Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

EMÍLIA CARAM BORDINI

Distribuição da fraqueza na Distrofia Muscular de Cinturas 2B com ênfase nos membros superiores

Ribeirão Preto
2019

EMÍLIA CARAM BORDINI

Distribuição da fraqueza na Distrofia Muscular de Cinturas 2B com ênfase nos membros superiores

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Neurologia.
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira.

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Bordini, Emília Caram.

Distribuição da fraqueza na Distrofia Muscular de Cinturas 2B com ênfase nos membros superiores – Ribeirão Preto, 2019.

47p. il. 30cm.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.

Orientadora: Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira

1. Distrofia muscular; 2. Distrofia Muscular de Cinturas; 3.Disferlinopatia; 4.Dinamometria de preensão palmar; 5.Dinamometria de pinça; 6. Capacidade funcional

©Reprodução autorizada pelo autor

FOLHA DE APROVAÇÃO

Distribuição da fraqueza na Distrofia Muscular de Cinturas 2B com ênfase nos membros superiores

Nome: Bordini, Emília Caram

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Neurologia

Aprovado em: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____Instituição: _____

Julgamento: _____Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meu pais, Carlos Alberto Bordini e Luiza Helena A. Caram, meus maiores exemplos como médicos, neurologistas e constantes incentivadores de meu crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À profa. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, pela confiança, pela oportunidade e pelo apoio em todas as etapas da elaboração deste trabalho.

Aos professores Wilson Marques Júnior e Vanessa Daccach Marques pelo exemplo e incentivo na construção da minha caminhada profissional.

Àos colegas de trabalho e amigos, Carolina Lavigne Moreira, Patrícia Toscano, André Cleriston e Pedro Tomaselli pelo aprendizado e colaboração.

Aos amigos e parceiros de residência Paulo Sérgio Moreira e João Paulo Elias Alves pelo companheirismo e auxílio na realização deste projeto.

À amiga Camila de Aquino Cruz, pela disponibilidade, incentivo e colaboração em todas etapas do meu crescimento profissional, a quem serei sempre grata.

À amiga Caroline Sposito Brito Germano e as familiares Luana Caran Roque e Andrea Pimentel Caran, por serem meu porto seguro.

Aos meus pais, Carlos Alberto Bordini e Luiza Helena Acerbi Caram, e aos meus irmãos, Carolina Caran e Carlos A. Caran Bordini, por serem a minha base de sustentação e pelo apoio incondicional.

Ao meu esposo, Fernando Augusto Dias de Oliveira, pelo carinho, paciência e suporte em todos os momentos de realização deste trabalho.

Aos pacientes que fizeram parte deste estudo, pela disponibilidade e colaboração com o projeto.

RESUMO

BORDINI, E.B. **Distribuição da fraqueza na Distrofia Muscular de Cinturas 2B com ênfase nos membros superiores.** 2019. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: As distrofias musculares de cinturas (DMC) representam um grupo heterogêneo de desordens hereditárias e degenerativas da musculatura esquelética, com evolução progressiva, caracterizadas pelo acometimento predominante das cinturas escapular e/ou pélvica. São classificadas de acordo com o padrão de herança e o gene envolvido, podendo ser autossômicas dominantes ou autossômicas recessivas. No presente estudo, foi feita a análise de pacientes com diagnóstico de distrofia muscular de cinturas 2B (DMC2B). Trata-se de condição autossômica recessiva, cujo gene envolvido na sua fisiopatologia é o DYSF; sua mutação pode associar-se a alterações na proteína disferlina. **OBJETIVOS:** Avaliar a distribuição da fraqueza muscular na distrofia muscular de cinturas 2B com ênfase no acometimento dos membros superiores; realizar avaliação objetiva da força muscular para preensão palmar e pinças; correlacionar a força muscular dos diferentes movimentos com a idade de início dos sintomas, idade na ocasião da avaliação, tempo de evolução da doença e capacidade funcional. **METODOLOGIA:** Estudo prospectivo, observacional, corte transversal, caso-controle. Foi feita avaliação clínica da força muscular de membros superiores e superiores dos pacientes, através de instrumentos clínicos específicos e dinamômetro de pinça e de preensão palmar; adicionalmente, foram aplicadas escalas de capacidade funcional (Escala de Vignos e Escala de Brooke). **RESULTADOS:** Foram avaliados 12 pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DMC2B e recrutados 41 pacientes para o grupo controle. Os grupos não diferiram por gênero nem nas médias etárias. A média da idade de início dos sintomas dos pacientes foi de 26,9 anos (DP 10,05); a idade média na ocasião da avaliação foi de 43,6 anos (DP 9,34). A avaliação clínica da força muscular evidenciou maior acometimento de membros inferiores em relação aos membros superiores. A dinamometria de pinça (bidigital e trigidital) e de preensão palmar evidenciou diferença significativa entre os pacientes e o grupo controle para todos os movimentos citados. Os valores de CK apresentaram média de 2769 U/L (cerca de quinze vezes o limite superior de normalidade). As escalas de avaliação de capacidade funcional evidenciaram uma correlação significativa entre a idade do paciente na ocasião da avaliação e o escore na escala de Brooke. C**ONCLUSÃO:** A análise do padrão de fraqueza dos pacientes com DMC2B evidenciou acometimento de membros inferiores e também de membros superiores. A análise objetiva com dinamometria demonstrou acometimento em todos os movimentos avaliados, evidenciando o envolvimento distal de membros superiores. A análise da capacidade funcional de membros superiores apresentou correlação com idade na avaliação (quanto maior a idade do paciente, maior o grau de incapacidade para membros superiores). Os valores de CK e de força muscular correlacionaram-se com a idade do início dos sintomas e idade na avaliação, ou seja, o início mais precoce da doença correlacionou-se com quadros mais graves (maiores valores de CK e maior envolvimento de força muscular – principalmente distal de membros superiores).

Palavras chaves: Distrofia muscular de cinturas; Disferlinopatia; Dinamometria de preensão palmar; dinamometria de pinça; Capacidade funcional

ABSTRACT

BORDINI, E.B. Distribution of weakness Limb Girlde Muscular Dystrophy 2B with emphasis in the upper limbs. 2019. Dissertation (Master degree) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUCTION: Limb-girdle muscular dystrophies (LGMD) are a heterogeneous group of hereditary and degenerative disorders of the skeletal muscle, with progressive evolution, characterized by the predominant involvement of the scapular and / or pelvic girdles. They are classified according to the inheritance pattern and the involved gene, being autosomal dominant or autosomal recessive. In the present study, we evaluated patients with a diagnosis of 2D (LGMD2B). The LGMD2B is an autosomal recessive condition whose gene involved in its pathophysiology is DYSF; its mutation may be associated with changes in protein dysferlin. **OBJECTIVES:** To assess the distribution of muscle weakness in 2D womb muscular dystrophy with emphasis on upper limb involvement; perform objective evaluation of muscle strength for palmar grip and forceps; to correlate the muscular strength of the different movements with the age of onset of symptoms, age at the time of evaluation, duration of disease and functional capacity. METHODS: Prospective, observational, cross-sectional, case-control study. Clinical evaluation of the muscular strength of the upper and upper limbs of the patients was made through specific clinical instruments and pinch dynamometer and palmar grip; In addition, functional capacity scales were applied (Vignos Scale and Brooke Scale). **RESULTS:** Twelve patients with confirmed molecular diagnosis of DMC2B were evaluated and 41 patients were recruited for the control group. The groups did not differ by gender nor in the age groups. The mean age of onset of the patients' symptoms was 26.9 years (SD 10.05); the mean age at the time of the evaluation was 43.6 years (SD 9.34). The clinical evaluation of muscle strength showed a greater involvement of the lower limbs in relation to the upper limbs. Pinch dynamometry (bidigital and trigidital) and handgrip dynamometry showed a significant difference between the patients and the control group for all the mentioned movements. CK values presented a mean of 2769 U / L (about eight times the upper limit of normality); there was a significant negative correlation ($p < 0.01$) between the age of the patient at the time of the evaluation and the maximum value of CK. The functional capacity evaluation scales showed a significant correlation between the age of the patient at the time of the evaluation and the score on the Brooke scale. The correlation values between the muscular strength between the different movements evaluated and the age of onset of symptoms, age at the time of evaluation and time of evaluation of the disease presented values of significance close to 0.05 for the upper limb distal muscles and age of onset and age at the time of evaluation. **CONCLUSION:** The analysis of the weakness pattern of patients with LGMD2B showed involvement of lower limbs as well as upper limbs. Objective analysis with dynamometry showed involvement in all the movements evaluated, showing the distal involvement in the upper limbs. The analysis of functional capacity of upper limbs showed correlation with age in the evaluation (the higher the patient's age, the greater the degree of incapacity for upper limbs). The values of CK and muscle strength correlated with the age of onset of symptoms and age at the assessment, ie the earlier onset of the disease was correlated with more severe conditions (higher CK values and greater involvement of muscle strength - mainly distal upper limbs).

