderada-grave ( $p < 0.001$ ). Os subtestes de memória de registro e memória de evocação não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, e não houve discrepâncias no tempo escolaridade entre eles.

A terceira etapa da análise foi calcular os valores de sensibilidade e especificidade do teste MEEM dos 30 pacientes, utilizando-se como teste padrão-ouro a definição clínica de DI moderada-grave determinada pelos critérios do DSM-5<sup>15</sup>. Foram desenhadas manualmente três tabelas 2 x 2. Na primeira, as duas linhas correspondiam à pontuação  $\leq 21$  e  $> 21$  e as duas colunas correspondiam à presença ou ausência de DI moderada-grave, respectivamente. Na segunda e terceira tabelas as linhas correspondiam às pontuações  $\leq 22$  e  $> 22$  e,  $\leq 23$  e  $> 23$ . A sensibilidade e especificidade foram verificadas quanto à significância estatística através dos testes do qui-quadrado e Person. Todos os valores do MEEM foram avaliados graficamente através da curva ROC, estabelecendo-se a correlação entre sensibilidade e inverso da especificidade. A área total sob a curva ROC foi de 0,998 e o ponto de corte do MEEM com melhor sensibilidade (1) e especificidade (0.9) para rastrear a DI moderada-grave foi 21 (tabela 3).

Tabela 2: Pontuação do MEEM e seus subtestes nos grupos com e sem DI moderada

Variáveis Numéricas		DI Moderada-Grave (10 pacientes)	Sem DI (20 pacientes)	Análise Comparativa (p-valor)
Idade (anos)	Média/Mediana	11.9/10.5	12.85/12	0.588 (Mann-Whitney)
	Desvio-padrão	±3.3	±3.8	
	Mínimo/Máximo	8-19	8-22	
Idade das primeiras palavras (meses)	Média / Mediana	15.20/12.0	16.5/13.5	0.619 (Mann-Whitney)
	Desvio-padrão	±5.6	±6.8	
	Mínimo/Máximo	12-27	10-36	
Idade da marcha sem apoio (meses)	Média	17.2/14.5	15.8/14.5	0.619 (Mann-Whitney)
	Desvio-padrão	±5.7	±5.5	
	Mínimo/Máximo	12-27	10-30	
MEEM (pontuação 0-30)	Média / IC (95%)	12.2 / 9.2-15.1	25.75 / 24.3-27.1	< 0.001 (t-test)
	Mediana/Moda	11.5/10	26.0/23	
	Desvio-padrão	±4.1	±2.9	
	Mínimo/Máximo	7-20	20-30	
MEEM Orientação no tempo-espaço (pontuação 0-10)	Média / IC (95%)	3.5 / 1.7-5.2	8.9 / 8.3-9.4	< 0.001(t-test)
	Mediana/Moda	3.5/5	9.0/5	
	Desvio-padrão	±2.4	±1.1	
	Mínimo/Máximo	0-8	6-10	
MEEM Memória de Registro (pontuação 0-3)	Média / IC (95%)	2.8 / 2.3 - 3.2	3	0.161(t-test)
	Mediana / Moda	3.0/3	3.0/3	
	Desvio-padrão	±0.6	±0.0	
	Mínimo/Máximo	1-3	3-3	
MEEM Atenção e Cálculo (pontuação 0-5)	Média / IC (95%)	0.3 / -0.3-0.9	4.3 / 3.7-4.9	< 0.001(t-test)
	Mediana/Moda	0	5.0/5	
	Desvio-padrão	±0.9	±1.2	
	Mínimo/Máximo	0-3	0-5	
MEEM Memória de Evocação (pontuação 0-3)	Média / IC (95%)	1.2 / 0.3-2.0	2.1 / 1.5-2.6	0.055(t-test)
	Mediana/Moda	1.0/1	3.0/3	
	Desvio-padrão	±1.1	±1.1	
	Mínimo/Máximo	0-3	0-3	
MEEM Linguagem (pontuação 0-9)	Média / IC (95%)	4.4 / 3.1-5.6	7.4 / 6.7-8	< 0.001(t-test)
	Mediana/Moda	4.5/2	8.0/8	
	Desvio-padrão	±1.7	±1.4	
	Mínimo-Máximo	2-7	5-9	
Variáveis Categóricas		DI Moderada-Grave (10 pacientes)	Sem DI (20 pacientes)	p-valor
Anos de escolaridade (>= 4 anos)		80%	65%	0.744

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne; MEEM – Mini-exame do estado mental

Tabela 3: Pontos de corte no MEEM dos 30 pacientes

Pontos de corte no MEEM	Sensibilidade	Especificidade	Quiquadrado/Teste Pearson
MMSE <=21	1	0.9	<0.001
MMSE <=23	1	0.7	<0.001
MMSE <=25	1	0.6	0.002

## DISCUSSÃO:

O MEEM nesta amostra demonstrou ser uma avaliação capaz de distinguir dois grupos distintos, aquele com acometimento cognitivo mais significativo, daquele sem ou com comprometimento leve.

