

Marília Nascimento Pontarolli

Caracterização do perfil de função motora e qualidade de vida de pacientes com diferentes subtipos de distrofia muscular congênita

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof.^a. Dr^a Umbertina Conti Reed

São Paulo
2015

Marília Nascimento Pontarolli

Caracterização do perfil de função motora e qualidade de vida de pacientes com diferentes subtipos de distrofia muscular congênita

Dissertação apresentada
à Faculdade de Medicina
da Universidade de São
Paulo para obtenção do
título de Mestre em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Umbertina Conti Reed

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

0

Pontarolli, Marília Nascimento

Caracterização do perfil de função motora e qualidade de vida de pacientes com diferentes subtipos de distrofia muscular congênita / Marília Nascimento Pontarolli. -- São Paulo, 2015.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Descritores: 1.Distrofia muscular/congênito 2.Doenças neuromusculares 3.Laminina/deficiência 4.Força muscular 5.Amplitude de movimento articular 6.Qualidade de vida 7.Questionários 8.Adolescente

USP/FM/DBD-084/15

Epígrafe

“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos.” (Paulo Baleki)

Dedicatória

Este trabalho é dedicado aos meus pais, meus pacientes e aos meus colegas de profissão. Sem essa motivação, nada seria possível.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter chegado até aqui;

Agradeço aos meus pais, Bernadette Simas Nascimento Pontarolli e Marcus Luiz Pontarolli pelo constante apoio, respeito, fé, amor, ideias, carinho, ajuda e incentivo.

Agradeço aos meus irmãos Lucíola e Luciano, pelo amor, entendimento e carinho incondicionais.

Agradeço à professora Dra. Umbertina Reed pela confiança, orientação e por ter cedido o espaço para realização desse trabalho.

Agradeço ao Professor Edmar Zanotelli pela atenção e confiança.

Agradeço ao carinho e dedicação de Emanuel Wu.

Agradeço em especial aos meus amigos Alan Fappi, Ana Karla Pedrosa, Denise Nunes, Reinaldo de Carvalho e tantos outros que me ajudaram nesta etapa.

Agradeço todo o cuidado e atenção da equipe da Biblioteca Central, em especial à Valéria de Vilhena Lombardi.

Agradeço em especial aos pacientes desse estudo e seus respectivos pais.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1.1.DMC merosina-deficiente (DMC-MD, DMC-1A).....	2
1.1.2.DMC com espinha rígida.....	4
1.1.3.DMC associada à mutação no gene do colágeno VI: Ullrich e Bethlem	4
1.1.4.Distrofias musculares congênitas causadas por defeitos da glicosilação da α - dístroglicana (DG).....	5
1.1.5.DMC com deficiência de proteínas do envelope nuclear	6
1.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO MOTORA.....	6
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. METODOLOGIA	12
4.1. Casuística	12
4.2. Coleta de dados.....	12
4.3. Análise estatística	19
5. RESULTADOS.....	20
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONCLUSÕES	41
5. ANEXOS	42
6. REFERÊNCIAS	61

LISTA DE ABREVIATURAS

α -DG	α -dístroglicana
β -DG	β -dístroglicana
AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente
ADM	Amplitude de Movimento
AVD	Atividade de Vida Diária
CD	do inglês, <i>Compact Disc</i>
COL6A1/2/3	Subunidade do Colágeno α 1/2/3
CPK	Creatina quinase ou creatinoquinase
DMC	Dístrofia Muscular Congênita
DMC1A	Dístrofia Muscular Congênita tipo 1A
Dmmii	Distal de membros inferiores
Dmms	Distal de membros superiores
E.V.A.	do inglês, <i>Ethil Vinil Acetat</i>
FDMC	Dístrofia Muscular Congênita de Fukuyama
FHL1	do inglês, <i>Four and a half LIM domain 1</i>
FKRP	do inglês, <i>Fukutin-related protein</i>
GTDC2	do inglês, <i>Glycosyltransferase-like domain containing 2</i>
ISPD	do inglês, <i>Isoprenoid synthase domain containing</i>
LAMA2	Lamina α 2
LARGE	do inglês, <i>acetylglucosaminyltransferase-like protein</i>
MEB	do inglês, <i>Muscle-eye-brain</i>
MFM	do inglês, <i>Motor Function Measurement</i>
MRC	do inglês, <i>Medical Research Council</i>
Pmmii	Proximal de membros inferiores
Pmms	Proximal de membros superiores
POMGnT1	do inglês, <i>Protein O-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
POMT1/2	do inglês, <i>Protein O-mannosyl tranferase 1/2</i>
RM	Ressonância Magnética
SEPN1	Selenoproteína N1
SF-36	do inglês, <i>Medical Outcomes Study – 36 Item Short-form Health Survey</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SYNE	do inglês, <i>Synaptic nuclear envelope proteins</i>
TC	Tronco e cervical
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
WWS	do inglês, <i>Walker-Warburg Syndrome</i>

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Lista de Figuras:

Figura 1. Representação esquemática das principais proteínas envolvidas na DMC.....	3
Figura 2. Qualidade de Vida SF-36, pontuações obtidas..	23
Figura 3. Pontuação por quesito no Índice de Barthel.....	25
Figura 4: Porcentagem da goniometria por grupo articular obtida.....	28
Figura 5: Porcentagem da força muscular por grupo articular obtida.	30
Figura 6: Pontuação obtida na escala MFM nas três dimensões da escala.....	33
Figura 7: Correlação entre a dimensão D1 da escala MFM com força e goniometria em merosina (-)	34
Figura 8: Correlação entre a dimensão D2 da escala MFM com força e goniometria em merosina (-).....	34
Figura 9: Correlação entre a dimensão D3 da escala MFM com força e goniometria em merosina (-)	35
Figura 10: Correlação entre a dimensão D1, D2 e D3 da escala MFM com força e goniometria em demais DMC's.....	36

Lista de quadros e tabelas:

Quadro 1. Avaliação goniométrica da amplitude de movimento das principais articulações.	15
Quadro 2. Avaliação MRC dos movimentos dos principais grupos musculares.....	17
Quadro 3. Caracterização da amostra.	21
Quadro 4. Pontuações obtidas no Questionário de QV SF-36.	22
Quadro 5. Pontuações médias obtidas no questionário Índice de Barthel.	24
Quadro 6. Goniometria obtida por grupo articular e visita.....	27
Quadro 7: Força muscular obtida por grupo articular.	29
Quadro 8: Pontuação obtida na escala Medida de Função Motora (MFM).	32

RESUMO

Pontarolli, MN. *Caracterização do perfil funcional de função motora e qualidade de vida de pacientes com diferentes subtipos de distrofia muscular congênita* [Dissertação], Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015.

A Distrofia Muscular Congênita (DMC) se caracteriza clinicamente por hipotonia e fraqueza muscular, retardo do desenvolvimento motor e retrações fibrotendíneas. Instrumentos de avaliação clínica, como as escalas funcionais, motoras e de qualidade de vida, têm como objetivo quantificar o impacto da doença sobre as atividades diárias da vida do paciente, além de auxiliarem na caracterização de grupos de estudo heterogêneos. Sendo a DMC altamente heterogênea, traçar o perfil funcional dos pacientes com diferentes subtipos seria útil para caracterizar padrões funcionais e auxiliar no tratamento em equipe multidisciplinar. **Objetivos:** Caracterizar o perfil de funcionalidade e qualidade de vida de pacientes com DMC de diferentes subtipos e correlacioná-lo com a força muscular e grau de amplitude de movimento. **Metodologia:** Em uma amostra de 18 pacientes com DMC com idade de $12 \pm 3,2$ anos e 13 pacientes com outras miopatias congênicas com idade de $13 \pm 2,6$ anos foram aplicados em três visitas (V1, V2 e V3) os questionários SF-36 e Índice de Barthel (IB), além de realizada avaliação físico-motora (goniometria, força muscular) seguido de correlação com a escala funcional MFM-32 (Medida de Função Motora). **Resultados:** Houve significativa queda na qualidade de vida em pacientes Merosina (-) e em outras formas de DMC. O índice de Barthel (IB) apontou “grave dependência” final em pacientes merosina (-) e “moderada dependência” em outras formas de DMC. A goniometria mostrou diminuição da movimentação global em todos os grupos articulares avaliados em pacientes com merosina (-). Em outras formas de DMC, houve exceção de diminuição apenas em articulação distal de membros superiores. A força de todos os grupos musculares é significativamente afetada em ambos os grupos. Pacientes merosina (-) mostram diminuição significativa de funcionalidade nas três dimensões da escala MFM-32 (D1, D2 e D3), e em outras formas de DMC, apenas diminuição em D2 e D3. Houve moderada correlação positiva entre força muscular e D1 da escala MFM-32, forte correlação positiva entre goniometria e D2 e D3 em pacientes com merosina (-), não havendo correlação entre nenhuma variável e MFM-32 em outras formas de DMC. **Conclusão:** Pacientes com DMC apresentaram perfil funcional “gravemente dependente”, com diminuição da qualidade de vida, observada em cinco de oito quesitos do questionário SF-36. A força muscular e a amplitude de movimento articular foram afetadas de forma generalizada em ambos os grupos de pacientes. Pacientes com merosina (-) mostraram-se mais afetados funcionalmente em posturas eretas e transferências, sendo correlacionada positivamente com a força muscular dos grupos dessa tarefa.

Descritores: Distrofia muscular/congênito; doenças neuromusculares; laminina/deficiência; força muscular; amplitude de movimento articular; qualidade de vida; Questionários; adolescente.

ABSTRACT

Pontarolli, MN. *Motor function profile characterization and quality of life in patients with different subtypes of congenital muscle dystrophy* [Dissertation], "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo", 2015.

Congenital Muscular Dystrophy (CMD) is characterized by hypotonia and weakness, motor development delay and muscular contractures. Instruments of clinical assessment, such as functional motor and quality of life scales are essential to quantify the impact of the disease on daily activities of the patient's life in addition to helping in the characterization of heterogeneous study groups. As the DMC highly heterogeneous, trace the functional profile of patients with different subtypes would be useful to characterize functional patterns and aid in the treatment by a multidisciplinary team. **Objectives:** To characterize the functionality and quality of life of children with different subtypes of DMC and to correlate them with the degree of muscle strength and range of motion. **Methods:** In a sample of 18 patients with CMD (aged 12 ± 3.2 years) and 13 patients with other congenital myopathies (aged 13 ± 2.6 years) were applied in three visits (V1, V2 and V3) the SF-36 and Barthel Index (BI), and performed physical-motor assessment (goniometry, muscle strength) followed by correlation with functional scale MFM-32 (motor Function Measure.). **Results:** There was a significant decrease in the quality of life in patients Merosin (-) and other forms of CMD. IB indicated "severe dependence" final in Merosin patients (-) and "moderate dependence" in other forms of CMD. Goniometry showed a decrease of the overall joint movement in all groups evaluated in patients with merosin (-). In other forms of DMC was decreased joint movement in all joint groups, except for the distal joint of the upper limbs. The strength of each muscle group was significantly affected in both groups. Patients merosin (-) show a significant decrease in the functionality on the 3 dimensions of MFM-32 scale (D1, D2, D3) in patients with other forms of DMC only reduction in D2 and D3. There was a moderate positive correlation between muscle strength and D1 of the SF-32 scale, strong positive correlation between goniometry and D2 and D3 in patients with Merosin (-), there was no correlation between this variable and MFM-32 in other forms of CMD. **Conclusion:** Patients with CMD showed functional profile "severely dependent" to low quality of life observed in five of eight areas of the SF-36 questionnaire. Muscle strength and range of motion were affected in a generalized manner in both patient groups. Patients with Merosin (-) are even more affected functionally in standing and transfers being positively correlated with muscle strength of the groups of this task postures.

Descriptors: Muscle dystrophy/congenital; neuromuscular diseases; laminin/deficiency; muscle strength; joint range of motion; quality of life; questionnaires; teenager.

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular Congênita (DMC) inclui um grupo clínica e geneticamente heterogêneo de distrofias musculares, que se manifestam ao nascimento ou no primeiro ano de vida (**Voit & Tomé, 2004; Reed, 2009a**). Clinicamente, essas distrofias caracterizam-se por hipotonia e fraqueza muscular, retardo do desenvolvimento motor e retrações fibrotendíneas (**Voit & Tomé, 2004**). Nos últimos 20 anos, avanços na genética molecular e na análise de proteínas específicas do sarcolema e da matriz extracelular possibilitaram a identificação de subtipos de DMC e suas fisiopatogenias (**Quijano-Roy et al., 2004; Bonnemann et al, 2014;**).

Na maioria das casuísticas do ocidente, a DMC com deficiência na proteína merosina é a forma mais comum e apresenta fenótipo homogeneamente grave, caracterizado por intensa hipotonia neonatal, fraqueza muscular e atrofia.

Em relação ao aspecto motor, espera-se como habilidade motora máxima sentar sem apoio e retrações fibrotendíneas, bem como cifoescoliose precoce (**Reed et al., 1996; Reed, 2009a**). Entretanto, a deficiência parcial de merosina pode apresentar quadro mais leve e início mais tardio, que se confunde com aquele da distrofia muscular de cinturas (**Jones, et al., 2001**).

Instrumentos de avaliação clínica, além de necessários para obtenção de dados, têm como objetivo quantificar a saúde e o impacto da doença sobre as atividades diárias da vida do paciente (**Nguyen, et al., 2002**). Eles são utilizados por diversos autores para avaliar função motora, força muscular e/ou amplitude de movimento das articulações (**Rocco et al., 2005**), a fim de verificar o estado de progressão da doença e de monitorar os resultados de um determinado tratamento. Há instrumentos eficazes que foram validados para uso no Brasil, tais como as escalas Medida de Função Motora (MFM) (**Iwabe et al., 2008**), Índice de Barthel (**Minosso, et al, 2010**) e Questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36 (**Ciconelli, et al., 1999**).

Novos instrumentos que permitem a interpretação adequada e uniforme dos diferentes parâmetros ao longo da evolução clínica de doenças crônicas continuam sendo pesquisados para avaliar pacientes com DMC. Sendo a DMC um grupo muito heterogêneo de distrofia muscular, traçar o perfil funcional dos pacientes com diferentes subtipos, é útil para estabelecer condutas específicas de tratamento por diversos profissionais da saúde, principalmente na abordagem reabilitadora, cujo objetivo é

retardar a evolução e, se possível, contribuir para a melhora ou estabilização do quadro clínico e melhora da qualidade de vida do paciente. A comparação da avaliação funcional entre os subtipos de DMC pode caracterizar os fenótipos sugestivos e auxiliar na indicação de métodos diagnósticos específicos.

REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Distrofias Musculares Congênitas (DMC)

A DMC caracteriza-se por hipotonia e fraqueza muscular, retardo do desenvolvimento motor e retrações fibrotendíneas. Histologicamente, o tecido muscular esquelético apresenta um padrão distrófico sem a presença de alterações estruturais específicas (Voit & Tomé, 2004, Dubowitz, 2006).

A partir de 1994, em razão de avanços na genética molecular e na análise de proteínas específicas do sarcolema e da matriz extracelular, a patogênese da DMC tornou-se melhor compreendida, sendo possível a identificação de diferentes subtipos. Atualmente, a classificação da DMC baseia-se principalmente na genética molecular, listando mutações em genes que codificam glicosiltransferases da alfa-distroglicana, proteína da membrana da fibra muscular, nucleares ou da matriz extracelular e, mais raramente, proteínas e enzimas citoplasmáticas ou da unidade contrátil (**Figura 1**). Formas em que o gene ainda não foi identificado são classificadas de acordo com o fenótipo clínico (**Reed, 2009b**). As formas identificadas da doença podem ser encontradas na *Gene Table*, disponível online (<http://www.musclegenetable.fr>), que é atualizada anualmente.

As características clínicas das formas mais comuns serão resumidas a seguir:

1.1.1. DMC merosina-deficiente (DMC-MD, DMC-1A)

Na maioria das casuísticas ocidentais, a DMC1A ou merosina-deficiente é a forma mais encontrada, sendo rara no Japão e nos EUA. A merosina é a denominação simplificada da laminina α -2, principal componente da matriz extracelular. Os afetados pela DMC1A merosina-deficiente apresentam fenótipo homoganeamente grave, caracterizado por intensa hipotonia neonatal, acentuado atraso das aquisições motoras, sendo que o sentar sem apoio é a habilidade máxima alcançada, fraqueza muscular, atrofia muscular e retrações fibrotendíneas, bem como cifoescoliose precoce (**Reed et al., 1996; Werneck et al., 1997; Voit & Tomé, 2004; Ferreira et al., 2005; Reed, 2009a**). Paresia

facial bilateral e palato ogival, além de aspecto facial dismórfico (fácies alongada) são muito frequentes (Reed *et al.*, 1996; Pini *et al.*, 1997).

No período neonatal, as crianças afetadas podem apresentar dificuldade de se alimentar e dificuldade respiratória. Pode haver também, concomitantemente, retrações fibrotendíneas e atrofia muscular, que progridem rapidamente.

Cifoescoliose também é outra característica e pode acentuar rapidamente a insuficiência respiratória.

Em relação à creatinofosfoquinase (CPK), ela encontra-se moderada ou acentuadamente aumentada. (Reed *et al.*, 1996; Werneck *et al.*, 1997; Ferreira *et al.*, 2005).