Key words: Limb-girdle muscle dystrophy; Disferlinopathy; Handgrip dynamometry; pinch dynamometry; Functional capacity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais tipos de DMC (WICKLUND, 2014) 13

Tabela 2. Força Muscular – Escala do MRC. 22

Tabela 3. Alterações moleculares dos pacientes..... 28

Tabela 4. Distribuição por gênero: comparação entre pacientes e controles. 29

Tabela 5. Média das idades e tempo de evolução(em anos): comparação pacientes e controles..... 29

Tabela 6. Níveis de CK dos pacientes. 30

Tabela 7. Correlação entre valores mínimos e máximos de CK com a idade de avaliação, do início dos sintomas e tempo de evolução da doença..... 31

Tabela 8. Valores obtidos no exame de força (MRC). 32

Tabela 9. Média dos valores do MRC: comparação movimentos realizados por músculos proximais e por músculos distais. 35

Tabela 10. Correlação entre a idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com o escore MRC dos diferentes movimentos..... 37

Tabela 11. Dinamometria: Média dos Resultados dos Pacientes e Controles do Gênero Feminino..... 39

Tabela 12. Dinamometria: Média dos Resultados dos Pacientes e Controles do Gênero Masculino. 39

Tabela 13. Correlação entre a idade de avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com os valores da dinamometria. 40

Tabela 14. Valores das Escalas de Vignos e Brooke dos Pacientes..... 41

Tabela 15. Coeficiente de correlação entre idade na avaliação e a idade do início dos sintomas e o tempo de evolução da doença escore com a escala de Vignos e Brooke. 41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
1.1 As Distrofias Musculares de Cinturas 11
1.2 Distrofia Muscular de Cinturas 2B (DMC2B) 14
1.2.1 Aspectos Clínicos 14
1.2.2 Fisiopatologia 15
1.2.3 Fenótipos 16

2 OBJETIVOS 17
2.1 Objetivo Geral 17
2.2 Objetivos específicos 17

3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA 18
3.1 Casuística 18
3.1.1 Grupo Pacientes com DMC2B 18
3.1.2 Grupo controle 18
3.2 Comitê de Ética 18
3.3 Coleta de Dados 19
3.4 Tipo de estudo 19
3.5 Local 19
3.6 Avaliação Da Força Muscular 20
3.6.1 Avaliação da Força Muscular pelo método do MRC – Medical Research Council 20
3.6.2 Avaliação da força muscular pela dinamometria 22
3.6.3 Escalas de Avaliação da Capacidade Funcional 25
3.6.3.1 Escala de Brooke 25
3.6.3.2 Escala de Vignos 26
3.7 Análise Estatística 26

4 RESULTADOS 27
4.1 Dados demográficos 29
4.2 Valores de CK 30
4.2.1 Correlação entre valores mínimos e máximos de CK com a idade na ocasião da avaliação, idade no início dos sintomas e tempo de evolução da doença. 30

4.3 Avaliação Da Força Muscular pelo MRC 31
4.3.1 Comparação do acometimento dos movimentos realizados por músculos proximais e distais 34
4.3.2 Correlação entre a idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com o escore MRC dos diferentes movimentos..... 35
4.4 Dinamometria 38
4.5 Escalas de Avaliação de Capacidade Funcional – Vignos e Brooke 40

5 DISCUSSÃO 42

6 CONCLUSÃO 45

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46

8 ANEXOS 50
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRF - USP 50
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética do HCFMRP-USP 51
ANEXO C – Escala de Brooke 52
ANEXO D – Escala de Vignos 53

1 INTRODUÇÃO

As distrofias musculares são doenças hereditárias degenerativas que afetam predominantemente a musculatura esquelética, caracterizando-se por fraqueza muscular progressiva. Até a década de 1950, estavam bem caracterizadas as distrofias musculares de Duchenne, facioescapuloumeral (inicialmente denominada distrofia muscular de Landouzy-Dejerine) e a distrofia miotônica (LEVISON, 1951; STEVENSON 1953). Atualmente, foram caracterizados diversos outros tipos de distrofias musculares, classificadas não somente pelo seu padrão de acometimento, como também pela alteração molecular correspondente. Dentro das distrofias musculares, existe um subgrupo denominado distrofia musculares de cinturas, que serão detalhadas abaixo. No presente estudo, trataremos da distrofia muscular de cinturas 2B (DMC2B).

1.1 As Distrofias Musculares de Cinturas

Embora os primeiros relatos clínicos de pacientes com fenótipo condizente com o que chamamos hoje de distrofias musculares de cinturas (DMC) datem do final do século XIX, as DMC foram classificadas como um grupo distinto apenas a partir de 1954 por Walton e Natrass (WALTON, NATRASS et al 1954). Nessa época havia a percepção de que se tratava de um grupo heterogêneo mas que, em conjunto, representava uma importante categoria dentro das distrofias musculares (BÖNNEMANN, BUSHBY, 2004). Os fenótipos foram agrupados sob essa denominação já que apresentavam fraqueza predominante nas cinturas dos membros e um padrão de herança autossômica e não ligada ao cromossomo X.

Conforme se define atualmente, as DMC são doenças musculares hereditárias autossômicas, caracterizadas por fraqueza progressiva, predominantemente proximal, acometendo os músculos das cinturas pélvica e/ou escapular e poupando, ao menos no início do quadro, músculos distais, faciais e oculares extrínsecos (BUSHBY, BECKMANN, 1995; BÖNNEMANN, BUSHBY, 2004; NIGRO, SAVARESE, 2014). Não são incluídas nesse grupo as formas de início congênito. Portanto, sob o termo DMC encontra-se um grupo muito grande de doenças musculares.

Com o advento da análise genética, foi feita uma distinção mais detalhada do grupo, objetivando a uma distinção das formas de distrofia mais comuns sob esta denominação. Com o surgimento e aprimoramento das técnicas de análise genética molecular, foram identificadas diferentes alterações genéticas como etiologia para as DMC.

As DMC têm sua nomenclatura baseada em um consenso (BUSHBY, 1995), que divide o nome para a condição com base no padrão de herança, podendo ser autossômica dominante (denominadas DMC1) ou autossômicas recessivas (denominadas DMC2). A seguir, foi uma subdivisão com base na descoberta da mutação envolvida em cada uma das DMC e acrescentou-se uma letra em ordem alfabética para diferenciar cada uma das DMC, a depender da ocasião de descoberta da mutação (isto é, DMC1A teve seu mapeamento anterior à DMC1B e assim sucessivamente). As formas mais comuns são as autossômicas recessivas, que representam cerca de 85-90% dos casos.

Atualmente há cerca de 27 doenças musculares genéticas agrupadas sob este termo (WICKLUND, 2014). Apesar de apresentarem em comum o envolvimento das cinturas pélvica e/ou escapular, as DMC possuem heterogeneidade não apenas genética, mas também fenotípica, patogênica e em seus aspectos epidemiológicos. As formas clínicas podem variar, com quadros mais graves e rapidamente progressivos, geralmente com início na primeira década de vida, ou quadros mais brandos de início tardio e progressão mais lenta (IYADURAI, KASSAR, 2013). A tabela 1 demonstra os principais tipos de DMC atualmente identificados e as proteínas envolvidas em sua fisiopatologia; entre as formas autossômicas recessivas, acredita-se que a DMC2B seja a segunda mais comum.

Tabela 1. Principais tipos de DMC (WICKLUND, 2014)

DMC	Proteína envolvida
1A	Miotilina
1B	Laminina A/C
1C	Caveolina 3
1D	Proteína DNAJB6
1E	Desmina
1F	Transportina 3
1G	Desconhecida
1H	Desconhecida
2A	Calpaína
2B	Disferlina
2C-2F	Sarcoglicanas γ, α, β, δ
2G	Teletonina
2H	TRIM32
2I	Proteína relacionada à Fucutina
2J	Titina
2M	Fucutina
2N	POMT1
2O	POMGnT1
2P	α-Distroglicano
2Q	Plectina
2R	Desmina
2S	TRAPPC1

No presente estudo, adotaremos esta terminologia – DMC2B. Entretanto, foi feita uma proposta de nova nomenclatura em 2018 por STRAUB et al. Nesta nomenclatura, é colocada a letra D ou R, de acordo com o padrão de herança, para herança dominante ou recessiva, respectivamente; além disso, acrescenta-se o nome da proteína envolvida no nome da condição. Por fim, algumas das doenças previamente classificadas como DMC são retiradas deste grupo. A tabela 2 exemplifica os principais tipos de DMC recessivas, de acordo com a nova nomenclatura.