Trinta e três por cento dos pacientes preencheram

todos os critérios clínicos para DI moderada-grave segundo DSM-5<sup>15</sup>, percentual mais alto que aqueles descritos por Cotton e colaboradores. De acordo com esses autores, 22% dos pacientes com DMD possuem DI leve, 5% DI moderada e apenas uma minoria deles possuem DI grave ou profunda, quando se utilizam os critérios da Associação Americana de Deficiência Intelectual<sup>10</sup>. Na amostra não houve nenhum paciente com DI profunda. A predominância de DI moderada-grave em nossa amostra provavelmente reflete um somatório de etiologias, isto é, agrega privação sócio-econômica e dificuldades de acesso à saúde, educação e terapias de estimulação ao já inerente potencial genético cognitivo desfavorável da doença de base.

As idades da marcha independente (16 meses) e das primeiras palavras (16 meses) foram cerca de 4 meses atrasados em relação ao previsto em um neurodesenvolvimento normal. Parsons e colaboradores relataram 13 meses em média para aquisição da fala e 16 meses para a marcha sem apoio<sup>16</sup>. Segundo Cirulnik e colaboradores, 70% e 42% das crianças com DMD retardam marcos motores e de linguagem, respectivamente<sup>5</sup>. O atraso nas condutas do desenvolvimento é um importante sinal de triagem para detecção precoce da doença, conforme já foi explorado por diversos estudos prévios<sup>5-7,16</sup>.

Setenta por cento dos pacientes alcançaram independência nas atividades de vida cotidiana aos 5 anos, e 67% adquiriram a alfabetização, cifras reduzidas que podem ser explicadas pela elevada prevalência de DI nesta população. Prejuízos nas funções adaptativas em crianças jovens com DMD e ainda sem incapacidade motora já foram verificados por outros trabalhos<sup>17</sup>.

A média no MEEM total foi 21 entre os pacientes com DMD no presente estudo, valor mais baixo que a média de 24 aos seis anos de idade encontrado por Rubial-Álvarez e colaboradores entre crianças saudáveis. Estes autores observaram que um platô de pontuação era alcançado aos 10 anos, com correlações estatisticamente significativas entre o mesmo e idade cronológica, idade mental e teste de inteligência verbal de Kauffman<sup>13</sup>. Existe uma relativa escassez de trabalhos na literatura científica direcionados à validação do MEEM em crianças, com determinação de diferentes pontos de corte por idade cronológica e comparação de resultados entre diferentes doenças neurológicas. O primeiro estudo utilizando o MEEM como teste de rastreio em crianças foi feito por Ouvrier e colaboradores em 1993<sup>18</sup>, e seguiram-se outros similares em 1997<sup>19</sup> e 2005<sup>20</sup>. Contudo, a maioria destas avaliações foram feitas a partir de pequenas modificações no teste original, de forma a adaptar as perguntas à infância. Entretanto, tais ajustes podem comprometer a análise e comparações estatísticas entre o MEEM original e o MEEM adaptado. Mais recentemente, Scarpa e colaboradores estudaram 807 crianças saudáveis entre 6 e 13 anos com adaptações do MEEM de acordo com o grau escolar<sup>21</sup>. Entretanto, estas adaptações para o nível acadêmico são bastante similares às perguntas originais, não nos parecendo adicionar informações além das obtidas com a ferramenta tradicional. De uma forma geral, a maioria dos autores acima descritos, concordam que o MEEM é um instrumento adequado para avaliar de forma inicial as funções mentais superiores em crianças

com idade acima de 6 anos.

A análise comparativa entre os grupos de pacientes DMD com e sem DI moderada-grave não mostrou diferenças significativas para variáveis relacionadas ao neurodesenvolvimento, provavelmente em decorrência do pequeno quantitativo da amostra. Ao contrário, o desempenho no MEEM foi significativamente menor no grupo com DI moderada-grave (12.2) que no grupo sem DI (25.7), diferenças mais evidentes nos subtestes de orientação no tempo e espaço, atenção e cálculo e linguagem ( $p < 0.001$ ). O tempo de escolaridade foi similar em ambos os grupos, de modo a reduzir viés de confundimento. Outros possíveis fatores de confundimento, tais como dependência de ventilação mecânica com incapacidade de fala e impossibilidade de escrita foram afastados pelos critérios de exclusão. Sessenta e três por cento dos pacientes eram não-ambulantes no momento do exame, mas todos ainda apresentavam força de extensão e flexão em dedos e punhos que os permitia participar de forma adequada do MEEM. Tais resultados vão ao encontro de observações similares já publicadas, reforçando os prejuízos de linguagem receptiva, linguagem expressiva, habilidades visuoespaciais, atenção e memória presentes na doença<sup>6-7,9-10</sup>. Verificou-se que o MEEM possui sensibilidade (100%) e especificidade (90%) adequadas para a triagem de DI moderada-grave em pacientes com DMD, com acurácia de 0.998 (área sob a curva ROC) para o ponto de corte de 21.