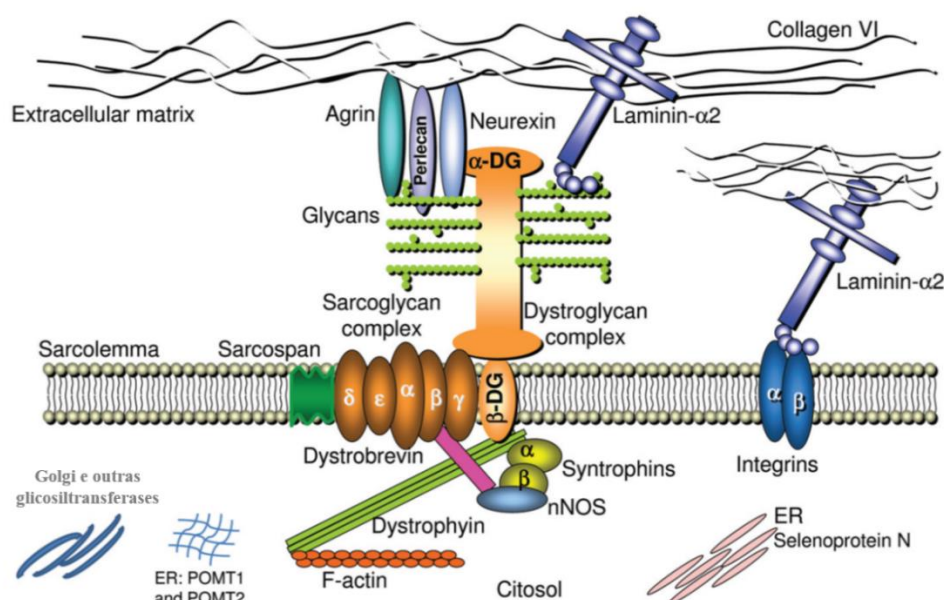


Figura 1. Representação esquemática das principais proteínas envolvidas na DMC, suas localizações e respectivas interações: laminina α -2, integrina α -7, colágeno VI, α -distroglicana, glicosiltransferases POMT1, POMT2, POGnT1, fukutina, FKR e LARGE e outras glicosiltransferases, e selenoproteína-N. Reproduzida com adaptações da Fig.1 de Reed, 2009b.

A neuroimagem evidencia, de forma característica, alteração difusa da substância branca cerebral (Voit & Tomé, 2004; Reed *et al.*, 1996; Leite *et al.*, 2005a), que é atribuída à deficiência da merosina na membrana basal dos vasos cerebrais, não existindo correlação entre o grau de comprometimento da substância branca cerebral, o grau de gravidade clínica e a extensão da deficiência de merosina (parcial ou total) (Leite *et al.*, 2005b). Apesar de alterações na neuroimagem, a inteligência das crianças afetadas é

normal ou limítrofe. O estudo imuno-histoquímico da merosina é facilmente efetuado na biópsia muscular utilizando anticorpos comerciais que identificam diferentes fragmentos da merosina (80 e 300kDa) (Voit & Tomé, 2004; Ferreira *et al.*, 2005; Bonnemann *et al.*, 2014).

1.1.2. DMC com espinha rígida

A forma DMC com espinha rígida é mais rara e caracteriza-se pela limitação acentuada dos movimentos da coluna vertebral, especialmente flexão tóraco-lombar e cervical, decorrente de contratura dos músculos extensores da coluna. Também são observadas retrações fibrotendíneas nos membros (Moghadaszadeh *et al.*, 2001; Schara *et al.*, 2008). Na maioria dos casos, a marcha encontra-se preservada e existe um padrão seletivo de hipotrofia da musculatura abduzora de quadril, que é visível à inspeção dos pacientes (Petit *et al.*, 2003). Embora o padrão motor seja relativamente estável, esses pacientes desenvolvem, caracteristicamente, insuficiência respiratória progressiva de padrão restritivo, que compromete a sobrevivência. A escoliose é uma intercorrência frequente que agrava o prognóstico desses pacientes. O nível sérico da CPK é usualmente normal (Petit *et al.*, 2003; Bonnemann *et al.*, 2014).

1.1.3. DMC associada à mutação no gene do colágeno VI: Ullrich e Bethlem

A DMC tipo Ullrich, chamada inicialmente de forma “atônica-esclerótica”, é a segunda forma de DMC mais frequentemente encontrada na maioria das casuísticas (Pan, *et al.*, 2003; Voit & Tomé, 2004; Reed, 2009a). Esse fenótipo caracteriza-se por hiperextensibilidade das articulações distais e predomínio proximal das contraturas (cotovelos, joelhos e quadril). Outros achados incluem calcâneo saliente, hiperidrose, cifoescoliose, dismorfismo facial e pele áspera com hiperqueratose folicular, bem como aspecto micropapular (Camacho-Vanegas *et al.*, 2001; Demir *et al.*, 2002; Mercuri *et al.*, 2002; Voit & Tomé, 2004; Reed *et al.*, 2005). O fenótipo Ullrich é grave; em geral não ocorre aquisição de marcha e evolui com insuficiência respiratória no final da primeira década da vida.

A miopatia de Bethlem é uma forma de DMC menos grave, sendo alela da forma de Ullrich (Camacho-Vanegas *et al.*, 2001; Voit & Tomé, 2004; Reed *et al.*, 2005b; Hicks *et al.*, 2008). O quadro clínico é lentamente progressivo com idade de início

variável, podendo ocorrer desde o nascimento até a primeira ou segunda década de vida. As contraturas em flexão de múltiplas articulações, mais frequentemente tornozelos e cotovelos, são marcantes (Reed, 2009b).

1.1.4. Distrofias musculares congênitas, causadas por defeitos da glicosilação da α -dístroglicana (DG)

As distrofias musculares congênitas, causadas por defeitos da glicosilação da α -dístroglicana, são formas de DMC que, além do quadro de distrofia muscular com diferentes graus de gravidade, podem apresentar alterações oculares e comprometimento variável do SNC, desde manifestações clínicas isoladas, do tipo deficiência mental e epilepsia, até alterações estruturais de maior ou menor gravidade, evidenciadas na neuroimagem. Assim como as alterações do SNC apresentam variações, o quadro distrófico muscular varia dentro de um espectro de gravidade.

Essas formas de DMC decorrem da alteração de diferentes enzimas denominadas glicosiltransferases, que são responsáveis pela glicosilação da α -DG, proteína externamente justaposta ao sarcolema, que vai se conectar com a merosina da matriz extracelular.

A cada ano, novas glicosiltransferases são identificadas e novos subtipos de α -dístroglicanopatias são descritos, a maioria formas muito raras. As mutações das glicosiltransferases originam um amplo espectro de manifestações clínicas, entre as quais a DMC1C, forma muito grave com frequente hipertrofia de panturrilhas e possível comprometimento do SNC e a forma de cinturas LGMD2I, bastante frequente na maioria das casuísticas, ambas causadas por mutações da glicosiltransferase FKR1P (Brockington *et al.*, 2001; Brockington *et al.*, 2002; Mercuri *et al.*, 2006).

A forma de Fukuyama, causada por uma mutação ancestral da população japonesa no gene da glicosiltransferase fukutina, é a forma mais comum de DMC no Japão, e está associada com displasia cortical cerebral e cerebelar, bem como com alterações oculares e cardíacas (Fukuyama *et al.*, 1999), (Toda *et al.*, 1993). A DMC tipo *muscle-eye-brain* (MEB), mais comum, é causada por mutações no gene de diferentes glicosiltransferases, mais frequentemente da POMGnT1 (O-manose β -1,2-N-acetilglucosamiltransferase). O quadro clínico é semelhante à DMC Fukuyama (Santavuori *et al.*, 1989; Biancheri *et al.*, 2006; Teber *et al.*, 2008). A síndrome de Walker-Warburg, forma mais grave de DMC, cursa com gravíssimos aspectos malformativos cerebrais e oculares, associados ao

comprometimento muscular (**Dobyns et al., 1989**). A heterogeneidade genética desse fenótipo é marcante, podendo ser originado por mutações diferentes glicosiltransferases e, provavelmente, de outras ainda não identificadas (**Godfrey et al., 2007**); as mutações do gene da O-manosiltransferase 1 (POMT1) são mais encontradas (**Beltran-Valero et al., 2002; Van Reeuwijk et al., 2005; Van Reeuwijk et al., 2006**).

Em todas as formas, a biópsia muscular com análise imuno-histoquímica pode evidenciar em maior ou menor proporção o déficit do epítipo glicosilado da α -DG, porém o método diagnóstico ideal é o teste molecular para análise das mutações das glicosiltransferases conhecidas ou do exoma total.

1.1.5. DMC com deficiência de proteínas do envelope nuclear

Em 2008, foi identificada uma forma de DMC causada por mutação no gene que codifica a lamina A/C do envelope nuclear. O fenótipo característico associa fraqueza muscular progressiva, de início, no primeiro ano da vida, sinal “*dropped head*”, e comprometimento cardíaco que se manifesta em diferentes períodos da infância (**Quijano-Roy, et al., 2008**). A lâmina A/C é a principal proteína do envelope nuclear, implicada na determinação da forma e tamanho dos núcleos (**McKeon et al., 1986**). Alguns casos desse subtipo de DMC já foram diagnosticados em nosso serviço (**Pasqualin, et al., 2014**).

1.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO MOTORA

Os instrumentos de avaliação da força e da função motora, tais como escalas funcionais, analógicas e teste de força muscular dentre outros, têm como objetivo quantificar a função motora, a força muscular e/ou a amplitude de movimento das articulações, a fim de verificar o estado de progressão da doença e de monitorar os resultados do tratamento, tanto paliativo como relativo aos resultados das perspectivas terapêuticas em estudo. Os instrumentos de avaliação são necessários para analisar e comparar dados, utilizando um padrão universal entre profissionais clínicos de diversas áreas e pesquisadores.

Consequentemente, existe constante procura por técnicas de avaliação que permitam interpretação adequada e uniforme dos diferentes parâmetros ao longo da evolução da doença.

Os seguintes instrumentos de avaliação se mostraram eficazes em pacientes com DMC e estão disponíveis e validados no Brasil:

- **Medical Research Council (MRC)**: criada em 1942 para verificação consistente de lesões nervosas periféricas, essa escala é amplamente utilizada na área da saúde, sendo a mais conhecida das escalas de força muscular. A análise da força muscular é graduada em cinco diferentes níveis: 0 = Sem contração; 1 = Esboço de Contração; 2 = Movimento ativo, sem ação da gravidade; 3 = Movimento ativo, contra a gravidade; 4 = Movimento ativo, contra a gravidade e com resistência; e 5 = Força Normal (O'Brien, 2010).

Em estudo realizado na AACD (Rocco *et al.*, 2005) foram avaliadas as condições motoras e funcionais de 11 crianças com DMC merosina-negativa, usando-se escala MRC, goniometria e índice de Barthel, identificando, dentre outros parâmetros, quais os grupos musculares mais acometidos.

- **Escala de Função Motora (Motor Function Measure) – MFM-32P**: criada em 1998, contava inicialmente com 75 itens; atualmente conta com apenas 32. É composta de diversas atividades que envolvem a funcionalidade do paciente cadeirante ou não (Bèrard *et al.* 2005; Silva, 2010; Vuillerot, 2009). São atividades de compreensão e realização simples, sendo também de baixo custo para o examinador e paciente. No estudo original, foram avaliados 303 pacientes com distrofias musculares diversas, dentre as quais 10 apresentavam DMC. A MFM avalia de forma completa e detalhada as funções motoras nas posições deitada, sentada e em bipedestação, estando dividida em três dimensões: D1 = posição em pé e transferências (13 itens); D2 = função motora proximal e axial (12 itens); e D3 = função motora distal (07 itens – 6 referentes aos membros superiores). A pontuação varia de 0 a 3, de acordo com o modo de execução, o tempo gasto para cada atividade realizada e velocidade para

realizá-la, obtendo-se um escore total de soma que varia de 0 a 96 pontos (Silva, 2010). A MFM foi validada no Brasil por Iwabe *et al.*, (2008) que relataram boa confiabilidade e reprodutibilidade, o que facilita a inclusão de pacientes brasileiros em ensaios clínicos internacionais.

- **Avaliação goniométrica dos movimentos articulares:** as medidas goniométricas são usadas para quantificar a amplitude de movimento (ADM) articular em movimentação ativa ou passiva do paciente, auxiliando no direcionamento de condutas terapêuticas, bem como para documentar a eficácia dessa intervenção.

Para a avaliação de ADM, utiliza-se um goniômetro manual universal, formado por dois braços e um eixo, sendo que um braço vai acompanhar o movimento e o outro vai permanecer fixo, perpendicular ao solo ou ao longo da estrutura óssea próxima à articulação de movimento, pontos esses previamente determinados. Trata-se de um instrumento fácil de manusear e as medidas são obtidas rapidamente (Marques, 1977; Venturini, *et al.*, 2006), tornando-se mais confiáveis quando avaliadas pelo mesmo profissional (Watkins, *et al.*, 1991; Sacco *et al.*, 2007). Cada articulação (ombros, cotovelos, punhos, quadris, joelhos, tornozelos e cervicais) tem uma amplitude para cada movimento possível, que varia dentro de uma faixa de normalidade que deve ser conhecida a fim de que seja possível identificar alterações nas amplitudes articulares. Os critérios para a realização e os valores normais foram propostos pela *American Academy of Orthopedic Surgeons*, (1994).

- **Índice de Barthel (IB):** criado por Mahoney e Barthel (1965), é uma das escalas mais utilizadas em ensaios clínicos europeus e engloba fundamentalmente a funcionalidade relacionada às atividades de vida diária (AVD); utiliza pontuação que varia de 0 (zero) a 100 em intervalos de 5 pontos, indicando maior independência quanto maior o escore. Os pontos avaliados na funcionalidade do paciente incluem: cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e uso do vaso sanitário, que são distribuídos em dez tarefas funcionais. Existindo dificuldade ou impedimento, os pacientes

podem ser classificados como "necessitando de ajuda" ou "dependentes", respectivamente (Mahoney & Barthel, 1965; Sangha, *et al.*, 2005).

- **Questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36** (*Medical Outcomes Study – 36 Item Short-form Health Survey*): criado por Ware e Sherbourne (1992) e validado para o idioma português por Ciconelli, *et al.*, (1999), é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. É um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional; estado físico; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 (zero) a 100, no qual zero representa o pior e 100 o melhor estado geral de saúde (Ciconelli, *et al.*, 1999; Ware & Sherbourne, 1992). Em revisão feita por Silva *et al.* (2006), o SF-36 foi o instrumento mais usado em estudos com pacientes que apresentavam miopatia. Nos diferentes estudos revistos, usou-se o SF-36 para pacientes com distrofia miotônica, distrofia muscular proximal, distrofia muscular distal e miopatia inflamatória idiopática do adulto.

2. JUSTIFICATIVA

As DMC's são doenças com graus variáveis de manifestações clínicas e incapacidades, em parte decorrentes de limitações articulares e consequentes deformidades que interferem na deterioração das funções motoras.

O acompanhamento clínico-funcional de pacientes com distrofia muscular é essencial para traçar condutas e abordagem reabilitadora de tratamento durante a evolução da doença, visando a melhorar o quadro motor geral e/ou as queixas do paciente, além de melhorar a qualidade de vida.

Escalas que avaliam força motora e goniometria são usadas amplamente em pacientes com diversos tipos de distrofias, incluindo as congênitas, mas não traduzem diretamente o perfil funcional.

A Escala de Função Motora (MFM), elaborada para avaliação funcional de pacientes com distrofia muscular, mostra grande confiabilidade clínica e tem fácil aplicação, bem como interpretação dos dados e, embora já validada no Brasil, ainda não foi utilizada em estudo voltado para pacientes com DMC. **Vuillerot C *et al.*, (2009)** mostrou em um estudo com pacientes com distrofia muscular de Duchenne foi possível traçar o perfil funcional e predizer a perda da marcha no decorrer de um ano.

Traçar o perfil funcional de pacientes com diferentes tipos de DMC é útil para avaliar as condutas de tratamento e abordagem reabilitadora elaboradas por diversos profissionais da saúde, e verificar se resultam em melhora ou estabilização de quadro clínico e melhora na qualidade de vida do paciente.

3. OBJETIVOS

- Caracterizar o perfil de funcionalidade de pacientes com diagnóstico de DMC com deficiência de Merosina com os demais subtipos de DMC, com ou sem defeito molecular definido, através da aplicação da escala MFM e correlacioná-la com a força muscular e o grau de amplitude de movimento.
- Comparar o padrão funcional motor de crianças com DMC merosina-negativa com aquelas que tenham outros subtipos de DMC, tais como deficiência de colágeno VI, lâmina A/C e FKRP.
- Avaliar a qualidade de vida em crianças com DMC.

4. METODOLOGIA

4.1. Casuística

Participaram do estudo 31 pacientes com DMC atendidos no ambulatório de Doenças Neuromusculares em crianças do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), com diferentes subtipos da doença. Todos os responsáveis pelos pacientes incluídos no referido estudo concordaram com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (**Anexo 1**).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número de protocolo: 0658/2011.

4.1.1. Critérios de inclusão:

- Ter idade acima de 07 anos;
- Estar em acompanhamento regular no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCFMUSP;
- Apresentar diagnóstico clínico e histológico de DMC, com ou sem defeito molecular identificado.

4.1.2. Critérios de não - inclusão:

- Apresentar déficit cognitivo que limitaram a execução dos testes.
- Apresentar outras doenças neurológicas associadas.