Tabela 2. Principais tipos de DMC recessivas (STRAUB, 2018)

DMC – Nome antigo	Gene	Proposta de nova nomenclatura
DMC2A	CAPN	DMC R1 relacionada a calpaína
DMC2B	DYSF	DMC R2 relacionada a disferlina
DMC2C	SGCG	DMC R5 relacionada a γ -sarcogligana
DMC2D	SGCA	DMC R3 relacionada a α-sarcoglicana
DMC2E	SGCB	DMC R4 relacionada a β-sarcoglicana
DMC2F	SGCD	DMC R6 relacionada a δ -sarcoglicana
DMC2G	TCAP	DMC R7 relacionada a teletonina
DMC2H	TRIM32	DMC R8 relacionada a TRIM-32
DMC2I	FKRP	DMC R9 relacionada a FKRP
DMC2J	TTN	DMC R10 relacionada a titina
DMC2K	POMT1	DMC R11 relacionada a POMT1
DMC2L	ANO5	DMC R12 relacionada a anoctamina 5
DMC2M	FKTN	DMC R13 relacionada a fukutina

1.2 Distrofia Muscular de Cinturas 2B (DMC2B)

1.2.1 Aspectos Clínicos

A idade de início dos sintomas da DMC2B varia da adolescência até a idade adulta tardia (10 a 40 anos de idade), manifestando-se como fraqueza da musculatura pélvica com progressão distal nos membros inferiores. Em geral, os pacientes deambulam, mas há dificuldade para andar na ponta dos pés e nos calcanhares, correr, e subir escadas sem dispositivos auxiliares. O acometimento dos membros superiores costuma estar presente nos estágios mais avançados da doença (Vainzof et al. 2000)

A evolução clínica sugere progressão lenta da fraqueza, com acometimento de membros superiores após cerca de 10 a 20 anos da instalação da doença (KLINGE, 2010).

Com relação à idade de início, geralmente nas disferlinopatias as manifestações clínicas têm início entre os 15 e os 35 anos; entretanto, há relato de

casos na infância, antes dos 12 anos de idade (TAKAHASHI, 2012; KLINGE 2010; UEYAMA, 2002).

Considerando que a DMC2B apresenta grande variabilidade clínica, inclusive dentro de uma mesma família, torna-se de suma importância a descrição detalhada dos fenótipos e genótipos observados até o momento. O envolvimento precoce dos dedos das mãos, observado na prática clínica, tem sido pouco relatado. Embora seja um achado do exame neurológico, sem aparente repercussão clínica nas fases precoces da doença, pode contribuir para a suspeita diagnóstica e adequado direcionamento das investigações.

Portanto, a caracterização detalhada do quadro clínico e da distribuição da fraqueza muscular poderá contribuir para o aperfeiçoamento dos protocolos de investigação diagnóstica e acompanhamento clínico. Adicionalmente, o conhecimento da heterogeneidade clínica pode favorecer o delineamento mais adequado de estudos relacionados à terapia.

1.2.2 Fisiopatologia

A disferlina é uma proteína transmembrana que está envolvida no processo de reparação da membrana plasmática (sarcolema), diferenciação do mioblasto, tubulogênese T e regeneração muscular (BANSAL et al., 2003).

Recentemente, evidências sugerem a participação da disferlina na fagocitose de monócitos, o que justificaria a frequente ocorrência de processo inflamatório nas disferlinopatias (Nagaraju et al., 2008). Clinicamente, foram descritos vários fenótipos para as disferlinopatias; eventualmente, pode haver sobreposição entre essas formas clínicas.

Laboratorialmente, são encontrados níveis elevados de CPK, principalmente no início da doença, com valores tipicamente de 10 a 200 vezes o normal (KLINGE 2010; UEYAMA, 2002).

A eletroneuromiografia pode demonstrar unidades motoras de baixa amplitude, curta duração e com recrutamento paradoxal ou potenciais de ação de unidade motora polifásicos. Entretanto, o exame eletrofisiológico realizado em fases precoces de tais quadros pode ser completamente normal (ROCHA, 2010; ENGEL 2004).

A biópsia muscular geralmente demonstra sinais de distrofia, mas também pode apresentar infiltrado inflamatório, eventualmente levando a confusão diagnóstica com miosite. Além disso, a biópsia de músculo pode ser normal, principalmente se realizada no início do quadro (ENGEL 2004).

1.2.3 Fenótipos

Tradicionalmente, os fenótipos descritos são: a DMC2B com fraqueza proximal, a miopatia de Miyoshi com fraqueza distal de músculos da panturrilha, o envolvimento precoce dos músculos do compartimento anterior de membros inferiores, um padrão proximal e distal, atrofia de bíceps e hipertrofia de deltoide, síndrome da espinha rígida, apresentação pseudo- metabólica e hiperCKemia assintomática (NGUYEN, 2007; KRAHN, 2008; ROSALES, 2010; KLINGE, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a distribuição da fraqueza muscular na distrofia muscular de cinturas 2B com ênfase no acometimento dos membros superiores.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a distribuição da fraqueza muscular em membros superiores e inferiores nos pacientes com DMC2B.
- Realizar avaliação objetiva da força muscular para preensão palmar e pinças e comparar com grupo controle
- Avaliar capacidade funcional de membros superiores e membros inferiores.
- Correlacionar a força muscular dos diferentes movimentos com a idade de início dos sintomas, idade na ocasião da avaliação, tempo de evolução da doença e capacidade funcional

3 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1 Casuística

3.1.1 Grupo Pacientes com DMC2B

Foram recrutados os pacientes com diagnóstico de DMC2B que são acompanhados no ambulatório de doenças neuromusculares do HCFMRP- USP.

Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de DMC2B confirmada por estudo molecular do gene *DYSF* E FAMILIARES SINTOMÁTICOS.

Critérios de exclusão

- Doença reumatológica ou doença ortopédica de natureza traumática que comprometam a caracterização pura da deficiência de disferlina;
- Recusa em participar do estudo

3.1.2 Grupo controle

Foram convidados a participar do estudo indivíduos normais, de ambos os sexos, com idade de 18 a 60 anos, recrutados entre os acompanhantes de pacientes do HCFMRP-USP, não relacionados por parentesco genético aos pacientes atendidos no setor de doenças neuromusculares.

Os indivíduos foram considerados normais quando referiram não apresentar nenhuma doença nos últimos 30 dias, tampouco doenças crônicas, e negaram uso de medicações nesse mesmo período.

3.2 Comitê de Ética

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP- USP. Todos os pacientes e/ou responsáveis foram informados sobre os propósitos e

etapas do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, previamente aprovado pelo referido Comitê de Ética – parecer 3.087.780.

3.3 Coleta de Dados

A partir da pesquisa do banco de dados do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCFMRP- USP, procuramos e identificamos os pacientes com DMC2B; verificamos suas datas de retorno em consulta ambulatorial previamente agendadas.

Nestas ocasiões, posteriormente ao atendimento, realizamos entrevista, onde se verificava o preenchimento dos critérios de inclusão e ausência dos critérios de exclusão; então, explicavam-se os objetivos do estudo e se obtinha a aceitação de participação no estudo e assinatura do TCLE.

A seguir, realizou-se:

a- entrevista, na qual foram obtidos os dados demográficos e informações clínicas sobre a idade de início e o tempo de evolução da doença;

b- avaliação da força muscular e dinamometria (abaixo detalhadas)

c- aplicação das escalas de Vignos e Brooke (VIGNOS, 1963; BROOKE, 1999; BROOKE, 1981)

d- revisão dos prontuários médicos, obtendo-se valores de exames laboratoriais.

3.4 Tipo de estudo

Estudo prospectivo, observacional, corte transversal, caso-controle.

3.5 Local

Ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.6 Avaliação Da Força Muscular

3.6.1 Avaliação da Força Muscular pelo método do MRC – Medical Research Council

Foi realizada avaliação manual da força muscular nos seguintes movimentos: abdução do braço maior que 15º; flexão do antebraço; extensão do antebraço; extensão do punho; flexão do punho; extensão dos dedos; flexão das falanges distais dos dedos (2º e 5º dedos); flexão do quadril; extensão da perna; flexão dorsal do pé e flexão plantar do pé.

A avaliação permitiu-nos mensurar a força em cada músculo analisado. A análise de cada movimento foi realizada de acordo com a proposta semiológica abaixo descrita: de DeJong (DEJONG, CAMPBELL 2005; COMPSTON, 2010).

- Abdução > 15 graus do braço: avaliação do músculo deltoide. Para o teste deste músculo, o paciente deverá abduzir o braço até 90º e o examinador fará resistência, na tentativa de aduzir o braço do paciente.
- Flexão do antebraço: avaliação dos músculos bíceps braquial e braquial. O paciente deve permanecer com o braço em adução, junto ao seu tronco, e o antebraço em supinação. Em seguida, solicita-se ao paciente que flexione o cotovelo contra a resistência da mão do examinador aplicada sobre o seu punho.
- Extensão do antebraço: avaliação do músculo tríceps braquial. O paciente deve manter o cotovelo semiflexionado e com o braço junto ao seu tronco. O examinador deverá segurar o punho do paciente. O paciente deverá, então, realizar a extensão do cotovelo contra a resistência imposta pelo examinador na face posterior do antebraço.
- Extensão do punho: avaliação dos músculos extensor radial longo do carpo, extensor curto do carpo e extensor ulnar do carpo. O antebraço do paciente deverá ser mantido em pronação, com o punho parcialmente estendido. O examinador deverá tentar colocar o punho em flexão e o paciente tentará manter seu punho em extensão.
- Flexão do punho: avaliação dos músculos flexor radial do carpo e flexor ulnar do carpo. O paciente deve manter o antebraço apoiado sobre uma superfície,

mantendo o membro superior em supinação. Então, o paciente deve realizar a flexão do punho e o examinador tentará estender o punho.