O benefício do MEEM aplicado no início da idade escolar em meninos com DMD é permitir uma medida cognitiva preliminar que possa reforçar a identificação de dificuldades escolares aos pais e professores, e ratificar a necessidade de fonoterapia, terapia ocupacional e aulas de reforço pedagógico, especialmente na fase crítica de alfabetização. Além disso, um teste de triagem pode ajudar a seleção de pacientes que demandarão baterias neuropsicológicas, especialmente nos contextos de saúde pública em que tais ferramentas não estão disponíveis a todos.

As maiores limitações do estudo foram a impossibilidade de seleção dos pacientes com DI leve e a não realização de um teste neuropsicológico diagnóstico comparativo. Os critérios clínicos de deficiência intelectual leve a partir das funções adaptativas dos domínios acadêmicos, sociais e práticos do DSM-5<sup>15</sup> não permitem a identificação inequívoca do quadro em crianças de 10 anos, devido à subjetividade dos itens e à fase de desenvolvimento. A realização concorrente de um teste neuropsicológico ao MEEM permitirá a comparação de faixas de pontuação,

esclarecendo se existe a possibilidade do MEEM ser usado como triagem para DI leve. A continuação deste estudo já está curso, prevendo a necessária ampliação do tamanho amostral e aplicação do WISC-IV e MEEM na análise cognitiva dos pacientes com DMD.

Este é o primeiro estudo que avalia o desempenho do MEEM original em meninos com DMD, e a despeito do pequeno tamanho amostral, foram alcançados dados descritivos consistentes com a literatura e boa acurácia do teste como ferramenta premilinar de triagem cognitiva para casos de DI moderada-grave nesta população. Por tratar-se de teste exequível por qualquer médico ganha importância como instrumento de uso mais abrangente.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS:

- Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19–29.
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorder* 2014;24:482-491.
- Waite A, Brown SC, Blake DJ. The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. *Trends Neurosci* 2012;35:487-96
- Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; 125:4-13
- Cybulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, et al. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007;150(5):474–8.
- 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* 2005; 47(4):257–65.
- Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(7):497–501.
- Hendriksen JG, Vles JS. 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* 2008;23(5):477–81.
- Kozicka A, Janina P, Waslewski R. Mental Retardation in Patients with Duchenne Progressive Muscular Dystrophy. *Journal of neurological sciences*. 1971; 14:209-213
- Nardes F, Araújo APQC, Ribeiro MG. O retardo mental na distrofia muscular de Duchenne. *Jornal de Pediatria*. 2012; 88:6-16.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-198.
- Laks J, Coutinho ESF, Junger W, Silveira H, Mouta E, Baptista EMR, Contino ALB et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: interferences from a Brazilian community sample. *Rev Bras de Psiquiatria*. 2009; 32:223-230
- Rubial-Álvarez S, Machado MCM, Sintas E, de Sola S, Bohm P, Peña-Casanova J. A preliminary study of the Mini-Mental State Examination in a Spanish Child Population. *Journal of Child Neurology*.2007;22:1269-1273.
- Santos LHC, Pimentel RF, Rosa LGD, Muzzolon SRB, Antoniuk SA, Bruck I. Cognitive and behavioral screening of children with learning disabilities: a preliminary study. *Revista Paulista de Pediatria*. 2012 30(1):93–99
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-V*. Fifth Edition.
- Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *European Journal of Paediatric Neurology* 2004; 8: 145–153.
- Cybulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Journal of the International Neuropsychological Society* 2008; 14: 853–861.
- Ouvrier RA, Goldsmith RF, Ouvrier S, Williams JC. The value of the Mini-Mental State Examination in Childhood : a preliminary study. *Journal of Child Neurology* 1993; 8: 145-148.
- Besson PS, Labbé EE. Use de modified Mini-mental State Examination with children. *Journal of Child Neurology* 1997; 12:455-460.
- Jain M, Passi GR. Assesment of Modified Mini-mental Scale for Cognitive Functions in Children. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 907-912
- Scarpa P, Toraldo A, Peviani V, Bottini G. Let's cut it short: Italian Standardization of MMSPE (Mini-Mental State Pediatric Examination), a brief cognitive screening tool for school-age children. *Neurol Sci* 2017; 38:157-162.