4.2. Coleta de dados

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados e acompanhados ao longo de um período de aproximadamente três anos e meio através de três visitas (V1, V2 e V3), com intervalo de tempo entre as três visitas variando entre 4 e 12 meses, respeitando-se o momento de retorno médico. V1 correspondeu à avaliação inicial, leitura e preenchimento do TCLE, além das demais avaliações físico-funcionais e questionários (qualidade de vida e funcionalidade) que foram também aplicados nas demais visitas (V2 e V3).

4.2.1. Preparação dos materiais e instrumentos

Para realização dos testes desse estudo foram utilizados os seguintes materiais: um tapete de borracha E.V.A. de 4m² (2x2m), uma cadeira, um disco CD, 10 moedas de 10

centavos de real, uma bola de tênis, um lápis 2B preto, uma folha de papel sulfite A4, um cronômetro digital e uma linha de seis metros de comprimento por dois centímetros de largura, traçada no chão do corredor do ambulatório de neurologia do Instituto Central da FMUSP.

4.2.2. Avaliação dos pacientes

Previamente à avaliação físico-funcional, foi realizada uma avaliação inicial (**Anexo II**) a fim de coletar dados pessoais do participante, tipo de DMC, data do diagnóstico histológico, nome dos medicamentos em uso, idade de perda da marcha (para os não-deambulantes), realização ou não de algum tipo de terapia física (tempo e frequência) e desempenho escolar. O questionário de qualidade de vida (Índice de Barthel) foi aplicado após a avaliação inicial e, no caso de incapacidade por parte do paciente, foi respondido pelo cuidador.

A avaliação físico-funcional seguiu a seguinte sequência: avaliação goniométrica articular; avaliação de força muscular (escala *Medical Research Council*); avaliação da qualidade de vida (SF-36) (**Anexo III**); questionário de avaliação de funcionalidade (Índice de Barthel) (**Anexo IV**) e escala Medida de Função Motora 32P (MFM) (**Anexo V**).

Todas as avaliações foram realizadas pela executora desse projeto nas três visitas dos pacientes (quando presentes).

4.2.2.1. Questionário de avaliação da qualidade de vida (SF- 36)

Consiste na aplicação de um questionário, em português, com 35 perguntas que envolvem oito componentes a saber: funcionalidade (10 itens), limitação ocasionada pelo problema físico (4 itens), dor corporal (2 itens), percepção geral da saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), função social (2 itens), limitação ocasionada pelo problema emocional (3 itens) e saúde mental (5 itens) (**Anexo III**).

Ao final do questionário, as pontuações obtidas em cada resposta foram somadas e interpretadas por meio de um algoritmo de 0 a 100, sendo 0 correspondente à qualidade de vida menor e 100 à maior.

4.2.2.2. Índice de Barthel

O índice de Barthel consiste na aplicação de um questionário com dez questões que envolvem AVD's. De acordo com as respostas, a pontuação varia de 0 a 15, com intervalos de cinco pontos em cada questão, totalizando 100 pontos. (**Anexo IV**).

Quanto maior a pontuação, maior a funcionalidade em AVD: um total de 0 a 20 significa total dependência; de 21 a 60, grave dependência; de 61 a 90, moderada dependência; de 91 a 99, muito leve dependência, e de 100, independência para as referidas atividades. As questões incluem as seguintes AVD's: Higiene Pessoal, Banho, Vestir-se, Alimentar-se, Mobilidade (cama/cadeira), Mobilidade (subir e descer escadas), Mobilidade (marcha), Evacuação, Micção e Uso do banheiro.

Pacientes que precisam de auxílio, mas que conseguem realizar pelo menos a metade das tarefas em tempo razoável, recebem a caracterização "necessitando de ajuda". Se não conseguem cumprir essa condição, são considerados "dependentes". A avaliação da atividade **Higiene pessoal** relaciona-se à capacidade de lavar o rosto, as mãos, escovar os dentes e barbear-se (se for o caso) sem necessitar de ajuda. São considerados "dependentes" os pacientes que necessitam de qualquer auxílio de outra pessoa em qualquer um dos casos. A função **Evacuação** refere-se à ausência de episódios de incontinência, sendo considerados "continentes" os pacientes que não apresentam perda involuntária de fezes. Quando acontecem episódios ocasionais de incontinência fecal, a classificação é de "incontinência ocasional". Na avaliação da função **Micção**, considera-se continente quem não apresenta episódios de perda involuntária de urina, sendo classificado como "incontinente ocasional" o paciente que apresenta episódios esporádicos. A função **Uso do vaso sanitário** é avaliada pela facilidade no uso do vaso sanitário para excreções, assim como para arrumar as próprias roupas e limpar-se. Pacientes que precisam de auxílio para manter o equilíbrio ou para se limpar recebem a caracterização "necessitando de ajuda" e "dependentes"; são aqueles que recebem auxílio direto de outra pessoa ou que não desempenham a função, bem como os que utilizam "papagaios" ou "comadres". A função **Transferência cadeira-cama** é avaliada pelo movimento necessário no deslocamento da cama para a cadeira e vice-versa. São classificados em "ajuda mínima" os pacientes que requerem supervisão ou apoio para efetuar a transferência; "grande ajuda" é utilizada para caracterizar os que conseguem sentar-se, mas necessitam de assistência total para a transferência e "dependentes" são os que não conseguem sentar-se e são incapazes de colaborar durante as transferências. Para avaliar a **Deambulação**, considera-se "independente" a pessoa capaz de caminhar sem

ajuda por até 50 metros, ainda que com apoio de bengala, muleta, prótese ou andador. Em "ajuda" são classificados aqueles que podem caminhar até 50 metros, mas necessitam de ajuda ou supervisão.

A independência na função **Escadas** diz respeito à capacidade de subir ou descer escadas sem ajuda ou supervisão, ainda que haja necessidade de dispositivo como muleta ou bengala, ou apoio no corrimão. "Ajuda" refere-se à necessidade de ajuda física ou de supervisão, ao descer e subir escadas (**Minosso, et al, 2010; Mahoney e Barthel, 1965**).

4.2.2.3. Goniometria

A medida de ADM da articulação cervical, tronco, membros superiores (punhos, cotovelos e ombros) e membros inferiores (quadril, joelho, tornozelo e pés) foi avaliada para movimentos ativos e passivos conforme **Quadro 1**.

Os dados de goniometria, assim como os de força muscular, foram analisados por segmentos corporais, sendo: distal de membros superiores (Dmmss) que compreende as articulações do cotovelo e punho; proximal de membros superiores (Pmmss), que compreende a articulação do ombro; tronco e cervical (TC); distal de membros inferior (Dmmii), que compreende as articulações do joelho e tornozelo, e proximal de membros inferiores (Pmmii), que compreende as articulações do quadril e joelhos.

A porcentagem da goniometria fisiológica normal, por articulação, foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ goniométrica} = \frac{\text{angulação obtida} \times 100}{\text{ângulo articular previsto normal}}$$

Quadro 1. Avaliação goniométrica da amplitude de movimento das principais articulações.

Movimento (medida controle)	Movimento (medida controle)
Flexão de pescoço (65°)	Flexão do punho (90°)
Extensão de pescoço (50°)	Flexão do quadril (125°)
Flexão do tronco (95°)	Extensão do quadril (10°)
Extensão do tronco (35°)	Abdução do quadril (45°)
Flexão do ombro (180°)	Adução do quadril (15°)
Extensão do ombro (45°)	Flexão do joelho (0-140°)
Abdução do ombro (180°)	Extensão de joelho (140-0°)
Adução do ombro (40°)	Dorsiflexão do pé (20°)
Flexão do cotovelo (0-145°)	Flexão plantar do pé (45) °
Extensão de cotovelo (145-0°)	Eversão do pé (20°)
Extensão do punho (70°)	Inversão do pé (40°)

4.2.2.4. *Medical Research Council* (escala de força muscular)

A análise da força muscular foi realizada após a avaliação goniométrica nos principais grupos musculares, conforme **Quadro 2**.

A análise da força muscular é graduada em cinco diferentes níveis:

0 = Sem contração;

1 = Esboço de Contração;

2 = Movimento ativo, sem gravidade;

3 = Movimento ativo, contra gravidade;

4 = Movimento ativo, contra gravidade e resistência;

5 = Força Normal.

A porcentagem da força muscular fisiológica normal foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ força muscular} = \frac{\text{soma das pontuações obtidas (MRC)} \times 100}{\text{número de músculos testados} \times 5}$$

(Scott, *et al.*, 1982; Diniz *et al.*, 2012)

Quadro 2. Avaliação MRC dos movimentos dos principais grupos musculares.

MRC	Direita	Esquerda
Flexores do pescoço		
Extensores do pescoço		
Flexores do tronco		
Extensores do tronco		
Abdução do ombro		
Adução do ombro		
Flexores do ombro		
Extensores do ombro		
Flexores do cotovelo		
Extensores do cotovelo		
Extensores do punho		
Flexores do punho		
Flexores do quadril		
Extensores do quadril		
Abdutores do quadril		
Adutores do quadril		
Flexores do joelho		
Extensores do joelho		
Dorsiflexão do pé		
Flexão plantar do pé		
Eversores do pé		
Inversores do pé		

4.2.2.5. Escala Medida da Função Motora (MFM):

A avaliação da função motora dos pacientes foi realizada através da escala MFM (**Anexo V**) cujo manual está disponível no seguinte endereço: <http://www.mfm-nmd.org/accueil.aspx>. A escala conta com 32 itens que avaliam de forma completa e detalhada as funções motoras nas posições deitada, sentada e em bipedestação, estando divididos em três dimensões:

D1: posição em pé e transferências, com 13 itens;

D2: função motora proximal e axial, com 12 itens;

D3: função motora distal, com sete itens, dos quais seis se referem ao membro superior.

Essa escala apresenta uma pontuação de 0 a 3 para cada atividade realizada, seguindo a seguinte graduação:

- 0= não inicia o movimento ou não consegue manter a posição inicial;
 1= completa o exercício parcialmente;
 2= completa o exercício com compensações, vagarosidade e nítida dificuldade;
 3= completa o exercício com um padrão adequado.

Ao somar os 32 itens avaliados, o escore total varia de 0 a 96 pontos. A partir da pontuação obtida em cada um dos 32 itens, foi realizado um cálculo que possibilitou a avaliação do paciente, de forma específica (em cada uma de suas dimensões e funções) e de forma global (que incluiu todas as dimensões. D1, D2 e D3), através da fórmula descrita abaixo:

Resumo de pontuação

<u>Dimensões</u>	<u>Cálculo das pontuações em % por dimensão</u>
D1. Posição ereta para transferências	$\frac{\text{Total da Dimensão 1}}{39} \times 100 = \frac{\quad}{39}$
D2. Funções motoras proximais e axiais	$\frac{\text{Total Dimensão 2}}{36} \times 100 = \frac{\quad}{36}$
D3. Função motora Distal	$\frac{\text{Total Dimensão 3}}{21} \times 100 = \frac{\quad}{21}$
ESCORE TOTAL =	$\frac{\text{Total das pontuações}}{32 \times 3} \times 100 = \frac{\quad}{96}$

A avaliação foi realizada com o paciente utilizando roupas leves, de forma a não dificultar a realização dos movimentos propostos. Nos pacientes deambulantes, foram avaliados todos os itens da escala; já nos pacientes cadeirantes, os itens 11,12 e 24 a 32 não foram utilizados por envolverem funções que exigem postura em pé e transferências, assim registrando-se escore zero, sendo avaliados apenas 21 itens.

Para todos os pacientes foram consideradas duas tentativas de execução de cada teste. Caso não conseguissem na primeira tentativa, os pacientes eram solicitados a repetir o teste, sendo considerado o melhor resultado, e em caso de dúvida entre dois escores, era considerado o menor, de acordo com as recomendações do manual de instrução. Quando o paciente não compreendia a atividade solicitada, essa era demonstrada pelo avaliador. Para realizar as atividades, foram utilizados os materiais anteriormente descritos e os

pacientes foram posicionados conforme cada item da escala: posição deitado, sentado e em pé. Para a posição sentada, foi utilizada cadeira com altura que permitisse aos pacientes manterem os pés apoiados no solo, com quadris e joelhos flexionados a 90°. Para avaliar a capacidade de correr e/ou andar rápido do paciente foi utilizado um corredor de 10 metros, onde foi traçada, com fita crepe, uma linha reta de seis metros de comprimento.

4.3. Análise estatística

A amostra foi não randomizada, obedecendo aos critérios de inclusão e não inclusão. A análise de distribuição dos dados coletados das variáveis estudadas ao longo do tempo foi realizada através de testes estatísticos paramétricos. Para comparação dentre médias de variáveis não dependentes, foi realizado teste de ANOVA de uma via e, em casos de variáveis dependentes, ANOVA com medida repetida, ambos seguido do pós-teste de Bonferroni. Para análise de correlação de variáveis foi utilizado o teste de correlação de *Pearson* de uma cauda; considerou-se forte correlação aquelas com r de $Pearson \geq 0,70$, moderada correlação com r entre 0,30 e 0,69 positivo ou negativo, e fraca correlação com r abaixo de 0,30. Os resultados estão apresentados em médias com S.E.M. (erro padrão da média). O nível de significância foi ajustado para $p < 0,05$. Utilizou-se o programa *GraphPad Prism 5* para *Windows*.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O N da amostra total de pacientes incluídos na pesquisa, no período de março de 2011 a novembro de 2014, foi 31 (trinta e um) sendo 16 do gênero feminino e 15 do gênero masculino. Do total de pacientes, 18 (dezoito) eram portadores de DMC com deficiência de merosina [grupo Merosina (-)], com média de idade de $12 \pm 3,2$ anos, e 13 apresentavam outras formas de DMC (**Quadro 3**), com média de idade de $13.5 \pm 2,6$ anos. Dentre os 31 pacientes incluídos, 08 eram deambulantes e 23 cadeirantes; todos frequentavam escola regularmente.

De modo a melhor analisar de forma comparativa e descritiva as características dos grupos de pacientes com DMC, foram estabelecidos dois grupos: pacientes com DMC merosina (-) e pacientes com outras formas de DMC por ocasião das três diferentes avaliações (V1, V2 e V3). O número de pacientes que compareceram às três visitas, bem como o número de pacientes por grupo, está descrito na apresentação de cada teste.

Quadro 3. Caracterização da amostra.

Caracterização da amostra					
Paciente	idade	sexo	diagnóstico molecular	deambulante	escolaridade
1	15	M	merosina negativa (-)	Não	regular
2	15	F	merosina negativa (-)	Não	regular
3	19	F	merosina negativa (-)	Não	regular
4	7	F	merosina negativa (-)	Não	regular
5	13	F	merosina negativa (-)	Não	regular
6	17	M	merosina negativa (-)	Não	regular
7	15	F	merosina negativa (-)	Não	regular
8	7	F	merosina negativa (-)	Não	regular
9	9	M	merosina negativa (-)	Não	regular
10	12	M	merosina negativa (-)	Não	regular
11	10	M	merosina negativa (-)	Não	regular
12	16	M	merosina negativa (-)	Não	regular
13	13	F	merosina negativa (-)	Não	regular
14	15	F	merosina negativa (-)	Não	regular
15	13	F	merosina negativa (-)	Não	regular
16	12	M	merosina negativa (-)	Não	regular
17	11	M	merosina negativa (-)	Não	regular
18	13	M	merosina negativa (-)	Não	regular
19	13	F	merosina positiva S/E	Sim	regular
20	12	F	merosina positiva S/E	Sim	regular
21	16	M	merosina positiva S/E	Não	regular
22	14	F	merosina positiva S/E	Sim	regular
23	13	M	merosina positiva S/E	Não	regular
24	14	M	def. colágeno VI	Não	regular
25	16	F	def. colágeno VI	Sim	regular
26	15	M	def. colágeno VI	Sim	regular
27	13	M	def. colágeno VI	Não	regular
28	19	M	def. lamina A/C	Sim	regular
29	12	M	def. lamina A/C	Sim	regular
30	9	F	def. de FKRP	Não	regular
31	10	M	def. de FKRP	Sim	regular

S/E = sem especificação; FKRP = proteína relacionada à fukutina; Def.=deficiência.

5.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A avaliação da qualidade de vida através do questionário SF (*short-form*) – 36, (pontuações apresentadas no **Quadro 4**, gráficos em **Figura 2**), mostrou que nos quesitos “Estado Geral de Saúde”, “Capacidade Funcional” e “Vitalidade”, todos os pacientes de todos os grupos obtiveram pontuações significativamente menores em relação à pontuação considerada “melhor qualidade de vida”, ou seja, 100% da escala com $p < 0,001$, exceto na V3 do grupo de pacientes com outras formas de DMC, com $p < 0,05$). Analisando por grupo de pacientes, aqueles com DMC Merosina (-) mostraram menores pontuações, ou seja, maior prejuízo, nos quesitos “Saúde Mental” (nas três visitas) em relação ao grupo de pacientes com outras formas de DMC. Considerando a comparação entre visitas, o aspecto “Dor” em ambos os grupos, apontou melhora do quadro de percepção dos pacientes com pontuação significativamente maior entre V1 e V3 no grupo de pacientes com outras formas de DMC ($p < 0,05$). Os quesitos “Aspectos Sociais”, “Aspectos emocionais” e “Limitação pelos aspectos físicos” não mostraram diminuição significativa, estando todos os pacientes nas três visitas próximos de 100% da escala (melhor qualidade de vida).

Quadro 4. Pontuações obtidas no Questionário de QV SF-36.