- Extensão dos dedos: avaliação dos músculos extensor comum dos dedos, extensor próprio do indicador e extensor do dedo mínimo. O membro a ser testado é posicionado com cotovelo extendido e pronado e o punho em posição neutra de flexo-extensão. A superfície palmar é apoiada sobre uma superfície ou pela mão do examinador. O paciente deve resistir à tentativa do examinador de flexionar as articulações metacarpofalangeanas, que é feita por apoio dorsal nos dedos.
- Flexão das falanges distais dos dedos: avaliação do músculo flexor profundo dos dedos. O antebraço do paciente deve permanecer em posição de supinação e o punho estabilizado, utilizando uma superfície. O paciente deverá flexionar as falanges distais dos dedos individuais, enquanto as falanges médias são fixadas com a mão do examinador. Neste estudo, foi testada especificamente a flexão das falanges distais do 2º e 5º dedos.
- Flexão do quadril: avaliação do músculo iliopsoas. O paciente deverá permanecer em decúbito dorsal; para iniciar o teste, o paciente deve tentar flexionar a coxa em direção ao quadril mantendo o joelho em semiflexão. O examinador deve realizar resistência ao movimento através de força na região anterior da coxa.
- Extensão da perna : avaliação do músculo quadríceps femoral, composto pelos músculos reto femoral, vasto lateral, vasto medial e vasto intermédio. O paciente deve estar em posição supina em flexão de 90º do joelho e quadril do membro examinado, e deve tentar realizar a extensão do joelho enquanto o examinador realiza resistência contrária, aplicando força com a sua mão sobre a face anterior da perna.
- Flexão dorsal dos pés: avaliação do músculo tibial anterior. Em decúbito, com apoio do calcâneo sobre a maca, partindo da posição neutra do tornozelo, o paciente deverá realizar a dorsiflexão do pé, enquanto o examinador fará resistência sobre o dorso do pé.
- Flexão plantar dos pés: avaliação dos músculos gastrocnêmio e sóleo. Com o paciente em decúbito dorsal, patindo-se da posição neutra do tornozelo, solicita-se que este realize a flexão plantar do pé. O paciente deverá tentar manter esta posição enquanto o examinador fará força contrária, realizando resistência na planta do pé.

Para mensurar e analisar qualitativamente a força muscular, foi utilizada uma escala de contra-resistência manual graduada de zero a 5, aprovada oficialmente em 1943 pelo Conselho de Pesquisa Médica (*Medical Research Council Scale* – MRC). Trata-se de avaliação realizada em cada um dos movimentos acima citados e com graduação que pode ser observada na tabela 3.

A pontuação varia entre 0 (paresia completa/plegia) a 5 (força muscular normal). Esta escala visa a analisar de forma objetiva os grupos de força muscular de forma prática, com avaliação de vários grupos musculares antagonistas (HISLOP; MONTGOMERY, 1996). A quantificação de força nesta escala pode ser visualizada na tabela abaixo:

Tabela 3. Força Muscular – Escala do MRC.

0 = Nenhuma contração visível
1 = Contração visível ou palpável, sem movimento do segmento
2 = Movimento ativo com redução do fator de gravidade do movimento
3 = Movimento ativo contra a gravidade
4 = Movimento ativo contra a gravidade e resistência
5 = Força normal

3.6.2 Avaliação da força muscular pela dinamometria

Para a avaliação da força muscular pela dinamometria, foram utilizados os seguintes dinamômetros:

- Dinamômetro hidráulico de pinças Pinch Gauce (B & L Engineering, Santa Fe Springs, CA), pré-calibrado, com marcador variável de zero a 26 quilogramas-força.

Figura 1. Dinamômetro hidráulico de pinças

- Dinamômetro de bulbo para preensão palmar North Coast – NC70154: marcador variável de zero a 30 psi (libra-força por polegada quadrada)

Figura 2. Dinamômetro de bulbo

O dinamômetro escolhido para a realização da dinamometria de preensão palmar foi o de bulbo por ser o que havíamos disponibilidade para uso; além disso, consideramos o dinamômetro de bulbo mais apropriado para avaliação da fadiga, uma vez que o dinamômetro Jamar poderia causar dor ao ser pressionado repetidamente.

Em seguida, foram seguidas as recomendações da Associação Americana de Cirurgia da Mão (American Society for Surgery of the Hand – ASSH) e da Associação Americana de Terapeutas da Mão (American Society of Hand Therapists – ASHT).

Desta forma, foram realizadas três medidas para a preensão palmar e três medidas para cada tipo de pinça (pinça bidigital e pinça tridigital), com intervalo de 15 segundos entre cada aferição. Foi utilizado o maior valor obtido das três medidas para representar a tensão isométrica máxima. Todas as medidas foram realizadas seguindo a padronização de posicionamento já estabelecida para o uso de dinamômetros. (ABDALLA, BRANDÃO, 2003; MATHIOWETZ et al. 1984, 1985, 1986). Os pacientes sentavam-se em uma cadeira com suporte dorsal, com os pés posicionados sobre uma superfície rígida e os joelhos fletidos em cerca de 90º ; o ombro era posicionado em adução e com rotação neutra, o cotovelo era fletido até 90º e o punho mantido entre 0 e 30º de de dorsiflexão.

As figuras 3, 4 e 5 ilustram o posicionamento adotado para cada tipo de aferição.

Figura 3. Posicionamento utilizado para realização da dinamometria (REIS 2011)

Figura 4. Posicionamento utilizado para realização de dinamometria de pinça bidigital (REIS, 2011)

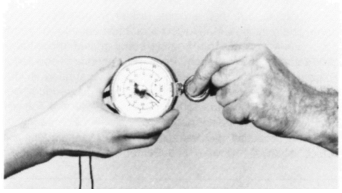
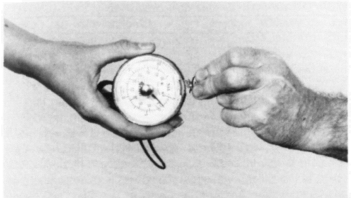


Figura 5. Posicionamento utilizado para realização de dinamometria de pinça tridigital (REIS, 2011).



3.6.3 Escalas de Avaliação da Capacidade Funcional

3.6.3.1 Escala de Brooke

A escala de Brooke (BROOKE, 1999; BROOKE, 1981) é validada para uso em miopatias e distrofias e avalia a funcionalidade para membros superiores e atividades de vida diária. O paciente é classificado em um dos seis itens: 1- Inicia com os membros superiores ao lado do corpo, é capaz de abduzir os braços em uma amplitude de movimento completa até alcançar acima da cabeça; 2- É capaz de levantar os braços acima da cabeça apenas flexionando os cotovelos (diminuindo a amplitude de movimento) ou usando músculos acessórios; 3- Não é capaz de levantar as mãos acima da cabeça, mas pode levantar um copo de água de 237ml até a boca (usando ambas as mãos se necessário); 4- É capaz de levar a mão à boca, mas não é capaz de levantar um copo de água de 237ml até a boca; 5- Não é capaz de levar a mão à boca, mas pode usar a mão para segurar uma caneta ou pegar moedas em cima da mesa; 6- Não é capaz de levar a mão à boca, não possui função com as mãos.

Quanto maior a pontuação, maior o acometimento dos membros superiores, indicando maior a repercussão nas atividades de vida diária.

3.6.3.2 Escala de Vignos

A escala de Vignos também é validada para uso em miopatias e distrofias; ela avalia a funcionalidade para membros inferiores, levando em consideração aspectos como equilíbrio e mobilidade (VIGNOS, 1963). O paciente é classificado em um dos dez itens: 1- Deambula e sobe escadas sem auxílio; 2- Deambula e sobe escadas com ajuda de corrimão; 3- Deambula e sobe escadas vagarosamente, com ajuda de corrimão (mais de 25 segundos para 8 degraus); 4- Deambula sem assistência e levanta da cadeira, mas não consegue subir escadas; 5- Deambula sem assistência, mas não consegue levantar da cadeira ou subir escadas; 6- Deambula somente com auxílio ou deambula independentemente com tutor longo; 7- Deambula com tutor longo, mas requer auxílio para manter o equilíbrio; 8- Permanece na posição ortostática com o tutor longo, mas não é capaz de andar sem auxílio; 9- Confinado à cadeira de rodas; 10- Confinado ao leito.

Quanto maior a pontuação, maior o acometimento dos membros inferiores, indicando maior a repercussão nas atividades de vida diária.

As escala de Brooke e Vignos encontram-se nos Anexos (Anexo C e Anexo D, respectivamente).

3.7 Análise Estatística

Os dados serão apresentados com medidas de tendência central e dispersão, através da média e do desvio padrão.

Para o estudo da distribuição por gênero, utilizamos o teste chi-quadrado, pois comparamos duas proporções categóricas.

A comparação dos parâmetros demográficos e clínicos entre os pacientes será realizada pelo teste t de Student.

Para variáveis não contínuas, utilizamos os testes de amostras pareadas de Mann-Whitney.

A análise de correlação dos parâmetros clínicos será realizada através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 12 pacientes (de nove famílias) com diagnóstico molecular confirmado de Distrofia Muscular de Cinturas 2B e recrutados 41 controles. As alterações moleculares de cada paciente incluído no estudo encontram-se na tabela 4. Todos os pacientes apresentaram alteração no gene da disferlina (*DYSF*), em homozigose, heterozigose dupla ou heterozigose composta. Os pacientes irmãos são: 3 e 4; 5 e 6; 10 e 11.

Os pacientes cuja mutação do gene *DYSF* apresentava-se em heterozigose dupla ou composta tiveram seus resultados confirmados por análise imuno-histoquímica.

O paciente 7, que também apresentava mutação do gene *GAA* em heterozigose, teve sua análise enzimática realizada, cujo resultado foi normal.

Tabela 4. Alterações moleculares dos pacientes.

Paciente	Gene	Zigosidade	Mutação 1	Mutação 2
1	*DYSF*	Homozigoto	exon52 c.5836_5839del; p.Gln1946Trpfs*19 - patogênica	
2	*DYSF*	Homozigoto	exon48 c.5429G>A; p.Arg1810Lys - patogênica	
3	*DYSF*	Homozigoto	exon28 c.2960G>A; p.Trp999* - patogênica	
4	*DYSF*	Homozigoto	exon28 c.2960G>A; p.Trp999* - patogênica	
5	*DYSF*	Homozigoto	exon48 c.5429G>A; p.Arg1810Lys - patogênica	
6	*DYSF*	Homozigoto	exon48 c.5429G>A; p.Arg1810Lys - patogênica	
7	*DYSF*	Homozigoto	exon 48 c.5429 G> A; p.Arg1810Lys - patogênica	
	GAA	Heterozigoto	exon2 c.-32-13T> G; rs386 834236 - patogênica	
8	*DYSF* *DYSF*	Homozigoto Heterozigoto	exon27 c.2901 dup; p.Met986Hisfs*3 - patogênica	Exon51 c5713C>T; p.Arg1905* - patogênica
9	*DYSF*	Heterozigoto composto	exon22 c.2077delC; p. His693Thrfs*4 - patogênica	exon44 c.4872_4876delGCCCGinSCCCC; p.Glu1624Aspfs*10- patogênica
10	*DYSF*	Heterozigoto duplo	exon27 c.2875C>T; p. Arg959Trp – significado incerto	exon48 c.5429G>A; p.Arg1810Lys - patogênica
11	*DYSF*	Heterozigoto duplo	exon27 c.2875C>T; p. Arg959Trp - significado incerto	exon48 c.5429G>A; p.Arg1810Lys - patogênica
12	*DYSF*	Heterozigoto duplo	exon 37 c.4003G>A; p.Glu 1335Lys - significado incerto	exon50c.5594delG;p.Gly1865Alafs*101 - patogênica

4.1 Dados demográficos

Na tabela 5, comparamos a distribuição dos gêneros dos pacientes e dos indivíduos do grupo controle. Os grupos não diferiram significativamente na distribuição por gênero.

Tabela 5. Distribuição por gênero: comparação entre pacientes e controles.

	M (%)	F (%)	TOTAL
PACIENTES	5 (41,66)	7 (58,33)	12
CONTROLES	20 (45,45)	24 (54,55)	44
p			0,27

Na tabela 6, comparamos as médias das idades dos pacientes e dos indivíduos do grupo controle, não havendo diferenças significativas. Estão também apresentadas as idades dos pacientes no início dos sintomas, as idades na ocasião da avaliação deste estudo e o consequente tempo de evolução no grupo de pacientes com DMC2B.

Tabela 6. Média das idades e tempo de evolução(em anos): comparação pacientes e controles.

	Idade na Ocasião da Avaliação	**Idade de Início dos sintomas**	**Tempo de Evolução**
PACIENTES **Média** ± DP (variação)	43,58±9,34 (32-60)	26,9 ±10,05 (14-45)	16,6±5,8(7-25)
CONTROLES **Média** ± DP (variação)	42,41±10,75 (30-64)		
p	0,48		

DP = Desvio Padrão

4.2 Valores de CK

A tabela 7 evidencia os níveis de CPK mínimo, máximo, suas médias e desvio padrão. Todos os valores encontram-se muito acima dos valores normais; foi utilizado como valor para o limite superior de normalidade 170 U/L (gênero feminino) e 190 U/L (gênero masculino) - valores adotados no laboratório do HCFMRP- USP.

Tabela 7. Níveis de CK dos pacientes.

Paciente	**CK MÍN (U/L)**	**CK MÁX (U/L)**
1	3592	6516
2	1400	2028
3	2939	4030
4	2020	3392
5	1058	6039
6	3171	7829
7	1008	1049
8	1100	4200
9	4900	14251
10	4279	11436
11	4671	15406
12	3100	4200
MÉDIA ± DP (Variação)	2769 ± 347 (1100-3592)	6698 ± 1637 (2028-15406)

DP = Desvio padrão

4.2.1 Correlação entre valores mínimos e máximos de CK com a idade na ocasião da avaliação, idade no início dos sintomas e tempo de evolução da doença.

Pela tabela 8, verifica-se uma correlação inversa significativa entre a idade na ocasião avaliação do paciente e o valor máximo de CK; correlação semelhante foi encontrada entre a idade de início dos sintomas e valor máximo de CK. Isto indica que quanto maior a idade do paciente, menores os valores de CK.

Tabela 8. Correlação entre valores mínimos e máximos de CK com a idade de avaliação, do início dos sintomas e tempo de evolução da doença.

	Valor Mínimo de CK r (p)	Valor Máximo de CK r (p)
Idade da avaliação	-0,32 (0,31)	0,70 (0,01)
Idade do início dos sintomas	-0,16 (0,62)	-0,6 (0,04)
Tempo de evolução da doença	0,11 (0,97)	0,18 (0,57)

4.3 Avaliação Da Força Muscular pelo MRC

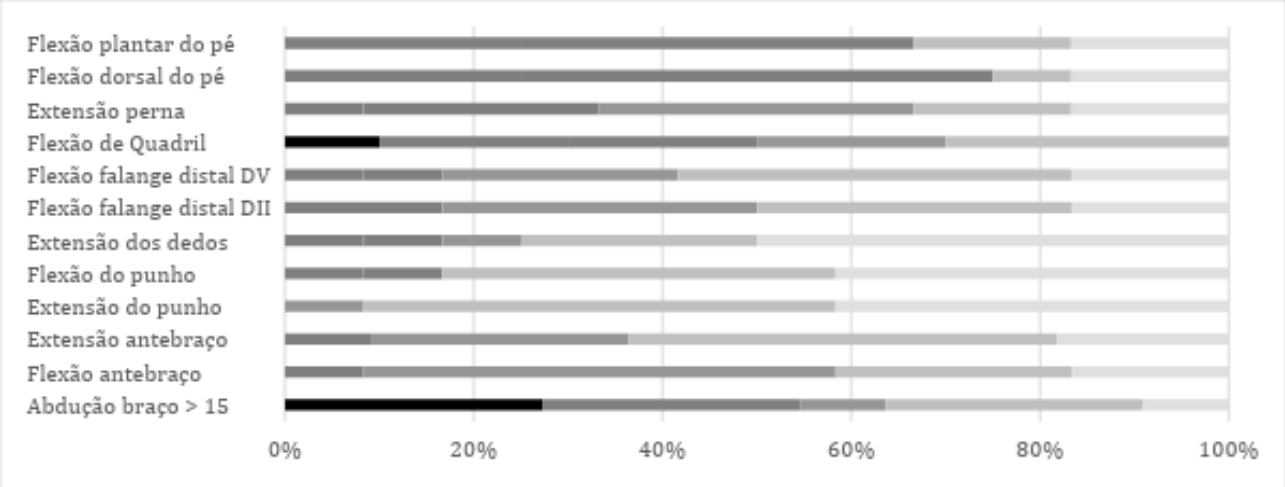
O gráfico 1 mostra a distribuição dos valores obtidos na avaliação de força muscular (MRC) dos pacientes. Os resultados foram separados por movimentos específicos. A tabela 9 evidencia os resultados do MRC das avaliações de todos os pacientes. Nesta tabela, observamos que a somatória do MRC variou de 21 a 54; apenas dois pacientes tiveram redução maior que 50% do MRC somado (máximo) – pacientes 5 e 6. Também podemos observar nesta tabela que, embora todos os pacientes apresentem acometimento das cinturas pélvicas e/ou escapular, apenas dois pacientes não apresentaram comprometimento distal da força muscular de membros superiores – pacientes 7 e 12.

Tabela 9. Valores obtidos no exame de força (MRC).