Questionário de QV <i>Short Form</i> 36 (SF-36)							
Domínios	Merosina (-)			Outras formas de DMC			
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	
Capacidade funcional	18,61	22,50	14,00	25,00	38,33	55,00	
Limitação aspectos físicos	81,94	67,50	80,00	94,23	87,50	75,00	
Dor	79,61	82,50	88,00	76,31	90,67	94,40	
Estado geral de saúde	55,50	54,30	51,60	58,54	61,17	63,00	
Vitalidade	68,06	64,50	65,00	70,77	70,83	75,00	
Aspectos sociais	89,58	88,75	87,50	93,27	93,75	87,50	
Aspectos emocionais	87,04	76,67	80,00	97,44	94,44	86,67	
Saúde mental	77,78	67,20	68,80	85,85	81,33	78,40	
	n=18	n=10	n=5	n=13	n=6	n=5	

Valores médios de porcentagem do quesito da escala por grupo; Escala varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor estado de qualidade de vida. Em vermelho indicação de diminuição significativa em relação à normalidade.

Questionário de Qualidade de Vida SF-36

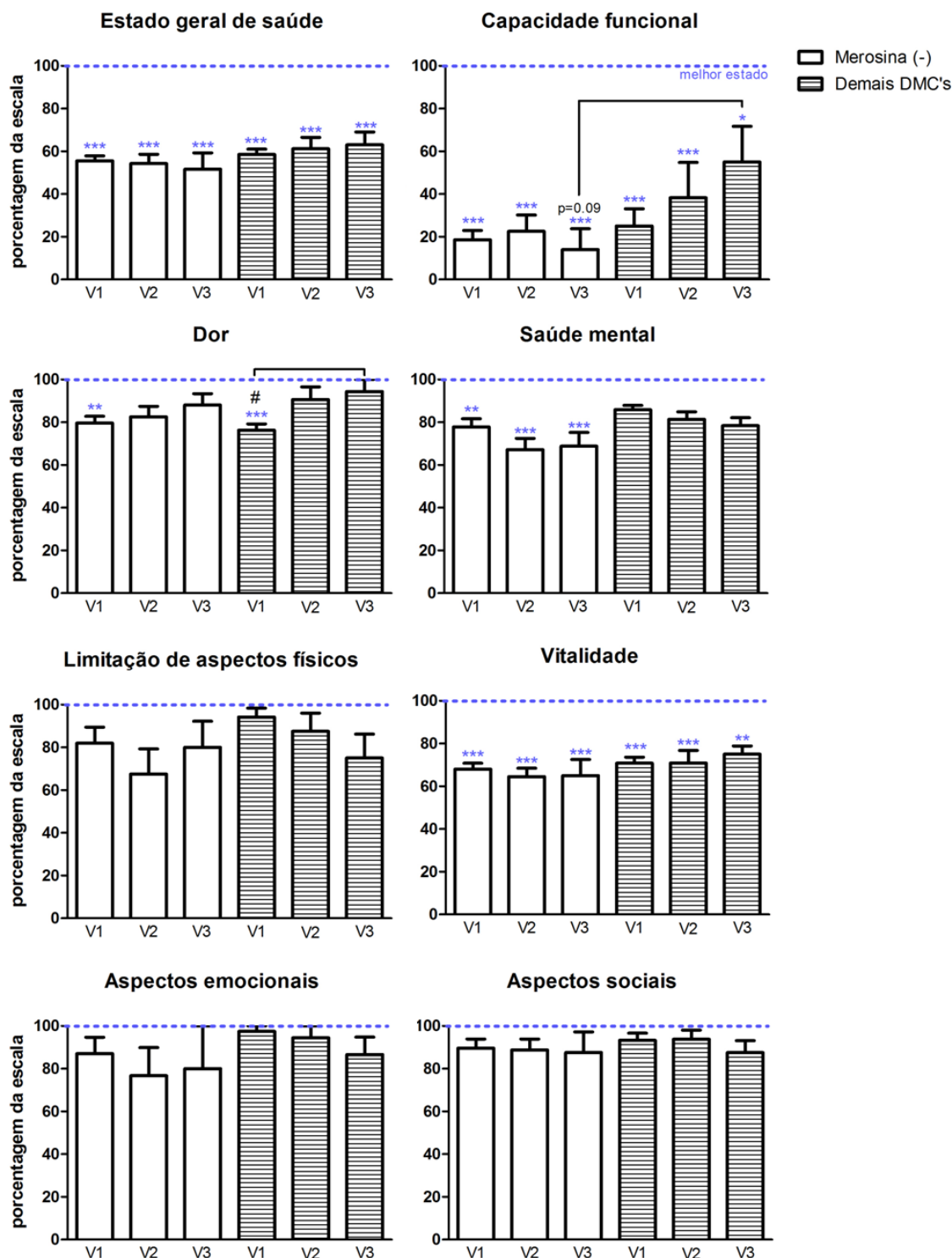


Figura 2. Qualidade de Vida SF-36, pontuações obtidas. Asterisco em azul representa diferença estatística em relação à melhor qualidade de vida (linha pontilhada azul). * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

5.3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

5.3.1 Índice de Barthel

O índice de Barthel, que avalia o índice funcional do indivíduo (pontuações por quesito apresentados no **Quadro 5**, gráficos em **Figura 3**), demonstrou que em relação à pontuação de maior funcionalidade em cada quesito, os itens “Transferências” e “Escadas” foram aqueles nos quais os pacientes demonstraram maior dependência, principalmente no grupo de pacientes com DMC merosina (-). Nesses pacientes, em “Transferências”, a maior dependência foi observada em V1, V2 e V3. Em “Escadas” apenas em V2 e V3.

No quesito “Atividades”, o grupo de pacientes com DMC merosina (-) mostrou baixa pontuação em V1 e V3, indicando menor funcionalidade declarada entre visitas ($p < 0,05$). Já pacientes com outras formas de DMC apresentaram menor pontuação em “Transferências” apenas em V1. Nos demais itens da escala como: Alimentação, Banho, Vestir-se, Intestino, Sistema Urinário e Uso do Toalete não houve pontuação significativamente baixa de nenhum item em relação à normalidade. Não houve diferença na comparação de grupos entre os quesitos dessa escala.

Quadro 5. Pontuações médias obtidas no questionário Índice de Barthel.

	Índice de Barthel					
	Merosina (-)			Outras DMC's		
	Média V1	Média V2	Média V3	Média V1	Média V2	Média V3
Alimentação	8,61	7,50	8,00	7,92	9,00	10,00
Banho	4,44	2,00	2,00	5,00	3,00	3,75
Atividades rotineiras	3,89	2,50	1,00	3,33	3,00	3,75
Vestir-se	6,67	5,50	5,00	5,83	6,00	6,25
Intestino	8,06	8,50	9,00	9,17	10,00	10,00
Sistema urinário	9,44	9,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Uso do toalete	6,94	5,50	7,00	6,67	6,00	7,50
Transferência (cama - cadeira e vice versa)	5,83	4,00	5,00	6,25	8,00	10,00
Mobilidade (em superfícies planas)	6,67	6,50	9,00	7,50	9,00	11,25
Escadas	4,71	3,00	1,00	5,83	6,00	7,50
Score Total (média)	65,26	54,00	57,00	67,50	70,00	80,00

Escore final de pontuações: 0 a 20 = total dependência; 21 a 60 = grave dependência; 61 a 90 = moderada dependência; 91 a 99 = muito leve dependência; 100 = independência. Em vermelho, indicação de diminuição significativa em relação à normalidade.

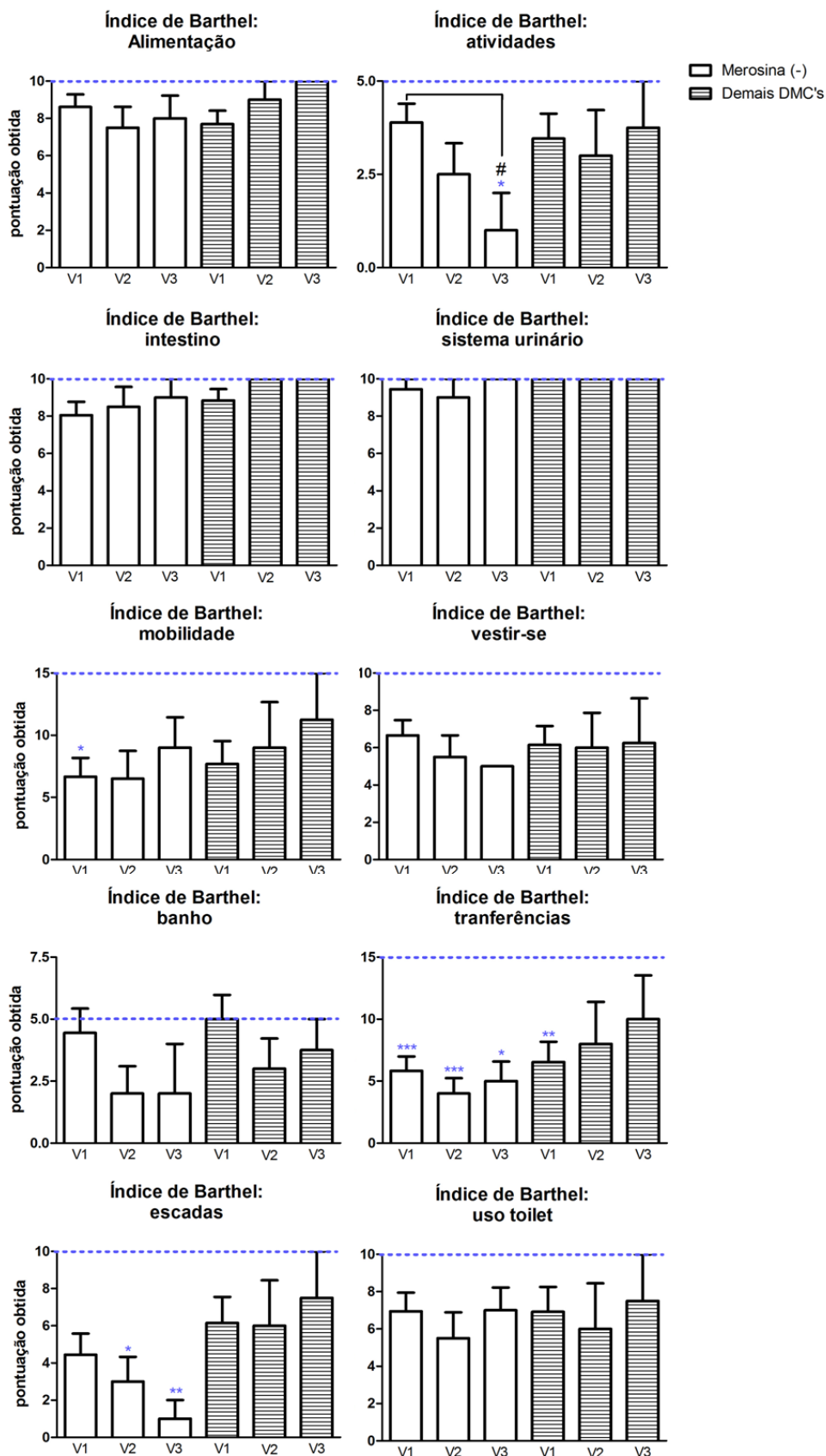


Figura 3. Pontuação por quesito no Índice de Barthel. Asterisco em azul representa diferença estatística em relação à melhor pontuação do quesito (linha pontilhada azul). * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. # = $p < 0,05$ (comparação entre visita/grupo).

5.3. GONIOMETRIA E FORÇA MUSCULAR

Os dados de força muscular e goniometria articular foram analisados por segmentos corporais, como descrito na Metodologia: Dmmss, Pmmss, TC, Dmmii e Pmmii. De forma geral, a análise física articular e de força mostrou grande comprometimento em ambos os grupos de pacientes nas três visitas.

5.4.1. Goniometria

Na avaliação goniométrica (dados obtidos por grupo apresentados no **Quadro 6**, gráficos na **Figura 4**) foi observada ADM articular significativamente diminuída nos grupos articulares proximal e distal, tanto de membros superiores quanto de membros inferiores dos pacientes com DMC merosina (-) em V1, V2 e V3, ($p < 0,001$); porém em TC, obteve-se $p < 0,05$ apenas em V1 e V2. Em pacientes com outras formas de DMC, também se observou ADM significativamente diminuída em todos os grupos articulares nas três visitas, exceto na articulação distal de membros superiores e tronco/cervical, que apresentou diminuição apenas em V1.

Na comparação entre os grupos de pacientes, observou-se que a ADM distal de membros superiores (cotovelos e punhos) foi maior no grupo com outras formas de DMC em comparação aos pacientes com DMC merosina (-) ($p < 0,05$ em V1). Nesse mesmo grupo, a ADM distal de membros inferiores diminuiu significativamente entre V1 e V2 ($p < 0,05$).

Quadro 6. Goniometria obtida por grupo articular e visita.

Paciente	Tipo DMC	% GONIOMETRIA															
		Dmmss			Pmmss			TC			Dmiii			Pmiii			
		V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	
1	Merosina (-)	88,5	88,5	86,8	86,1	54,9	86,1	59,2	59,2	59,2	45,4	45,4	45,4	63,0	63,0	63,0	
2	Merosina (-)	50,0	50,0	51,8	41,0	62,8	30,9	62,2	62,2	62,2	40,0	40,0	25,7	45,2	45,2	38,0	
3	Merosina (-)	51,0	51,0	51,4	30,9	61,5	45,1	62,2	62,2	54,2	25,7	25,7	40,3	38,0	38,0	59,8	
4	Merosina (-)	85,9	85,9	50,5	90,3	74,3	40,3	49,5	49,5	54,2	24,8	24,8	41,2	53,7	53,7	64,4	
5	Merosina (-)	55,9	55,9	83,6	49,7	48,6	62,8	63,1	63,1	53,1	45,4	45,4	31,0	63,0	63,0	62,4	
6	Merosina (-)	100,0	100,0	-	64,6	87,5	-	59,2	59,2	-	42,7	42,7	-	67,0	67,0	-	
7	Merosina (-)	61,3	61,3	-	53,5	61,8	-	56,6	56,6	-	42,7	42,7	-	60,8	60,8	-	
8	Merosina (-)	48,8	48,8	-	23,6	58,3	-	49,5	49,5	-	40,9	40,9	-	61,8	61,8	-	
9	Merosina (-)	50,5	50,5	-	45,1	68,8	-	54,2	54,2	-	40,3	40,3	-	59,8	59,8	-	
10	Merosina (-)	50,5	50,5	-	40,3	40,3	-	54,2	54,2	-	41,2	41,2	-	64,4	64,4	-	
11	Merosina (-)	60,4	-	-	68,6	-	-	44,2	-	-	46,6	-	-	47,3	-	-	
12	Merosina (-)	55,0	-	-	53,5	-	-	81,9	-	-	31,9	-	-	45,9	-	-	
13	Merosina (-)	67,7	-	-	58,3	-	-	71,9	-	-	42,4	-	-	68,4	-	-	
14	Merosina (-)	70,8	-	-	51,7	-	-	75,8	-	-	50,7	-	-	62,8	-	-	
15	Merosina (-)	78,6	-	-	74,7	-	-	59,2	-	-	40,9	-	-	59,1	-	-	
16	Merosina (-)	76,3	-	-	75,3	-	-	52,1	-	-	33,7	-	-	47,9	-	-	
17	Merosina (-)	76,3	-	-	71,9	-	-	52,1	-	-	39,1	-	-	46,9	-	-	
18	Merosina (-)	62,6	-	-	71,2	-	-	52,1	-	-	37,3	-	-	45,9	-	-	
19	merosina + S/E	70,8	70,8	74,5	66,7	66,7	58,3	35,2	35,2	35,2	35,8	35,8	29,8	61,0	61,0	0,0	
20	merosina + S/E	71,7	-	-	74,3	-	-	44,2	-	-	42,4	-	-	47,3	-	-	
21	merosina + S/E	75,4	-	-	63,2	-	-	71,9	-	-	50,1	-	-	68,4	-	-	
22	merosina + S/E	99,4	-	-	57,6	-	-	204,8	-	-	47,8	-	-	55,3	-	-	
23	merosina + S/E	75,4	-	-	54,9	-	-	52,1	-	-	39,7	-	-	56,0	-	-	
24	Def. Col.	83,6	83,6	84,4	62,8	62,8	61,5	53,1	53,1	60,7	31,0	31,0	24,5	62,4	62,4	62,4	
25	Def. Col.	84,4	84,4	81,5	61,5	61,5	87,5	60,7	60,7	30,2	24,5	24,5	8,9	62,4	62,4	11,0	
26	Def. Col.	95,7	-	-	74,3	-	-	61,6	-	-	46,9	-	-	46,4	-	-	
27	Def. Col.	74,0	-	-	48,6	-	-	79,3	-	-	46,6	-	-	67,2	-	-	
28	Def. Lam. A/C	81,5	81,5	70,8	87,5	87,5	66,7	30,2	30,2	35,2	8,9	8,9	35,8	11,0	11,0	61,0	
29	Def. Lam. A/C	102,6	-	-	61,8	-	-	20,8	-	-	48,3	-	-	65,4	-	-	
30	Def. FKRP	74,5	74,5	-	58,3	58,3	-	35,2	35,2	-	29,8	29,8	-	0,0	0,0	-	
31	Def. FKRP	72,2	-	-	68,8	-	-	52,1	-	-	38,5	-	-	48,9	-	-	
	% da	média geral	72,6	69,2	70,6	61,0	63,7	59,9	66,0	52,3	49,3	38,8	34,6	31,4	53,3	51,6	46,9
	goniometria	merosina (-)	66,1	64,2	64,8	58,3	61,9	53,1	58,8	57,0	56,6	39,5	38,9	36,7	55,6	57,7	57,5
	normal	Outras formas	81,6	79,0	77,8	64,6	67,4	68,5	75,8	42,9	40,3	37,7	26,0	24,8	50,1	39,4	33,6
		de DMC															

Dmmss = - média aferida nas articulações do punho e cotovelo direito e esquerdo; Pmmss = média aferida na articulação do ombro direito e esquerdo; TC = média aferida nas articulações do tronco e cervical (flexo/extensão) / Dmii = média aferida nas articulações do joelho e tornozelo direito e esquerdo; Pmii = a média aferida na articulação do quadril direito e esquerdo. S/E = sem especificação; FKRP = proteína relacionada à fukutina; Def.= deficiência. Em vermelho, indicação de diminuição significativa em relação à normalidade.