MOVIMENTO	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12	MÉDIA ± DP (Variação)
Abdução braço > 15	3	5	2	4	2	2	0	4	4	0	0	4	2,5 ± 1,8 (0-5)
Flexão antebraço	4	5	3	4	3	2	3	4	3	3	3	5	3,5 ± 0,9 (2-5)
Extensão antebraço	4	5	3	4	3	2	3	4	3	4	4	5	3,66±0,9 (2-5)
Extensão do punho	4	5	4	5	4	3	5	4	4	4	5	5	4,33±0,65 (3-5)
Flexão do punho	4	5	4	5	1	2	5	4	4	4	5	5	4±1,27 (1-5)
Extensão dos dedos	3	5	4	5	1	2	5	4	4	5	5	5	4±1,34 (1-5)
Flexão falange distal DII	3	4	4	4	2	2	5	3	3	3	4	5	3,5±1 (2-5)
Flexão falange distal DV	3	4	4	4	2	1	5	3	3	4	4	5	3,5±1,16 (1-5)
Flexão de quadril	3	4	3	4	3	1	4	2	1	2	0	3	2,5±1,31 (0-4)
Extensão perna	3	3	4	5	2	2	3	4	1	2	3	5	3,1±1,24 (1-5)
Flexão dorsal do pé	2	2	2	5	1	1	2	2	1	2	4	5	2,42 ± 1,44 (1-5)
Flexão plantar do pé	2	2	2	5	1	1	2	2	1	4	4	5	2,58±1,5 (1-5)
MRC SOMADO (Máx.=60)	38	49	39	54	25	21	42	40	32	37	41	57	39,6 ±10,6 (21-54)

DP = Desvio Padrão

Gráfico 1. Distribuição do padrão de força MRC por movimento.



Grau de FM. Porcentagem de pacientes para cada movimento

Grau 0

Grau 1

Grau 2

Grau 3

Grau 4

Grau 5

4.3.1 Comparação do acometimento dos movimentos realizados por músculos proximais e distais

Foram considerados movimentos de grupos musculares proximais, nos membros superiores: abdução do braço > 15, flexão e extensão de antebraço; movimentos de grupos musculares distais, nos membros superiores: flexão e extensão do punho, flexão da falange distal do dedo II, flexão da falange distal do dedo V. Já nos membros inferiores, consideramos como grupos musculares proximais: flexão do quadril, extensão da perna; grupos musculares distais: flexão dorsal do pé, flexão plantar do pé. A comparação da força muscular da musculatura proximal e distal de membros superiores e inferiores encontra-se na tabela 10. Por esta tabela, observou-se um comprometimento mais acentuado de membros inferiores em relação aos membros inferiores, estatisticamente significativo.

Tabela 10. Média dos valores do MRC: comparação movimentos realizados por músculos proximais e por músculos distais.

	Membros superiores		**Membros inferiores**	
Paciente	**Músculos proximais**	**Músculos distais**	**Músculos proximais**	**Músculos distais**
1	3,6	3,4	3	2
2	5	4,6	3,5	2
3	2,6	4	3,5	2
4	4	4,6	4,5	5
5	2,6	2	2,5	1
6	2	2	1,5	1
7	2	5	3,5	2
8	4	3,6	3	2
9	3,3	3,6	1	1
10	2,3	4	2	3
11	2,3	4,6	1,5	4
12	4,6	5	4	5
Média ± DP (variação)	**3,19**±1,04 (2-4,6) *	**3,86**±1,02 (2-5) *	**2,8**±1,1 (3-4,5) **	**2,5**±1,44 (1-5) **

* p = 0,12 ; ** p = 0,58

4.3.2 Correlação entre a idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com o escore MRC dos diferentes movimentos

A correlação entre os parâmetros idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com o escore MRC dos diferentes movimentos é vista na tabela 11. Nesta tabela, observamos uma tendência a correlação entre idade na avaliação e idade no início dos sintomas e o MRC de alguns movimentos, o que poderia indicar que quanto maior a idade na avaliação e no início dos sintomas, melhor a força observada para determinados movimentos, predominantemente distais de membros superiores. Achado semelhante foi observado no movimento de flexão do quadril.

Tabela 11. Correlação entre a idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com o escore MRC dos diferentes movimentos.

Escore MRC	Idade na avaliação r (p)	Idade de início dos sintomas r (p)	Tempo de evolução da doença r (p)
Abdutor braço>15^0	0,40 (0,20)	0,39 (0,20)	-0,04 (0,88)
Flexor antebraço	0,31 (0,33)	0,29 (0,38)	0,09 (0,76)
Extensão do antebraço	0,15 (0,72)	0,19 (0,56)	0,07 (0,81)
Extensão do punho	0,36 (0,24)	0,41 (0,19)	0,17 (0,60)
Flexão do punho	0,56 (0,05)	0,53 (0,08)	0,18 (0,55)
Extensão dos dedos	0,57 (0,05)	0,53(8,08)	0,18 (0,55)
Flexão da falange distal DII	0,49 (0,10)	0,57 (0,05)	-0,06 (0,84)
Flexão da falange distal DV	0,43 (0,16)	0,53 (0,07)	-0,07 (0,82)
Flexão do quadril	0,56 (0,05)	0,31 (0,32)	0,31 (0,33)
Extensão da perna	0,03 (0,91)	0,15 (0,64)	-0,27 (0,39)
Flexão dorsal do pé	0,04 (0,89)	0,29 (0,36)	-0,21 (0,51)
Flexão plantar do pé	-0,02 (0,97)	0,27 (0,39)	-0,25 (0,42)

4.4 Dinamometria

Foram comparados os resultados obtidos na dinamometria de pinça e preensão palmar de pacientes e controles, separados por gênero. Compararam-se os resultados entre mão dominante e não dominante. (Tabela 12 e Tabela 13).

As medidas para dinamometria de pinças encontram-se em quilogramas-força e as medidas para dinamometria de preensão palmar encontram-se em libra-força por polegada quadrada.

Tabela 12. Dinamometria: Média dos Resultados dos Pacientes e Controles do Gênero Feminino.

Dinamometria	**Pinça Bidigital Dominante**	**Pinça Bidigital Não Dominante**	**Pinça Tridigital Dominante**	**Pinça Tridigital Não Dominante**	**Preensão Palmar Dominante**	**Preensão Palmar Não Dominante**
PACIENTES **Média** ± DP (variação)	4,00 ± 1,15 (2-4)	3,14 ± 1,7 (1-10)	6,57±2,5 (2-14)	5,14±2,26 (4-12)	4,42±1,7 (2-15)	3,85 ±1,67 (1-14)
CONTROLES **Média** ± DP (variação)	12,16 ± 1,16 (10-14)	11,25 ±1,75 (8-14)	14,75 ±1,53 (14-20)	14,25±1,35 (12-18)	12,83 ±2,47 (10-17)	11,58 ±2,61 (8-14)
p	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

DP: Desvio padrão

Tabela 13. Dinamometria: Média dos Resultados dos Pacientes e Controles do Gênero Masculino.

Dinamometria	**Pinça Bidigital Dominante**	**Pinça Bidigital Não Dominante**	**Pinça Tridigital Dominante**	**Pinça Tridigital Não Dominante**	**Preensão Palmar Dominante**	**Preensão Palmar Não Dominante**
PACIENTES **Média** ± DP (variação)	8,6 ± 3,6 (4-12)	6,6 ± 3,6 (2-10)	10,4 ± 2,60 (8-14)	8,6 ± 3,57 (4-12)	6,4 ± 4,97 (2-15)	5,8 ± 4,76 (2-14)
CONTROLES **Média** ± DP (variação)	14,8 ± 2,93 (12-20)	14 ± 2,33 (12-18)	19,05 ± 2,58 (14-25)	17,5 ± 2,58 (14-22)	17,4 ± 2,94 (14-26)	16,25 ± 2,21 (13-20)
p	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Como se pode observar, à dinamometria, os valores dos pacientes, tanto masculinos, como femininos, tanto para mão dominante, como para mão não dominante foram significativamente menores que os valores dos controles.

Na tabela 14, pode-se observar a correlação entre os parâmetros idade na avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com os valores obtidos na dinamometria para os movimentos acima citados. Por esta tabela, observamos valores significativos entre os resultados da preensão palmar da mão dominante e idade de início dos sintomas, indicando que quanto maior a idade de início dos sintomas, maior a força da preensão palmar da mão dominante.

Tabela 14. Correlação entre a idade de avaliação, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença com os valores da dinamometria.

Dinamometria	Idade na avaliação r (p)	Idade de início dos sintomas r (p)	Tempo de evolução da doença r (p)
Pinça bidigital mão dominante	0,27 (0,37)	0,17 (0,60)	0,13 (0,67)
Pinça bidigital mão **não** dominante	0,28 (0,37)	0,23 (0,47)	0,15 (0,63)
Pinça tridigital mão dominante	0,25 (0,42)	0,21 (0,51)	0,10 (0,75)
Pinça tridigital mão **não** dominante	0,16 (0,62)	0,22 (0,48)	0,13 (0,67)
Preensão palmar mão dominante	0,36 (0,02)	0,61 (0,03)	0,39 (0,20)
Preensão palmar mão **não** dominante	0,09 (0,76)	0,48 (0,11)	-0,49 (0,10)

4.5 Escalas de Avaliação de Capacidade Funcional – Vignos e Brooke

A tabela 15 mostra os valores obtidos na escala de Vignos e Brooke em todos os pacientes, bem como suas médias, desvio padrão e variação.

Tabela 15. Valores das Escalas de Vignos e Brooke dos Pacientes.

Paciente	**VIGNOS**	**BROOKE**
1	6	3
2	6	3
3	6	4
4	6	2
5	9	3
6	4	2
7	9	4
8	9	3
9	5	3
10	4	3
11	4	3
12	6	4
Média ± DP (Variação)	6,16 ± 1,9 (4-9)	3,1 ± 0,66 (2-4)

O estudo da correlação entre o escore na escala de Vignos e Brooke a idade na ocasião da avaliação, idade do início dos sintomas e tempo de evolução da doença encontra-se na Tabela 16. Não foram encontradas correlações significativas entre esses parâmetros e a escala de Vignos. Em contrapartida, foi observada uma correlação significativa entre a idade na avaliação e o escore na escala de Brooke, apontando que a idade na avaliação poderia ser um fator para o acometimento de MMSS.

Tabela 16. Coeficiente de correlação entre idade na avaliação e a idade do início dos sintomas e o tempo de evolução da doença escore com a escala de Vignos e Brooke.

	Escore na escala de Vignos r (p)	Escore na escala de Brooke r (p)
Idade da avaliação	0,38 (0,22)	0,59 (0,04)
Idade do início dos sintomas	0,02 (0,95)	0,40 (0,19)
Tempo de evolução da doença	0,18 (0,76)	0,16 (0,62)

5 DISCUSSÃO

Em relação à distribuição por gênero de pacientes e controles, houve um leve predomínio do gênero feminino em nossa casuística. Na série de Angelini et al, houve predomínio do gênero masculino (14/21, 66%); contudo, por se tratarem de populações específicas e com pequeno número amostral, não se pode extrair maiores conclusões. Além disso, como a condição estudada possui padrão de herança autossômica recessiva, não necessariamente deve haver o predomínio de algum gênero específico.

Ao analisar a idade de início dos pacientes de nossa casuística, observamos que os sintomas iniciaram-se predominantemente em adultos jovens; entretantos, alguns pacientes apresentaram quadro clínico de forma muito precoce e outros mais tardios. Na série de Aoki et al, a idade média de início dos sintomas foi de 19 anos (desvio padrão: ± 9,2); na série de Angelini, 18,9 anos (desvio padrão: ± 5,9). O valor mais alto de nossa série pode ser explicado por se tratar de condição de início insidioso e talvez pelas condições sociais de nossa população, o que pode ocasionar maior tempo para percepção dos sintomas. Com relação à idade na ocasião da avaliação, observamos em nossa casuística adultos com média de idade maior à observada na série de Angelini et al, cuja média de idade na avaliação foi de 33 anos (variação de 16 a 50 anos). Assim, consideramos que, por termos uma casuística com média de idade mais elevada no momento da avaliação, pode-se observar uma maior gravidade no acometimento no presente estudo em relação aos demais estudos da literatura.

Os valores de CK encontrados em nosso estudo estão em concordância com os obtidos na literatura; Wicklund et al cita aumentos de até 200 vezes o limite superior da normalidade. Na mesma linha, Aoki relata “elevação massiva da concentração de CK sérica”, ao se referir ao fenótipo específico de DMC2B. Murphy et al estudou a história natural de diversas DMC e cita o expressivo aumento de CK ao avaliar especificamente as DMC2B, com valores de até 40 vezes o limite superior da normalidade.

Por fim, Mahjneh et al relatam que os níveis de CK sérico estão elevados em todos os pacientes, principalmente nos estágios iniciais da doença. Embora estes autores tenham encontrado predomínio do aumento da CK em fases iniciais da doença, não observamos correlação dos valores de CK com tempo de evolução da

doença. Entretanto, observamos correlação inversa dos valores de CK com a idade de início dos sintomas, indicando que pacientes com quadros potencialmente mais graves (ou seja, com início mais precoce) são os que apresentam maiores valores de CK. Adicionalmente, estes achados podem estar relacionados com a fisiopatologia da DMC2B, uma vez que a disferlina possui papel no processo de reparação da membrana muscular (sarcolema). Assim, talvez este fato possa resultar em maior tempo para regeneração da membrana nos pacientes com DMC2B, ocasionando maior extravasamento do conteúdo celular e, portanto, em elevação dos níveis de CK.

Com relação aos valores obtidos na avaliação da força muscular, encontramos um acometimento importante de membros inferiores, o que está em concordância com os achados da literatura (Aoki et al; Nguyen et al). Ao realizar a revisão da literatura com relação aos membros superiores, observamos que há pouca referência ao acometimento específico destes membros; em nossa casuística, observamos que a queixa de acometimento de membros superiores não era frequente, porém ao realizarmos a análise sistemática do envolvimento de membros superiores, observamos que se trata de achado comumente observado.

Neste contexto, a análise objetiva de nossos pacientes através da dinamometria contrariam descrições encontradas na literatura de que, na DMC2B, os músculos das mãos estavam relativamente bem preservados (KLINGE, 2010). Esta discrepância pode ser resultado da diferença entre a avaliação subjetiva (avaliação clínica pelo método MRC) e a avaliação objetiva (utilizando os dinamômetros de pinça e de preensão palmar). Desta forma, também nossa casuística observamos um número frequente de pacientes com poucas queixas de acometimento distal de membros superiores e valores pouco alterados de MRC porém com acometimento significativo observado nos valores da dinamometria em todos os movimentos avaliados (pinça bidigital, pinça tridigital e preensão palmar). Desta forma, salientamos a importância de realizar a avaliação deste grupo de pacientes com parâmetros objetivos.

A avaliação dos resultados das escalas de capacidade funcional e suas correlações não apresentaram valores significativos em nosso estudo, exceto a correlação encontrada entre a escala de Brooke e a idade na avaliação. Consideramos que estes achados se relacionam ao fato de que as escalas utilizadas (Vignos e Brooke) avaliam predominantemente os movimentos realizados por

músculos proximais, que não são os principais acometidos em nosso grupo de pacientes. Assim, ressaltamos a importância de utilizarmos instrumentos específicos na avaliação deste grupo de pacientes, porém há uma clara dificuldade para o desenvolvimento de escalas que contemplem grupos muito específicos de doenças. Possivelmente, seria necessária a concepção de novos instrumentos mais específicos para esta condição.

A correlação encontrada entre a idade na avaliação e o escore na escala de Brooke, por sua vez, poderia indicar este dado como fator para acometimento de membros superiores. Este dado não foi corroborado pela correlação entre os valores de dinamometria e idade na avaliação possivelmente pelo fato de que a escala de Brooke avalia principalmente os músculos proximais de membros superiores e a dinamometria avalia essencialmente movimentos distais destes membros.

A principal limitação do presente estudo foi o reduzido tamanho amostral. Entretanto, embora nossa casuística seja reduzida (12 pacientes), todos os pacientes apresentavam uma situação homogênea de confirmação molecular, com alteração do gene *DYSF* em homozigose. Além disso, apesar de não termos levado em consideração o grau de prática de atividades físicas ou sedentarismo do grupo de pacientes e controles, a avaliação objetiva de membros superiores trouxe dados inéditos em relação a literatura. Este fato salienta a importância de um tratamento voltado para a reabilitação de movimentos de mãos e atividades distais de membros superiores, principalmente nos indivíduos com quadros mais graves e início mais precoce da doença.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou a clássica ocorrência de fraqueza distal de membros inferiores, mas também determinou o acometimento frequente de membros superiores.

A análise específica e objetiva do padrão de fraqueza da força muscular das mãos demonstrou, pela dinamometria, o acometimento de todos os movimentos avaliados (preensão palmar, pinça bidigital e pinça tridigital), ficando claro que a DMC2B acomete também os movimentos distais de membros superiores.

A análise da capacidade funcional de membros superiores apresentou correlação com a idade na avaliação, ou seja, quanto maior a idade do paciente na ocasião da avaliação, maior o grau de incapacidade para membros superiores.

Os valores de CK e de força muscular apresentaram correlação com idade de início dos sintomas e idade na avaliação, ou seja, o início mais precoce do quadro correlacionou-se com maiores valores de CK e maior acometimento da força muscular (predominantemente distal de membros superiores).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLA, L. M.; BRANDÃO, M. C. Força de preensão palmar e digital. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE TERAPEUTAS DA MÃO. **Recomendações para avaliação do membro superior**. Sociedade brasileira de Terapeutas da Mão, 2003. P. 33-36. (Edição comemorativa dos 15 anos).

ANGELINI, C.; NARDETTO, L.; BORSATO, C.; PADOAN, R.; FANIN, M; NASCIMBENI, C.; TASCA, E. Clinical course of LGMD2A and LGMD2B. **Neurological Research**. 2010

ANGELINI, C.; PETERLE, E.; GAIANI, A.; BORTOLUSSI, L.; BORSATO, C. Dysferlinopathy course and sportive activity: clues for possible treatment **Acta Myol.** 2011.

ANKALA A., DA SILVA C., GUALANDI F., et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. **Ann. Neurol.** 2015;77(2): 206Y214. doi:10.1002/ana.24303.

AOKI M. Dysferlinopathy. 2004 Feb 5 [Updated 2015 Mar 5]. In: Pagon RA, Adam M.P., Ardinger H.H., et al., editors. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/books/NBK1303/. Acesso em 20 de abril de 2017.