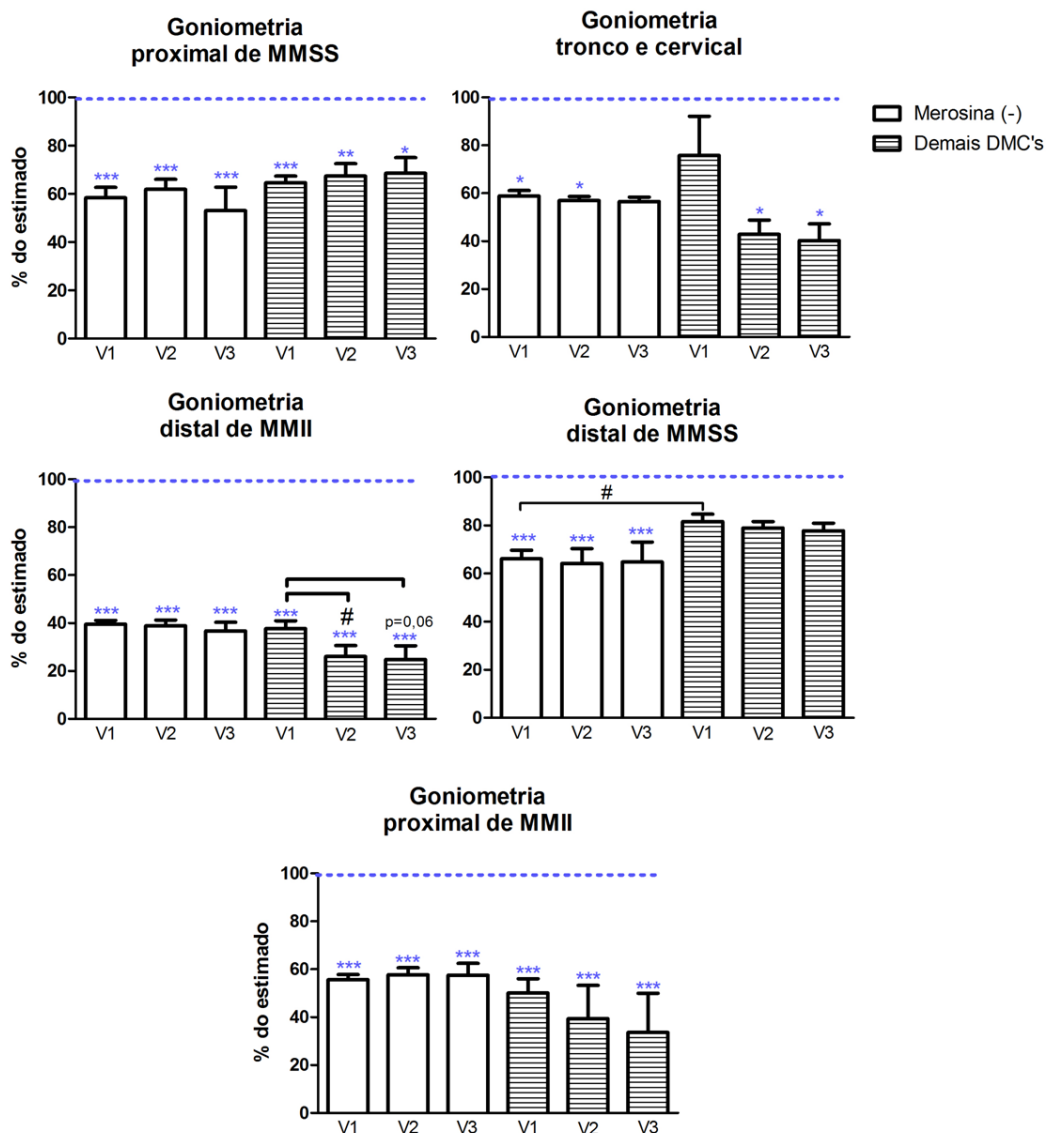


Figura 4: Porcentagem da goniometria obtida por grupo articular. Asterisco em azul representa diferença estatística em relação à amplitude de movimento completa – 100% (linha pontilhada azul). * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$. # = $p < 0,05$ (comparação entre visita/grupo). MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

5.4.2. Força muscular

A análise da força muscular através da aplicação do teste MRC mostrou que, nas três visitas, todos os pacientes de ambos os grupos tiveram força muscular significativamente mais baixa que a normalidade ($p=0,001$) (apresentação de dados no **Quadro 7**, gráficos na **Figura 5**). Não houve diferença entre o tempo de visitas, o que indicaria um possível ganho ou perda de força muscular, ou ainda diferença de força entre os grupos de pacientes em cada visita.

Quadro 7: Força muscular obtida por grupo articular.

		% MRC (Força Muscular)														
Paciente	Tipo DMC	Dmss			Pmss			TC			Dmii			Pmii		
		V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
1	Merosina (-)	40,0	40,0	40,0	50,0	67,5	50,0	50,0	60,0	50,0	70,0	60,0	70,0	80,0	60,0	80,0
2	Merosina (-)	40,0	40,0	30,0	40,0	40,0	20,0	25,0	35,0	20,0	46,7	60,0	40,0	50,0	60,0	40,0
3	Merosina (-)	40,0	40,0	40,0	40,0	60,0	40,0	40,0	70,0	40,0	36,7	53,3	36,7	30,0	50,0	30,0
4	Merosina (-)	60,0	60,0	70,0	60,0	50,0	60,0	60,0	80,0	60,0	60,0	53,3	73,3	70,0	80,0	65,0
5	Merosina (-)	60,0	60,0	40,0	50,0	60,0	40,0	60,0	45,0	30,0	56,7	53,3	40,0	40,0	60,0	40,0
6	Merosina (-)	60,0	60,0	-	60,0	60,0	-	45,0	50,0	-	60,0	60,0	-	60,0	60,0	-
7	Merosina (-)	75,0	75,0	-	60,0	40,0	-	60,0	40,0	-	73,3	40,0	-	65,0	40,0	-
8	Merosina (-)	35,0	35,0	-	20,0	60,0	-	20,0	60,0	-	40,0	46,7	-	40,0	60,0	-
9	Merosina (-)	70,0	70,0	-	60,0	40,0	-	60,0	40,0	-	73,3	20,0	-	65,0	20,0	-
10	Merosina (-)	40,0	40,0	-	40,0	0,0	-	30,0	0,0	-	40,0	0,0	-	40,0	0,0	-
11	Merosina (-)	70,0	-	-	50,0	-	-	60,0	-	-	36,7	-	-	40,0	-	-
12	Merosina (-)	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	26,7	-	-	40,0	-	-
13	Merosina (-)	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-
14	Merosina (-)	80,0	-	-	80,0	-	-	80,0	-	-	66,7	-	-	80,0	-	-
15	Merosina (-)	60,0	-	-	40,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-
16	Merosina (-)	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	60,0	-	-
17	Merosina (-)	65,0	-	-	80,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-
18	Merosina (-)	60,0	-	-	60,0	-	-	45,0	-	-	53,3	-	-	60,0	-	-
19	merosina + S/E	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	60,0	60,0	60,0	50,0	50,0	60,0
20	merosina + S/E	57,5	-	-	45,0	-	-	45,0	-	-	46,7	-	-	60,0	-	-
21	merosina + S/E	60,0	-	-	60,0	-	-	40,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-
22	merosina + S/E	50,0	-	-	60,0	-	-	40,0	-	-	53,3	-	-	60,0	-	-
23	merosina + S/E	62,5	-	-	67,5	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-	60,0	-	-
24	Def. Col.	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	35,0	35,0	35,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	40,0
25	Def. Col.	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	70,0	70,0	70,0	53,3	53,3	53,3	50,0	50,0	50,0
26	Def. Col.	52,5	52,5	-	50,0	50,0	-	80,0	80,0	-	53,3	53,3	-	80,0	80,0	-
27	Def. Col.	57,5	-	-	60,0	-	-	45,0	-	-	53,3	-	-	60,0	-	-
28	Def. Lam. A/C	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	50,0	50,0	50,0	60,0	60,0	53,3	60,0	60,0	60,0
29	Def. Lam. A/C	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-
30	Def. FKRP	65,0	-	-	60,0	60,0	-	60,0	60,0	-	46,7	46,7	-	60,0	60,0	-
31	Def. FKRP	40,0	-	-	40,0	-	-	40,0	-	-	20,0	-	-	20,0	-	-
% do MRC normal	média geral	54,2	51,5	46,7	55,2	49,2	45,6	49,7	50,9	43,9	52,5	48,8	54,1	55,5	53,1	51,7
	merosina (-)	55,3	52,0	44,0	57,2	47,8	42,0	49,7	48,0	40,0	53,3	44,7	52,0	55,6	49,0	51,0
	Outras formas de DMC	52,7	50,5	50,0	52,5	51,7	50,0	49,6	55,8	48,8	51,3	55,6	56,7	55,4	60,0	52,5

Dmss = média aferida nas articulações do punho e cotovelo direito e esquerdo; Pmss = média aferida na articulação do ombro direito e esquerdo; TC = média aferida nas articulações do tronco e cervical (flexo/extensão) / Dmii = média aferida nas articulações do joelho e tornozelo direito e esquerdo; Pmii = média aferida na articulação do quadril direito e esquerdo. S/E = sem especificação; FKRP = proteína relacionada à fukutina; Def.= deficiência. Em vermelho indicação de diminuição significativa em relação à normalidade.

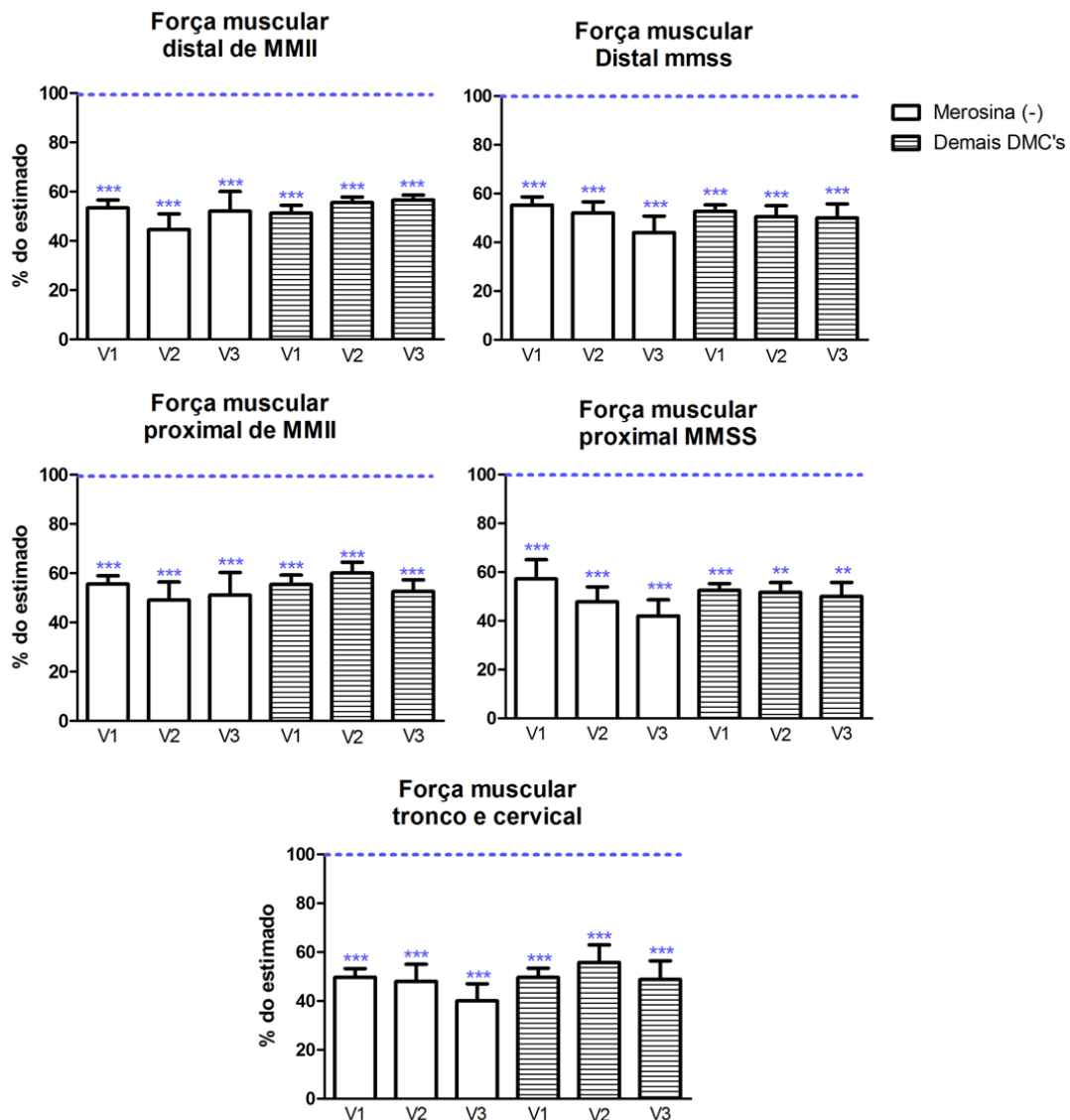


Figura 5: Porcentagem da força muscular obtida por grupo articular. Asterisco em azul representa diferença estatística em relação à amplitude de movimento completa – 100% (linha pontilhada azul). ***= $p < 0,001$. MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

5.4. Escala Medida da Função Motora

A escala MFM 32P, aplicada aos pacientes em três visitas (**Quadro 8**) mostrou que, na dimensão D1 (postura ereta e transferências), somente os pacientes do grupo com DMC merosina (-) obtiveram pontuação significativamente menor em relação à pontuação normal esperada, em V1 e V2, $p < 0,01$; em V3, $p < 0,05$ (**Figura 6**). O grupo de pacientes com outras formas de DMC não obteve diferença de pontuação estatisticamente válida em relação ao grupo de pacientes com DMC merosina (-). Não houve diferenças entre visitas em relação à dimensão D1 em nenhum dos grupos.

Na dimensão D2 da escala, que se refere a função motora proximal e axial (**Figura 6**), foi observada a mesma diminuição significativa na pontuação dos pacientes do grupo com DMC merosina (-) nas três visitas com $p < 0,01$, enquanto no grupo de pacientes com outras formas de DMC, apenas em V1 houve diferença significativa com $p < 0,05$ em relação à pontuação normal esperada. Quanto à dimensão D3, que se refere à função motora distal dos membros, pacientes de ambos os grupos apresentaram diminuição: no grupo de pacientes com DMC merosina (-) em V1 ($p < 0,01$) e em V2 ($p < 0,05$). Em pacientes com outras formas de DMC, houve diminuição significativa em V1 e V3 ($p < 0,05$ para ambas) em relação a pontuação normal de funcionalidade. Não houve diferenças nem entre grupos ou visitas para nenhuma das dimensões da escala.

Quadro 8: Pontuação obtida na escala Medida de Função Motora (MFM).