ARGOV Z.; SADEH M.; MAZOR K., et al. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. **Brain** 123: 1229- 1237, 2000.

BANSAL D.; MIYAKE K.; VOGEL S. S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy**. Nature**, 2003;423:168e72.

CHIU Y.; MARK H.; KLINGE L.; et al. Attenuated muscle regeneration is a key factor in dysferlin-deficient muscular dystrophy. **Hum. Mol. Genet.** 2009;18:1976e89.

COMPSTON, A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. **Brain**. 2010.

DE LUNA N., GALLARDO E., SORIANO M., et al. Absence of dysferlin alters myogenin expression and delays human muscle differentiation "In vitro". **J. Biol. Chem.** 2006;281:17092e8.

DEJONG, R.N.; CAMPBELL, W.W. **DeJong's The Neurological Examination, Sixth Edition**. *2005.* Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

ENGEL, A.G.; FRANZINI-ARMSTRONG, C. **Myology: Basic and Clinical.** McGraw-Hill, New York (2004).

GHAOUI R.; COOPER S. T.; LEK M., et al. Use of whole-exome sequencing for diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy: outcomes and lessons learned. **JAMA Neurol.** 2015;72(12):1424Y1432. doi:10.1001/ jamaneurol.2015.2274 . Acesso em: 20 de abril de 2017.

GUGLIERI M.; MAGRI F.; GRAZIA D'ANGELO M., et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. **Hum. Mutat.** 2008;29:258–66.

HISLOP, H.J.; MONTOGOMERY, J. **Provas de função muscular – técnicas de exame manual.** Guanabara Koogan, 1996.

ILLA I.; SERRANO-MUNUERA C.; GALLARDO E., et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. **Ann. Neurol.** 2001;49:130–4.

IYADURAI S.J.; KASSAR D. Limb-girdle muscular dystrophies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RJ, editors. **Neuromuscular disorders in clinical practice**. 2nd ed. New York, NY: Springer, 2013:1193Y1212.

KIRSCHNER J., BÖNNEMANN C.G.. The Congenital and Limb-Girdle Muscular Dystrophies Sharpening the Focus, Blurring the Boundaries. **Arch. Neurol**. 2004;61(2):189-199. doi:10.1001/archneur.61.2.189

KLINGE L, ABOUMOUSA A, EAGLE M, et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 2010; 81:946–53.

KLINGE L., LAVAL S., KEERS S., et al. From T-tubule to sarcolemma: Damage-induced dysferlin translocation in early myogenesis. **FASEB J** 2007;21:1768e76.

KLINGE L.; HARRIS J.; SEWRY C.A., et al. Dysferlin associates with the developing T-tubule system in rodent and human skeletal muscle. **Muscle Nerve** 2010; 41:166e73.

KRAHN M., BÉROUD C, LABELLE V, et al. Analysis of the DYSF mutational spectrum in a large cohort of patients. Hum Mutat 2008;30:E345–75.

LAVAL, S. H.; BUSHBY, K. M. D. Limb-girdle muscular dystrophies – from genetics to molecular pathology. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, 2004, 30: 91–105.

LEVISON H. Dystrophia musculorum progressiva; clinical and diagnostic criteria, inheritance. **Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.** 1951;76:1-176.

LIU J,; AOKI M.; ILLA I., et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. **Nat Genet** 1998;20: 31–6.

MAHJNEH I.; MARCONI G.; XBUSHBY K; LOUISE V.B. ANDERSOND, HENNA TOLVANEN-MAHJNEHE, HANNU SOMERF. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshifting dysferlin mutations. Neuromuscular Disorders 11 (2001) 20±26

MATHIOWETZ, V.; KASHMAN N., VOLLAND, G., WEBER, K., DOWE, M.; ROGERS, S. Grip and pinch strength: normative data for adults. **Arch. Phys. Med. Rehabil.,** Chicago, v. 66, p. 69-74, 1985.

MATHIOWETZ, V.; WEBER, K.; VOLLAND, G. KASHMAN, N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluation**. J Hand Surg.,** St Louis, v9A, p. 222-226, 1984.

MATHIOWETZ, V.; WIEMER, D. M.; FEDERMAN, S.M. Grip and pinch strength: norms for 6 to 19 years – olds. **Am. J. Occup. Ther.,** Boston, v. 40, n. 10, p. 705-711, 1986.

MCNALLY E.M.; LY C.T.; ROSENMANN H., et al: Splicing mutation in dysferlin produces limb-girdle muscular dystrophy with inflammation**. Am. J. Med. Genet.** 2000 Apr 10;91(4):305-12.

Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.

Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Ofice; 1976

NAGARAJU K., RAWAT R., VESZELOVSZKY E., et al. Dysferlin deficiency enhances monocyte phagocytosis: a model for the inflammatory onset of limb- girdle muscular dystrophy 2b. **Am. J. Pathol.** 2008;172:774-785.

NGUYEN K., BASSEZ G., KRAHN M., et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations. **Arch. Neurol.** 2007;64:1176–82.

NIGRO V., SAVARESE M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. **Acta Myologica**. 2014;33(1):1-12

REIS, M.M.; ARANTES, P.M.M. Medida da força de preensão manual - validade e confiabilidade do dinamômetro saehan. **Fisioter. Pesqui**. 2011

ROCHA, C.T.; HOFFMAN, E.P. Limb–Girdle and Congenital Muscular Dystrophies: Current Diagnostics, Management, and Emerging Technologies. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.** 2010. 10:267–276

ROSALES X.; GASTIER-FOSTER J.; LEWIS S., et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. **Muscle Nerve** 2010;42:14–21.

SELCEN D.; STILLING G.; ENGEL A.G. The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy. **Neurology** 2001;56:1472e81.

STEVENSON A.C. Muscular dystrophy in Northern Ireland, I. An account of the condition in fifty-one families. **Ann. Eugen.** 1953 Jun;18(1):50-93; contd.

TAKAHASHI T.; AOKI M.; SUZUKI N., et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 2013;84:433–40.

UEYAMA H.; KUMAMOTO T.; HORINOUCHI H., et al. Clinical heterogeneity in dysferlinopathy. **Intern. Med.** 2002;41:532–6

VAINZOF M.; ANDERSON L.V.B.; MCNALLY E.M.; et al: Dysferlin protein analysis in limb-girdle muscular dystrophies. **J. Mol. Neurosci.** 17:71-80, 2001.

WICKLUND M.P.; KISSEL J.T. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies . **Neurol. Clin.** 2014. 30: 729–749.

8 ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRF - USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP
RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017

Ofício nº 1383/2017
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL NO TECIDO MUSCULAR DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURA" – versão 2.0, de 07/04/2017,** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 449ª Reunião Ordinária, realizada em 08/05/2017 e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – versão 2.0, de 07/04/2017, de acordo com o Processo HCRP nº 2167/2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
PROFª.DRª.CLÁUDIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA (Orientadora)
MARJORY IRINEU BENÁ
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002188 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética do HCFMRP-USP

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISTRIBUIÇÃO DA FRAQUEZA NA DISTROFIA DE CINTURAS 2B COM ÊNFASE NOS MEMBROS SUPERIORES

Pesquisador: EMILIA CARAM BORDINI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92653118.7.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Dezembro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO C – Escala de Brooke

Escala de Brooke

A capacidade funcional do paciente é classificada em um dos 6 itens:

1	Inicia com os MMSS ao lado do corpo, é capaz abduzir os braços em uma amplitude de movimento completa até alcançar acima da cabeça.
2	É capaz de levantar os braços acima da cabeça apenas flexionando os cotovelos (diminuindo a amplitude de movimento) ou usando músculos acessórios.
3	Não é capaz de levantar as mãos acima da cabeça, mas pode levantar um copo de água de 237 ml até a boca (usando ambas as mãos se necessário).
4	É capaz de levar a mão à boca, mas não é capaz de levantar o copo de água de 237ml até a boca.
5	Não é capaz de levar a mão à boca, mas pode usar a mão para segurar uma caneta ou pegar moedas em cima da mesa.
6	Não é capaz de levar a mão à boca, não possui função com as mãos.

(BROOKE et al, 1981)

ANEXO D – Escala de Vignos

Escala de Vignos modificada por Brooke

A capacidade funcional do paciente é classificada em um dos 10 itens:

1	Deambula e sobe escadas sem auxílio
2	Deambula e sobe escadas com ajuda de corrimão
3	Deambula e sobe escadas vagarosamente, com ajuda de corrimão (mais de 25 segundos para 8 degraus)
4	Deambula sem assistência e levanta da cadeira, mas não consegue subir escadas
5	Deambula sem assistência, mas não consegue levantar da cadeira ou subir escadas
6	Deambula somente com auxílio ou deambula independentemente com tutor longo
7	Deambula com tutor longo, mas requer auxílio para manter o equilíbrio
8	Permanece na posição ortostática com o tutor longo, mas não é capaz de andar sem auxílio
9	Confinado à cadeira de rodas
10	Confinado ao leito

(VIGNOS JR; SPENCER JR; ARCHIBALD, 1963)