		Pontuação por dimensão								
		D1			D2			D3		
Paciente	Tipo DMC	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
1	Merosina (-)	69,2	69,2	69,2	97,2	97,2	66,7	100,0	100,0	100,0
2	Merosina (-)	2,6	2,6	2,6	19,4	19,4	2,8	52,4	52,4	52,4
3	Merosina (-)	0,0	0,0	0,0	22,2	22,2	0,0	47,6	52,4	52,4
4	Merosina (-)	87,2	87,2	87,2	55,6	55,6	86,1	85,7	85,7	85,7
5	Merosina (-)	0,0	0,0	2,6	27,8	27,8	13,9	33,3	33,3	38,1
6	Merosina (-)	53,8	53,8	-	91,7	100,0	-	100,0	100,0	-
7	Merosina (-)	20,5	20,5	-	83,3	83,3	-	95,2	95,2	-
8	Merosina (-)	0,0	0,0	-	2,8	2,8	-	0,0	0,0	-
9	Merosina (-)	0,0	0,0	-	22,2	22,2	-	42,9	42,9	-
10	Merosina (-)	7,7	7,7	-	47,2	47,2	-	0,0	33,3	-
11	Merosina (-)	0,0	-	-	55,6	-	-	38,1	-	-
12	Merosina (-)	0,0	-	-	61,1	-	-	66,7	-	-
13	Merosina (-)	82,1	-	-	63,9	-	-	66,7	-	-
14	Merosina (-)	94,9	-	-	66,7	-	-	66,7	-	-
15	Merosina (-)	89,7	-	-	66,7	-	-	66,7	-	-
16	Merosina (-)	82,1	-	-	69,4	-	-	66,7	-	-
17	Merosina (-)	76,9	-	-	41,7	-	-	47,6	-	-
18	Merosina (-)	94,9	-	-	72,2	-	-	66,7	-	-
19	merosina + S/E	0,0	0,0	0,0	22,2	22,2	63,9	85,7	90,5	38,1
20	merosina + S/E	66,7	-	-	61,1	-	-	66,7	-	-
21	merosina + S/E	84,6	-	-	72,2	-	-	57,1	-	-
22	merosina + S/E	0,0	-	-	41,7	-	-	33,3	-	-
23	merosina + S/E	87,2	-	-	61,1	-	-	57,1	-	-
24	Def. Col.	66,7	66,7	66,7	100,0	100,0	63,9	100,0	100,0	38,1
25	Def. Col.	46,2	46,2	46,2	86,1	86,1	86,1	95,2	95,2	95,2
26	Def. Col.	64,1	64,1	64,1	63,9	58,3	58,3	76,2	14,3	14,3
27	Def. Col.	0,0	0,0	0,0	41,7	-	-	28,6	-	-
28	Def. Lam. A/C	100,0	100,0	100,0	97,2	97,2	5,6	66,7	66,7	66,7
29	Def. Lam. A/C	87,2	-	-	61,1	-	-	57,1	-	-
30	Def. FKRP	92,3	-	-	61,1	-	-	38,1	-	-
31	Def. FKRP	0,0	0,0	-	38,9	38,9	-	42,9	42,9	-
	média total	47,0	32,4	43,8	57,3	55,0	44,7	59,6	62,8	58,1
	Merosina (-)	42,3	24,1	32,3	53,7	47,8	33,9	57,9	59,5	65,7
	Outras formas de DMC	53,5	46,2	55,4	62,2	67,1	55,6	61,9	68,3	50,5

Porcentagem da pontuação máxima da escala de função motora MFM obtida em cada análise; D1, D2 e D3 referem-se às 3 dimensões de análise da escala (postura eretas e transferências; função motora proximal e axial; e musculatura distal, respectivamente). S/E = sem especificação; FKRP = proteína relacionada à fukutina; Def. = deficiência. Em vermelho, indicação de diminuição significativa em relação à normalidade.

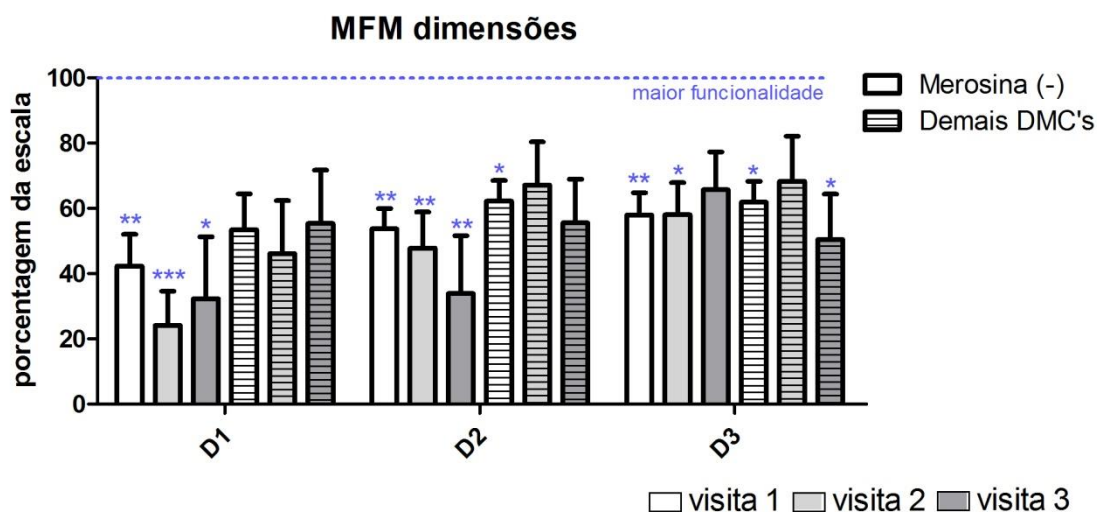


Figura 6: Pontuação obtida na escala MFM nas três dimensões da escala: D1 (postura ereta e transferências), D2 (função motora proximal e axial) e D3 (musculatura distal). Asteriscos azuis indicam diferença estatística em relação ao considerado “maior funcionalidade” na escala (linha pontilhada azul). * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

5.5. Análise de Correlação (Força e Goniometria x MFM)

A correlação entre as pontuações obtidas nas dimensões da escala MFM e goniometria, bem como força muscular, foi realizada entre cada dimensão da escala e a goniometria/MRC das articulações correspondentes à exigência daquela dimensão. Na dimensão D1 (posição ereta e transferências), foram utilizadas as médias dos valores (bilateralmente) referentes às articulações do quadril, joelho e tronco nas três visitas. Para a dimensão D2 (função motora proximal e axial), foram utilizados valores referentes às articulações do ombro, quadril, tronco e cervical, e para a dimensão D3 (função motora distal) foram utilizados valores referentes às articulações do tornozelo e punhos. Valores $\geq 0,70$ indicam forte correlação, de 0,30 a 0,70 positivos ou negativos indicam correlação moderada e valores $\leq 0,30$ indicam fraca correlação.

Como primeira análise de correlação, inicialmente considerando somente pacientes com DMC merosina (-), avaliou-se a dimensão D1 da escala MFM com a pontuação de força MRC e goniometria articular correspondente (**Figura 7**). Foi observada moderada correlação positiva ($p < 0,01$ e r de Pearson de 0,66) entre a pontuação do MRC axial e a dimensão D1 da escala MFM.

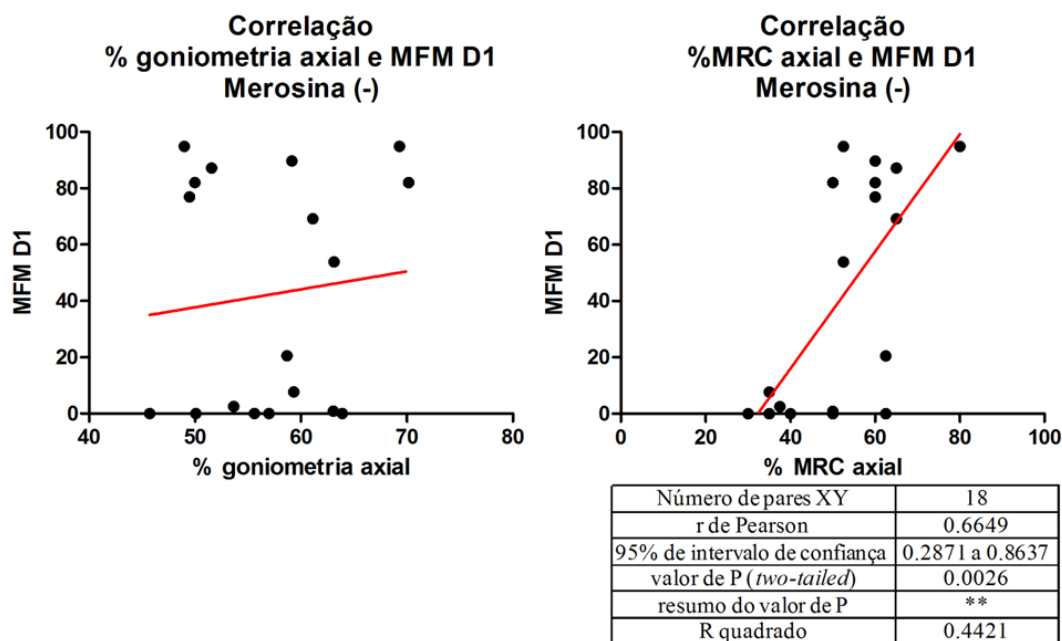


Figura 7: Correlação entre a dimensão D1 da escala MFM com goniometria articular (gráfico à esquerda) e força muscular (gráfico à direita) axial em pacientes com merosina (-).

A dimensão D2 da escala MFM, correlacionada com goniometria articular e pontuação do MRC (**Figura 8**), mostrou forte correlação positiva ($p < 0,001$, r de Pearson de 0,78) com a goniometria articular em pacientes com DMC merosina (-).

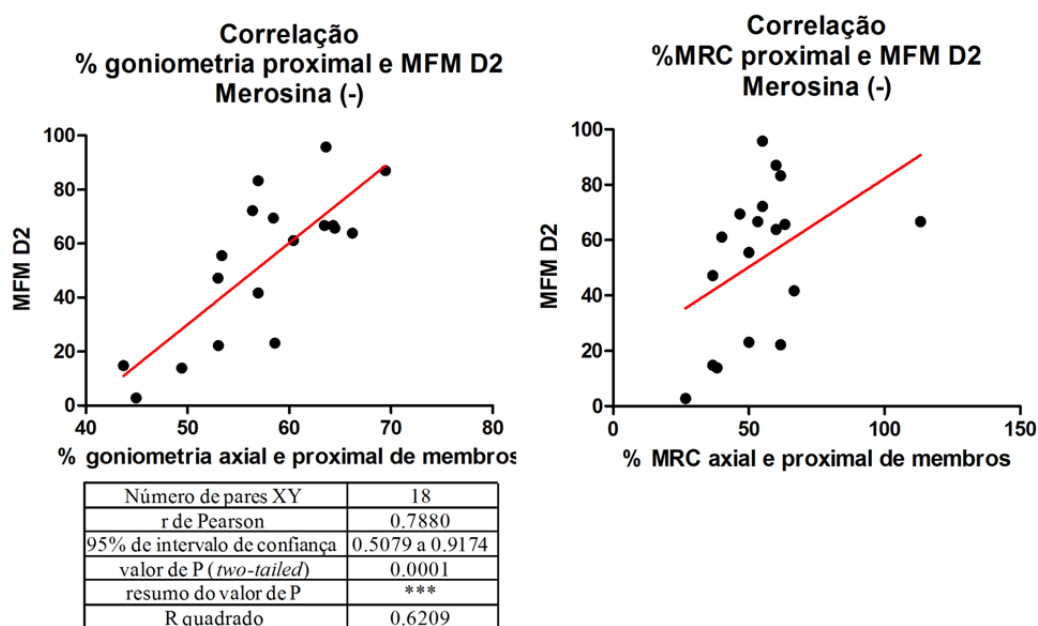


Figura 8: Correlação entre a dimensão D2 da escala MFM com goniometria articular (gráfico à esquerda) e força muscular (gráfico à direita) axial e proximal de membros em pacientes com merosina (-).

Já a dimensão D3, quando correlacionada com goniometria articular e pontuação do MRC, mostrou moderada correlação positiva ($p < 0,01$, r de Pearson de 0,62) com a goniometria distal de membros (**Figura 9**).

Esse valor indica que, em pacientes com DMC merosina (-), se feita uma média da goniometria obtida das articulações distais de membros (punhos e tornozelos), já computadas para porcentagem da normalidade, quanto mais próxima de 100%, maior será a funcionalidade distal de membros, e quanto menor a porcentagem de força, menor será a funcionalidade das articulações distais.

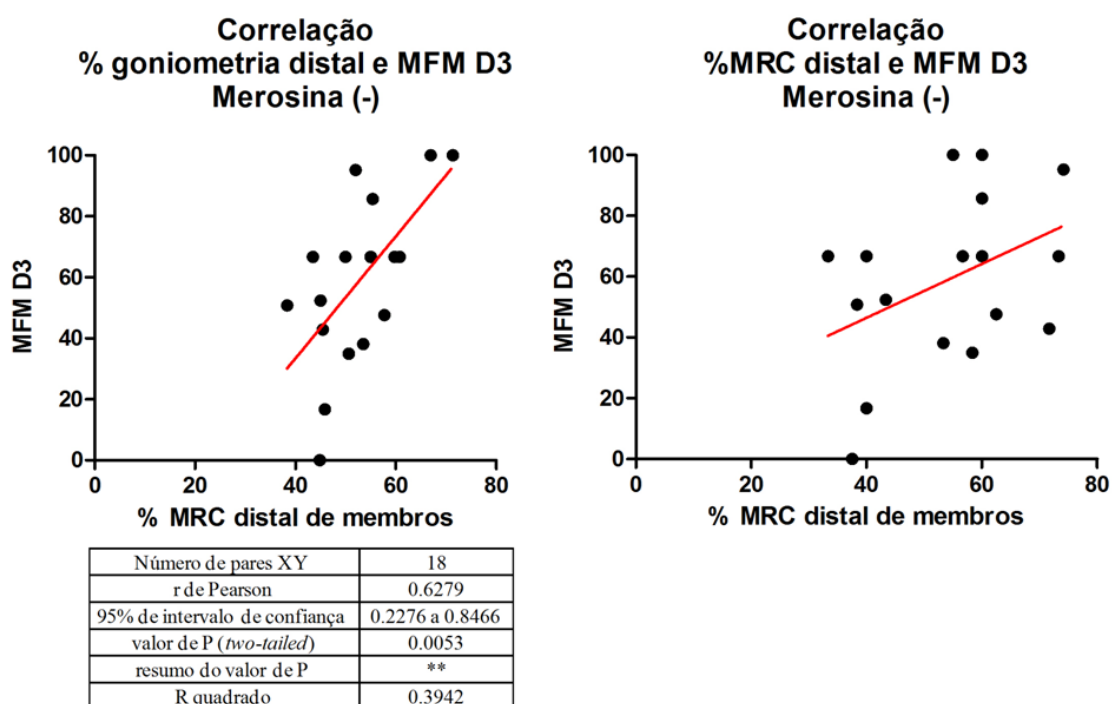


Figura 9: Correlação entre a dimensão D3 da escala MFM com goniometria articular (gráfico à esquerda) e força muscular (gráfico à direita) axial e proximal de membros em pacientes com DMC merosina (-).

Avaliando as mesmas correlações entre as três dimensões da escala MFM com MRC e goniometria em pacientes com outras formas de DMC não foi observada nenhuma correlação (**Figura 10**).

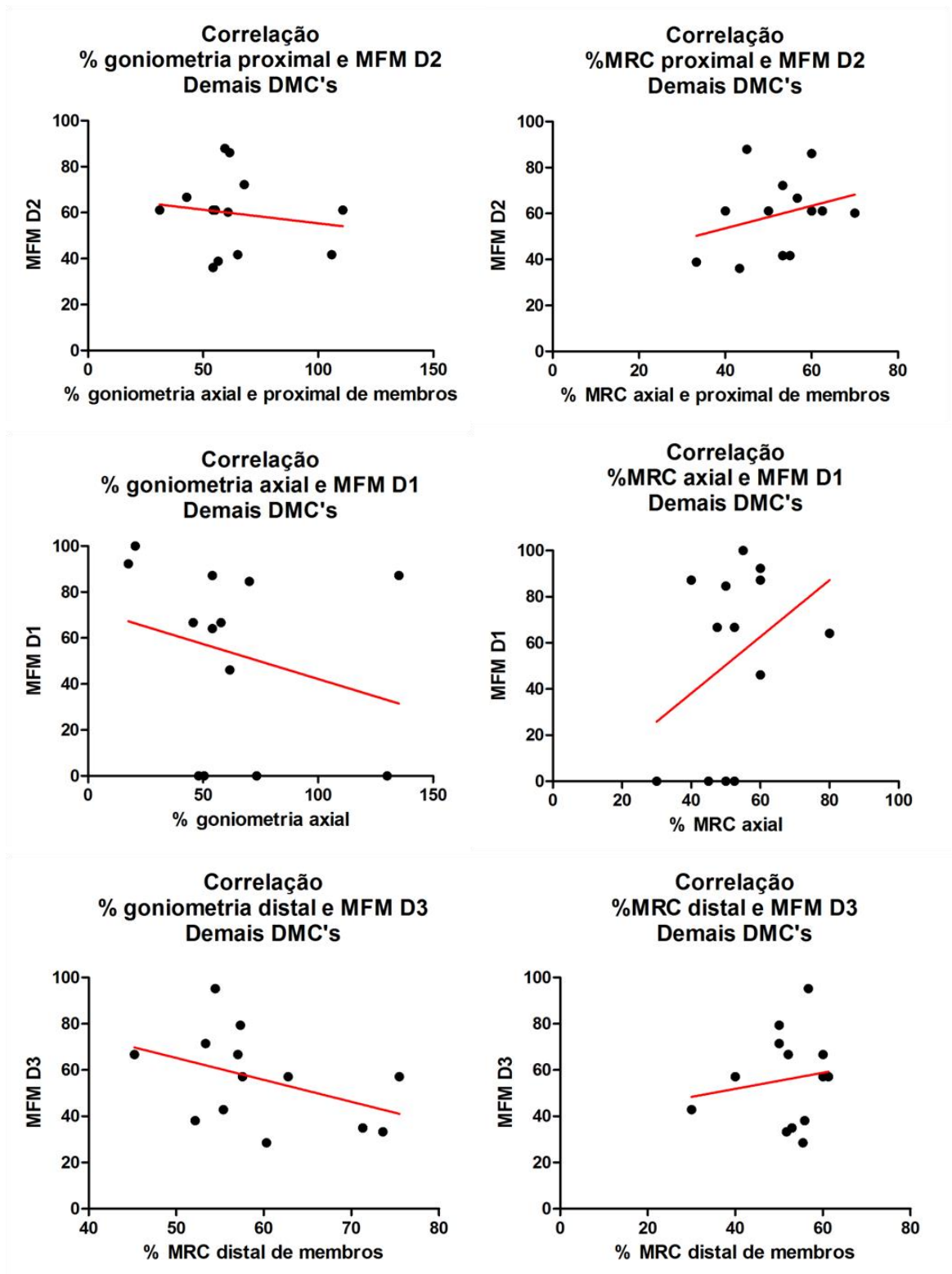


Figura 10: Correlação entre a dimensão D1, D2 e D3 da escala MFM com goniometria articular (gráficos à esquerda) e força muscular (gráficos à direita) em pacientes com outras formas de DMC.

6. DISCUSSÃO

Esse estudo objetivou avaliar o perfil funcional de pacientes com DMC através da aplicação de testes funcionais, avaliações motoras de força e movimento articular, além de questionários de funcionalidade, visando, ainda, avaliar a qualidade de vida nesses pacientes.

A amostra desse estudo contou com um número inicial relevante (N=31) considerando se tratar de doenças raras. Entretanto, a assiduidade dos pacientes às três visitas estimadas não foi cumprida, uma vez que grandes partes dos pacientes residiam em outros estados ou ocorreram imprevistos nos dias previamente agendados. Porém, mesmo nessas condições, foram estabelecidos dois grupos de pacientes, um composto por pacientes com DMC merosina (-) e outro composto de pacientes com outras formas de DMC, o que possibilitou análise estatística de dados considerando V1, V2 e V3.

Considerando de forma geral o perfil funcional dos pacientes com DMC, espera-se a ocorrência de padrões de acometimento muscular e funcional para determinadas tarefas que comprometem a vida diária. Entretanto, a aplicação de escalas e questionários no presente estudo contribuiu para acrescentar detalhes na compreensão do perfil funcional desses pacientes.

6.1. Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida pelo questionário SF-36 mostrou grande prejuízo nos quesitos: “Capacidade funcional”, “Estado geral de saúde”, “Vitalidade”, “Saúde mental” [(apenas nos pacientes com DMC merosina (-)) e “Dor”. Nesse último quesito, isso ocorreu apenas em V1, o que pode indicar melhora no quadro doloroso desses pacientes. As menores pontuações se deram nos quesitos “Aspectos sociais” e “Emocionais”, não havendo diferença entre os pacientes dos dois grupos nestes quesitos. Os pacientes com DMC merosina-negativa mostraram menores índices que os demais no item “Capacidade funcional”, porém sem diferenças significativas. Não foram encontrados outros estudos na literatura que relatassem a aplicação do SF-36 em pacientes com DMC, o que impediu análise comparativa.

Levando em conta que, entre os pacientes com DMC sem comprometimento do SNC, tradicionalmente, espera-se que os pacientes com o subtipo merosina-negativa apresentem maior comprometimento motor, gravidade e progressão, a falta de diferença

significativa nesses quesitos em relação a pacientes com outras formas de DMC é um dado relevante, embora possa ser devida ao tempo de evolução – longo - na maioria dos pacientes da casuística. Adicionalmente, quanto à qualidade de vida, pacientes de ambos os grupos mostraram condições semelhantes, o que permite sugerir que o índice de qualidade de vida em pacientes com diferentes formas de DMC não se diferencia por conta da forma em questão.

6.2. Funcionalidade por questionário

O índice de Barthel é um instrumento amplamente utilizado para avaliação da independência funcional em diversas condições patológicas, tais como hemiplegia (**Filliatralt et al., 1991**), acidente vascular encefálico (**de Wit, et al., 2014**), síndrome coronariana aguda (**Caballero-Estévez et al., 2013**) e DMC (**Rocco et al., 2005**). Por outro lado, a qualidade de vida diz respeito tanto ao paciente quanto aos seus cuidadores (**Im et al., 2010**).

No presente estudo, o índice de Barthel mostrou que os pacientes com DMC de ambos os grupos apresentaram pontuações finais equivalentes a “Grave dependência”, o que condiz com o observado por **Boyer et al.** (2006) num grupo heterogêneo de doenças neuromusculares e por **Rocco** (2005) em estudo de crianças com DMC merosina (-).

Segundo **Rocco**, o índice de Barthel contém itens que não são aplicáveis nesse tipo de paciente por não condizer com sua realidade, por exemplo, controle esfíncteriano. De fato, no presente estudo, os pacientes mostraram pontuações altas nos quesitos citados; entretanto, visto que o índice como um todo visa a avaliar a independência nas atividades diárias (**Mahoney & Barthel, 1965**), os itens relativos ao controle esfíncteriano são essenciais. Outros estudos mostram que o índice de Barthel é útil em revelar a progressão de neuropatias (**Graciani et al, 2010**), é sensível a menores variações de acometimento pós-lesão vascular cerebral, (**Kwon, S. et al, 2004**), bem como é útil em doenças neuromusculares (**Lue, Y J, et al, 2009**).

No presente estudo, nos pacientes com DMC merosina (-) o índice se mostrou sensível às variações no intervalo médio de nove meses (três visitas), o que parece indicar que em tais pacientes continua a ocorrer rápido agravamento do quadro funcional, mesmo na faixa etária média de $12 \pm 3,2$ anos.

6.3. Aspectos físico-funcionais e a escala MFM

As avaliações físicas, incluindo goniometria e força muscular mostraram acometimento articular e muscular difuso na grande maioria dos resultados obtidos na goniometria e em todos os obtidos pela escala MRC, na qual os pacientes apresentaram valores significativamente abaixo do previsto na normalidade, mais precisamente abaixo dos 60% da escala, que corresponde à graduação 3 (movimentação ativa contra a gravidade).

Os índices goniométricos mostraram maior acometimento nas articulações distais de membros inferiores e superiores em ambos os grupos, com exceção da musculatura distal de membros superiores em pacientes do grupo com outras formas de DMC. Possivelmente, isso ocorreu, porque esse grupo incluiu pacientes com deficiência do colágeno IV, grupo esse que possui maior mobilidade articular.

Em relação à força muscular, observou-se comprometimento de todos os grupos musculares em ambos os grupos de pacientes, o que condiz com a literatura referente à DMC (**Tezak et al., 2003; Quijano-roy et al., 2004; Rocco et al., 2005; Fujji et al., 2011**). Ainda segundo a literatura, entre as idades de cinco a 20 anos, o quadro de perda da força muscular estabiliza-se ou piora (**Kobaiashi et al., 1996**), dado esse também observado, em parte, no presente estudo.

No grupo de pacientes com DMC merosina (-) de diferentes idades (entre sete e 19 anos), de forma geral, os pacientes mais jovens mostraram pontuações semelhantes em relação aos mais velhos. No entanto, de forma isolada foram encontrados pacientes jovens com 50% da força daqueles com o dobro da idade, como por exemplo, o paciente número 8 (7 anos de idade), que apresentou pontuações inferiores aos pacientes mais velhos.

A escala MFM para a avaliação da função motora em doenças neuromusculares foi validada por **Bèrard et al. 2005**. Incluiu na amostra inicial, dentre outros tipos de doenças neuromusculares, 10 pacientes com DMC, tendo sido observada boa sensibilidade entre-testes com um ano de intervalo.

Os pacientes do presente estudo foram avaliados com intervalo médio de nove meses (V1, V2 e V3), não sendo notada nenhuma alteração da função motora entre visitas nas dimensões da escala. Já pacientes com outras formas de DMC mostraram prejuízo significativo em D2 e D3 da escala, e tendência à diminuição em D1, que diz respeito à funcionalidade de transferências e postura ereta.

Num estudo realizado por **Vuillerot et al.**, (2009), utilizando a escala MFM, no intuito de se avaliar a possível predição de perda de marcha em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, os autores relataram ter sido possível antecipar a perda da marcha no espaço de um ano naqueles pacientes que obtiveram escore total de 70% (incluindo as três dimensões), e escore de 40% em D1.

Entretanto, a idade média dos pacientes foi de 11 anos, idade próxima da qual, em geral, perdem a marcha (**Bushby et al.**, 2010), o que comprova a alta sensibilidade da escala MFM. Já em pacientes com DMC, que não merosina (-), pode ocorrer melhora do quadro até aproximadamente cinco anos de idade (**Kobaiashi et al.**, 1996). A faixa etária de avaliação funcional pela escala MFM no presente estudo, provavelmente não é sensível a alterações. A fim de detectar melhora ou piora do quadro funcional, seria mais útil aplicá-la durante a infância até aproximadamente os seis anos de idade ou após os 20 anos, quando os pacientes com DMC em geral apresentam piora gradual no quadro de força muscular (**Kobaiashi et al.**, 1996; **Martinello et al.**, 1998).

Em nosso estudo com 31 pacientes, a correlação entre a força muscular e a escala MFM, foi positiva entre força axial e dimensão 1 apenas em pacientes com DMC merosina (-), sendo a mesma correlação observada por **Diniz, et al.**, (2012) em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

Isso indica que, em pacientes com DMC merosina (-), se for estabelecida uma média das medidas de força axiais (joelho quadril e tronco), já computadas como porcentagem da normalidade, quanto mais próximo de 100%, mais próximo de funcionalidade para transferência terá o paciente, e vice-versa.

A correlação positiva encontrada no presente estudo entre a goniometria de articulações proximais de membros e axial com D2, além de articulações distais com D3 não foi, até o momento, referida na literatura. Da mesma forma, esses dados indicam que, em pacientes com DMC merosina (-), se for considerada a média da goniometria obtida das articulações axiais e proximais de membros (ombro, quadril, tronco e cervical), já computada para porcentagem da normalidade, quanto mais próximo de 100% , mais próximo de funcionalidade axial e proximal estará o paciente, e vice-versa.

7. CONCLUSÕES

Em pacientes com DMC merosina (-) ou outras formas de DMC observou-se que:

- Em relação ao perfil de funcionalidade, a força muscular e amplitude de movimento articular foram afetadas de forma generalizada em ambos os grupos de pacientes. Esse estudo evidenciou que pacientes com merosina (-) mostraram-se mais afetados funcionalmente em postura ereta e transferências, sendo correlacionada positivamente com a força muscular.
- O padrão funcional motor de crianças com DMC mostrou comprometimento funcional global (função motora proximal, axial e distal). Em relação à escala MFM-32P, pacientes com DMC merosina (-) mostraram-se mais afetados em D1 (postura ereta e transferências) que os pacientes com outras formas de DMC; em D2 e D3.
- Pacientes com DMC apresentaram perfil funcional “gravemente dependente” com diminuição na qualidade de vida observada em cinco dos oito quesitos do questionário SF-36. A qualidade de vida mostrou grande prejuízo nos quesitos: “Vitalidade”, “Saúde mental”, “Estado geral de saúde” e “Capacidade funcional”. “Saúde mental” [(apenas nos pacientes com DMC merosina (-)] e “Dor”. Nesse último quesito, apenas em V1, o que pode indicar melhora no quadro doloroso desses pacientes.

5. ANEXOS

5.1. ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
..... COMPLEMENTO:
BAIRRO:
CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO:
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:.....TELEFONE:DDD (.....)

II- DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Caracterização do perfil de função motora e qualidade de vida de pacientes com diferentes subtipos de Distrofia Muscular Congênita.

PESQUISADOR: Dr^a. Umbertina Conti Reed
CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular Neurologia FMUSP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:
UNIDADE DO HC-FMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e objetivos da pesquisa; 2. Procedimentos utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos experimentais; 3. Desconfortos e riscos esperados; 4. Benefícios que poderão ser obtidos; 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

A Distrofia Muscular Congênita (DMC) é um tipo de doença muscular que pode afetar, com gravidade variável, crianças ao nascimento e/ou no decorrer do primeiro ano de vida. O uso de escalas funcionais motoras para avaliar a evolução do quadro clínico é fundamental. Sabe-se que essa doença limita as funções motoras e pode impedir a realização de diversas atividades. Conhecer o grau de melhora ou piora do quadro clínico de um paciente diante de um tratamento poderá ajudar no direcionamento do tratamento proposto.

Esse estudo tem como objetivo de analisar o perfil dos pacientes com Distrofia Muscular Congênita através do uso da **Escala de Função Motora (MFM)**, já que tal escala tem sido usada, com sucesso, em outras formas de distrofias musculares.

O estudo aproveitará a vinda do paciente ao Hospital de Clínicas da FMUSP, para que antes ou após a consulta médica, sejam aplicadas, além da **Escala de Função Motora (MFM)**, o **índice de Barthel**, **Questionário SF-36**, **goniometria** e a **Escala MRC (Medical Research Council)**. Essas outras avaliações ajudarão a saber qual a funcionalidade do seu filho(a) fora do ambiente hospital, ou seja, no dia-a-dia e a Qualidade de vida que ele tem atualmente, no que se refere à inclusão social e aspectos emocionais, como você vai saber nesse mesmo termo.

O **índice de Barthel** é um questionário com 10 questões, há muitos anos utilizado no Brasil e na Europa, que pergunta a respeito da necessidade ou não de ajuda, que o(a) paciente precisa para realizar determinadas tarefas do dia-a-dia, como por exemplo, vestir-se, comer, usar o banheiro, caminhar, dentre outras.

SF-36: Para avaliar a qualidade de vida do seu filho(a), você responderá a um questionário com 36 perguntas chamado SF-36, usado para uma grande quantidade de doenças. Ele inclui perguntas relacionadas à capacidade de executar tarefas (funções do dia-a-dia), aspectos físicos e de dor que possam estar presentes, estado de saúde geral, vitalidade, aspectos sociais (em relação à participação da pessoa na sociedade), aspectos emocionais e saúde mental. É um questionário com perguntas simples, fáceis de responder e tem grande importância em representar a qualidade de vida.

A **Goniometria** é um instrumento de avaliação que serve para graduar quanto uma articulação ou “junta”, como por exemplo, o joelho, o tornozelo ou punho, se move, sendo graduada por angulações de movimento, que variam de 0° até 180° dependendo da articulação.

Já a **Escala MRC (Medical Research Council)** verifica a força de contração de um músculo, que é graduada por graus de força, que variam de 0 (sem contração) à 5 (força muscular normal).

A **Escala MFm** é uma escala de simples aplicação e dura em torno de 25 minutos para ser realizada. Ela avalia o modo como uma pessoa executa seus movimentos durante algumas atividades, que vão da postura deitada, inicialmente, passando pela posição sentada e em pé.

Será solicitado à criança para fazer algumas atividades como, por exemplo: rolar no tapete, rodar a cabeça para os lados, erguer a cabeça em direção ao peito, sentar-se no tapete, levantar-se do chão, sentar-se na cadeira, colocar os braços na mesa e na cabeça, pegar 10 moedas na mesa, levantar-se da cadeira, agachar-se, pular num pé só, andar sobre uma linha reta no chão, tentar correr uma distância de 10 metros, dentre outros. Durante os exercícios realizados pelo paciente, exigidos pela Escala, a fisioterapeuta observará o grau de dificuldade da sua execução e o pontuará segundo os critérios da Escala. Os materiais utilizados durante o teste serão: goniômetro, moedas, CDs, cadeira, mesa, cronômetro, um lápis, folha de papel, bola de tênis e tapete para acomodar as posturas realizadas no solo.

Esse estudo não causará nenhum dano à saúde de seu filho, porém, durante os exercícios o paciente pode ficar cansado. Caso isso aconteça, poderá descansar e tentar novamente. Poderá ocorrer também, durante a execução do

exercício, a perda do equilíbrio e conseqüente queda. No entanto, estaremos vigilantes para preveni-las ao máximo e, caso ocorra, estaremos prontos no auxílio imediato ao paciente.

O estudo ainda, além de avaliar a evolução de seu filho (a) do ponto de vista funcional/motor durante o acompanhamento médico, poderá futuramente servir de base para aprimorar o modo de avaliação e tratamento de crianças com o mesmo tipo de doença.

Durante a participação nesse estudo, além ser avaliado pelas escalas MFM, MRC e da Goniometria, você receberá orientações da profissional fisioterapeuta no que se refere à manutenção da sua funcionalidade, visando à melhora do tratamento fisioterapêutico.

IV- ESCLARECIMENTO DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

O (a) Sr (a). (paciente ou responsável legal) receberá informações sobre a importância da realização desse estudo e como será realizado, podendo desistir do estudo em qualquer tempo; também terá liberdade para solicitar esclarecimentos para eventuais dúvidas que surjam. Serão também informados sobre o que deve ser feito caso ocorra algum tipo de dano físico. Poderá desistir da pesquisa em qualquer momento, ficando claro que essa desistência não impedirá o paciente de continuar com o acompanhamento médico no ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCFMUSP. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os dados sobre os resultados dos testes em cada paciente serão mantidos em sigilo, assim como a identidade dos pacientes desse estudo. É possível que esse estudo cause danos, porém se o paciente sofrer alguma queda, será imediatamente atendido e auxiliado pela pesquisadora. Os responsáveis pelo estudo, fisioterapeuta Marília Nascimento Pontarolli e Dr^a. Umbertina Conti Reed estarão disponíveis para eventuais dúvidas

durante todo estudo no ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMUSP.

V- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Marília Nascimento Pontarolli. R: Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 6º Andar, Ambulatório de Neurologia. Terças das 8:00hs às 12:00hs. Telefone: (11) 5083-2901.

Umbertina Conti Reed. R: Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 6º Andar, Ambulatório de Neurologia. Terças das 8:00hs às 12:00hs

VI- CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador (a) e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de 201__.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal.

Assinatura do Pesquisador
(Carimbo ou nome legível)

5.2 ANEXO II – Ficha de avaliação Inicial

Nome do paciente: _____

Nome do Responsável: _____

Grau de Parentesco do responsável: _____

Data de nascimento do paciente: ___/___/___ Idade: _____

Telefone: () _____

Data da avaliação: ___/___/___

Tipo de DMC: _____

Data aproximada do Diagnóstico: ___/___/___

Medicamentos em uso: _____

Deambulador:

() SIM () NÃO

Idade da perda da marcha: _____

Tratamento Fisioterapêutico:

() SIM () NÃO

Data de início: ___/___/___

Houve interrupção? () Não () Sim : Tempo: _____

Outros tratamentos realizados/ tempo:

Frequenta a escola:

() Regular () Especial

Ano letivo: _____

Consegue acompanhar a escola: () Sim () Não

5.3 ANEXO III - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Nesse caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6

d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 5, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e, h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase, você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale, porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

Capacidade funcional

Limitação por aspectos físicos

Dor

Estado geral de saúde

Vitalidade

Aspectos sociais

Aspectos emocionais

Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10

Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

5.2. ANEXO IV – Escala de Barthel modificada.

Escala de Barthel

ATIVIDADE	PONTUAÇÃO
ALIMENTAÇÃO 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc, ou dieta modificada 10 = independente	
BANHO 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)	
ATIVIDADES ROTINEIRAS 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/dentes/barbear	
VESTIR-SE 0 = dependente 5 = precisa de ajuda mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zipers, laços, etc.)	
INTESTINO 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente	
SISTEMA URINÁRIO 0 = incontinente, ou cateterizado e incapaz de manejo 5 = acidente ocasional 10 = continente	
USO DO TOILET 0 = dependente 5 = precisa de alguma ajuda parcial 10 = independente (pentear-se, limpar-se)	
TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA A CADEIRA E VICE VERSA) 0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado 5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar 10 = pouca ajuda (verbal ou física) 15 = independente	
MOBILIDADE (EM SUPERFÍCIES PLANAS) 0 = imóvel ou < 50 metros 5 = cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, > 50 metros 10 = caminha com a ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 50 metros 15 = independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) > 50 metros	
ESCADAS 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado) 10 = independente	

5.3. ANEXO V - Escala MFM

	D1	D2	D3
Itens-Parte 1			
1. SUPINO: mantém a cabeça na linha média e gira completamente para um lado e, posteriormente, para o outro. Comentários:		0 1 2 3	
2. SUPINO: levanta a cabeça e a mantém levantada. Comentários:		0 1 2 3	
3. SUPINO: flexiona o quadril e o joelho acima de 90° levantando os pés do tapete (chão). Comentários: Lado: Direito; Esquerdo.		0 1 2 3	
4. SUPINO: com os membros inferiores apoiados pelo examinador, a partir de uma flexão plantar, realiza uma flexão dorsal à 90° em relação à perna Comentários: Lado: Direito; Esquerdo.			0 1 2 3
5. SUPINO: levanta uma mão do tapete (chão) e a leva ao ombro oposto. Comentários: Lado: Direito; Esquerdo		0 1 2 3	
6. SUPINO: membros inferiores sem flexionados, patela na linha média e pés sobre o tapete (chão): levanta a pelve, coluna lombar com pelve e coxas alinhadas e pés aproximados. Comentários:	0 1 2 3		

7. SUPINO: rola para decúbito ventral e mantém membros superiores livres. Comentários: Lado: Direito; Esquerdo:		0 1 2 3	
8. SUPINO: sem apoio dos membros superiores, senta-se sobre o tapete. Comentários:	0 1 2 3		
9. SENTADO SOBRE O TAPETE: sem apoio dos membros superiores mantém a posição sentada sendo capaz de manter aproximação entre as duas mãos. Comentários:		0 1 2 3	
10. SENTADO SOBRE O TAPETE: a bola de tênis colocada na frente do sujeito: sem apoio dos membros superiores inclina-se adiante, toca a bola e a seguir alinha-se novamente. Comentários:		0 1 2 3	
11. SENTADO SOBRE O TAPETE: põe-se de pé sem apoio dos membros superiores. Comentários:	0 1 2 3		

D1=

D2=

D3=

TOTAL

Itens - Parte 2

12. DE PÉ: sem apoio dos membros superiores, senta-se na cadeira mantendo pés posicionados proximamente. Comentários:	0 1 2 3		
---	------------------	--	--

<p>13. SENTADO NA CADEIRA: sem apoio dos membros superiores e sem apoiar-se no encosto da cadeira, mantém a posição sentada com cabeça e tronco na linha média.</p> <p>Comentários:</p>		<p>0 1 2 3</p>	
<p>14. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS: cabeça posicionada em flexão: a partir de uma completa flexão, levanta a cabeça e a mantém na linha média durante a realização do movimento e manutenção da posição.</p> <p>Comentários:</p>		<p>0 1 2 3</p>	
<p>15. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS: antebraços sobre a mesa sem os cotovelos apoiados: leva ao mesmo tempo as 2 mãos sobre a cabeça. A cabeça e o tronco devem permanecer alinhados.</p> <p>Comentários:</p>		<p>0 1 2 3</p>	
<p>16. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS: com o lápis colocado sobre a mesa: alcança o lápis com uma mão com o cotovelo em extensão completa.</p> <p>Comentários:</p> <p>Lado: Direito; Esquerdo:</p>		<p>0 1 2 3</p>	
<p>17. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS: 10 peças de moedas colocadas sobre a mesa: apanha sucessivamente e armazena 10 peças numa mão por 20 segundos.</p> <p>Comentários:</p> <p>Lado: Direito; Esquerdo</p>			<p>0 1 2 3</p>
<p>18. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS com um dedo no centro de um CD fixo: contorna a borda completa do CD com um dedo, sem apoio da mão sobre a mesa.</p> <p>Lado: Direito; Esquerda</p> <p>Comentários:</p>			<p>0 1 2 3</p>

<p>19. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODA com o lápis sobre a mesa: apanha o lápis colocado ao lado da sua mão e seguidamente desenha uma série contínua de anéis de um cm de altura num quadro de quatro cm de comprimento.</p> <p>Comentários: Ensaio nº 1; Ensaio nº2.</p>			<p>0 1 2 3</p>
<p>20. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS com a folha de papel colocada nas mãos: rasga a folha dobrada em 4 começando pela dobra.</p> <p>Comentários:</p>			<p>0 1 2 3</p>

D1=	D2=	D3=
-----	-----	-----

TOTAL

Itens – Parte 3

<p>21. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS com a bola de tênis colocada sobre a mesa: apanha a bola da mesa e gira a mão com a bola de maneira que o dorso da mão encoste na mesa.</p> <p>Comentários:</p> <p>Lado: Direito; Esquerdo.</p>			<p>0 1 2 3</p>
<p>22. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS com um dedo colocado no centro de um quadrado fixo: eleva o dedo e o coloca sucessivamente no centro dos oito quadrados do diagrama sem tocar nas linhas.</p> <p>Comentários:</p> <p>Lado: Direito; Esquerdo:</p>			<p>0 1 2 3</p>
<p>23. SENTADO NA CADEIRA OU NA CADEIRA DE RODAS com os membros superiores ao longo do corpo: coloca ao mesmo tempo os dois antebraços e/ou as mãos sobre a mesa.</p> <p>Comentários</p>		<p>0 1 2 3</p>	

<p>24. SENTADO NA CADEIRA: põe-se de pé, sem apoio dos membros superiores, com os pés próximos. Comentários:</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>25. EM PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES: consegue manter-se em pé, retirando o apoio dos membros superiores, com os pés ligeiramente separados, tronco e membros alinhados. Comentários:</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>26. DE PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES: sem apoio dos membros superiores levanta um pé e o mantém por 10 segundos no ar. Comentários: Lado do pé sem apoio: Direito; Esquerdo.</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>27. DE PÉ: sem apoio, se agacha ou inclina-se, toca o chão com uma mão e seguidamente retorna a posição inicial. Comentários:</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>28. DE PÉ SEM APOIO: caminha 10 passos sobre ambos os calcanhares. Comentários:</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>29. DE PÉ SEM APOIO: caminha 10 passos sobre uma linha reta. Comentários:</p>	<p>0 1 2 3</p>		
<p>30. DE PÉ SEM APOIO: corre 10 metros. Comentários</p>	<p>0 1 2 3</p>		

31. DE PÉ SEM APOIO: sobre um pé sem apoio: salta no mesmo lugar por 10 vezes. Comentários: Lado: Direito; Esquerdo	0 1 2 3		
32. DE PÉ SEM APOIO: Sem apoio dos membros superiores, abaixa-se próximo ao chão e se levanta duas vezes seguida. Comentários:	0 1 2 3		

D1=	D2=	D3=
-----	-----	-----

TOTAL

RESUMO DE PONTUAÇÃO

DIMENSÕES

CÁLCULO DAS PONTUAÇÕES EM % POR DIMENSÃO

D1. Posição ereta para transferências $\frac{\text{Total da Dimensão 1}}{39} = \frac{\quad \times 100}{39} =$

D2. Funções motoras proximais e axiais $\frac{\text{Total Dimensão 2}}{36} = \frac{\quad \times 100}{36} =$

D3. Função motora Distal $\frac{\text{Total Dimensão 3}}{21} = \frac{\quad \times 100}{21} =$

ESCORE TOTAL = $\frac{\text{Total das pontuações}}{32 \times 3} \times 100$

6. REFERÊNCIAS

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The clinical measurement of joint motion. Chicago: American Association of Orthopaedic Surgery, 1994.
2. de Bernabé DB, van Bokhoven H, van Beusekom E, Van den Akker W, Kant S, Dobyns WB, Cormand B, Currier S, Hamel B, Talim B, Topaloglu H, Brunner HG. A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker-Warburg syndrome phenotype. *J. Med. Genet.* 2003; 40:845-48.
3. Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, Herrmann R, Sperner J, Korenke C, Diesen C, Dobyns WB, Brunner HG, van Bokhoven H, Brockington M, Muntoni F. Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J. Med. Genet.* 2004; 41:e61. Mutations in the O-Mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71:1033-43.
4. Bèrard C, Pavan C, Hodkington I, Fermanian J. The MFM Collaborative Study Group. A Motor functional measure scale for neuromuscular disease. Construction and validation study. *Neuromuscul. Disord.* 2005; 15:463-70.
5. Biancheri R, Bertini E, Falace A, Pedemonte M, Rossi A, D'Amico, Scapolan S, Bergamino L, Petrini S, Cassandrini D, Broda P, Manfredi M, Zara F, Santonelli, Minetti C, Bruno C. POMGnT1 mutations in congenital muscular dystrophy: genotype-phenotype correlation and expanded clinical spectrum. *Arch. Neurol.* 2006; 63:1491-95.
6. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizberea JA, Duboc D, Fardeau M, Toniolo D, Schwartz K. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999; 21:285.
7. Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, Muntoni F, Sewry C, Bérout C, Mathews KD, Moore SA, Bellini J, Rutkowski A, North KN. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24:289-311.
8. Boyer F, Drame M, Morrone I, Novella JL. Factors relating to carer burden for families of persons with muscular dystrophy. *J. Rehabil. Med.* 2006;38:309-15.
9. Brockington M, Blake DJ, Brown SC, Muntoni F. The gene for a novel glycosyltransferase is mutated in congenital muscular dystrophy MDC1C and limb girdle muscular dystrophy 2I. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12:233-4.
10. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, Ponting CP, Estournet B, Romero NB, Mercuri E, Voit T, Sewry CA, Guicheney P, Muntoni F. Brockington M, Blake DJ, Prandini P. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha-2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69:1198-1209.

11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9:77-93.
12. Caballero-Estévez N, Domínguez-Rodríguez A, Dorta-Jiménez CA, Marí-López B, Abreu-González P, Avanzas P. Role of nursing in the cardiac intensive care unit for predicting mean hospital stay based on the Barthel Index in patients with acute coronary syndrome. *Med Intensiva.* 2013; 37:620-1.
13. Camacho Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, Giusti B, Chu ML, Pepe G. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen type VI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98:7516-21.
14. Ciconelli MBF, Santos W, Meinão I. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev. Bras Reumatol.* 1999; 39.
15. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, Ferreiro A, Moghadaszadeh B, Makrelouf M, Topaloglu H, Echenne B, Merlini L, Guicheney P. Mutations in COL6A3 cause severe and mild phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70:1446-58.
16. De Wit L, Putman K, Devos H, Brinkmann N, Dejaeger E, De Weerd W, Jenni W, Lincoln N, Schuback B, Schupp W. Long-term prediction of functional outcome after stroke using single items of the Barthel Index at discharge from rehabilitation centre. *Disabil Rehabil.* 2014;36:353-8.
17. Diniz GPC. Avaliação Motora de pacientes com doenças neuromusculares: estudo longitudinal. Dissertação mestrado, UFMG, 2010; 34-36.
18. Diniz GPC, Lasmar LMLBF, Giannetti JG. Motor assessment in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:416-421.
19. Dobyns WB, Pagon R.A, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, Holmes LB, Laxova R, Michels VV, Robinow M. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1989;32:195-210.
20. Ferreira LG, Marie S.K, Liu EC, Resende MB, Carvalho MS, Scaff M, Reed UC. Dystrophin-glycoproteins associated in congenital muscular dystrophy: immunohistochemical analysis of 59 Brazilian cases. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005; 63:791-800.
21. Filiatrault J, Arsenault AB, Dutil E, Bourbonnais D. Motor function and activities of daily living assessments: a study of three tests for persons with hemiplegia. *Am J Occup Ther.* 1991;45:806-10.
22. Fujii Y, Sugiura C, Fukuda C, Maegaki Y, Ohno K. Sequential neuroradiological and neurophysiological studies in a Japanese girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2011;33:140-4.
23. Fukuyama Y. Congenital muscular dystrophies: an update. *J. Child Neurol.* 1999; 14:28-30.

24. Graciani Z, Santos S, Macedo-Souza Li, Monteiro CB. Motor and functional evaluation of patients with spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy (SPOAN). *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68: 3-6.
25. Godfrey C, Clement E, Mein R, Brockington M, Smith J, Talim B, Straub V, Robb S, Quinlivan R, Feng L, Jimenez-Mallebrera C, Mercuri E, Manzur AY, Kinali M, Torelli S, Brown SC, Sewry CA, Bushby K, Topaloglu H, North K, Abbs S, Muntoni F. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007; 130:2725-35.
26. Hicks D, Lampe A.K, Barresi R. Redefined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology* 2008; 70:1192-99.
27. Im SH, Lee SC, Moon JH, Park ES, Park YG. Quality of life for primary caregivers of muscular dystrophy patients in South Korea. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123:452-7.
28. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. Motor function measure scale: portuguese version and reliability analysis. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 417-24.
29. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier RA, Wilkinson I, North KN. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001; 38:649–657.
30. Kang PB, Feener CA, Estrella E, Thorne M, White AJ, Darras BT, Amato AA, Kunkel LM. LGMD2I in a North American population. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2007;24:115.
31. Kaplan JC. The 2012 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders.* 2011;833–861.
32. Kobayashi O, Hayashi Y, Arahata K, Ozawa E, Nonaka I. Congenital muscular dystrophy: Clinical and pathologic study of 50 patients with the classical (Occidental) merosin-positive form. *Neurology.* 1996;46:815-8.
33. Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M, Sasaki J, Kumagai T, Koide H, Saito K, Osawa M, Nakamura Y, Toda T. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum. Molec. Genet.* 1999;8:2303-09.
34. Kwon S, Hartzema AG, Duncan PW, Min-Lai S. Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke,* 2004; 35: 918 – 23
35. Leite CC, Lucato LT, Martin M.G, Ferreira LG, Resende MB, Carvalho MS, Marie SK, Jinkins JR, Reed UC. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr. Radiol.* 2005a;35:572-79.
36. Leite CC, Reed UC, Otaduy MC, Lacerda MT, Costa MO, Ferreira LG, Carvalho MS, Resende MB, Marie SK, Cerri GG. Congenital muscular

- dystrophy with merosin deficiency: H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005b; 235:190-96.
37. Lin F; Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and Lamin C. *J Biol Chem* 1993, 268:16321-6.
 38. Longman C, Brockington M, Torelli S, Jimenez-Mallebrera C, Kennedy C, Khalil N, Feng L, Saran RK, Voit T, Merlini L, Sewry CA, Brown SC, Muntoni F. Mutations in the human Large gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum. Molec. Genet.* 2003;12:2853-61.
 39. Lue YJ, Lin RF, Chen SS, Lu YM. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsjung. J Med Sci.* 2009; 25: 325-33.
 40. Mahoney FI; Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal.* 1965;14:61-65.
 41. Marques AP. Manual de Goniometria. Ed Manole, São Paulo, 1ª ed.1997.
 42. Martinello F, Angelini C, Trevisan CP. Congenital muscular dystrophy with partial merosin deficiency and late onset epilepsy. *Eur Neurol.* 1998;40:37-45.
 43. McKeon FD, Kirschner MW, Caput D. Homologies in both primary and secondary structure between nuclear envelope and intermediate filament proteins. *Nature* 1986; 319:463-68.
 44. Mercuri E, Yuva Y, Brown SC, Brockington M, Kinali M, Jungbluth H, Feng L, Sewry CA, Muntoni F. Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: a clinical, genetic, and immunohistochemical study. *Neurology.* 2002;58:1354-49.
 45. Mercuri E, Topaloglu H, Brockington M, Berardinelli A, Pichiecchio A, Santorelli F, Rutherford M, Talim B, Ricci E, Voit T, Muntoni F. Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and FKRP gene mutations. *Arch. Neurol.* 2006; 63:251-57.
 46. Miller AS, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic. Acids Res.* 1988;16:1215.
 47. Minosso JSM, Amendola F, Alvarenga MRM, Oliveira MAC. Validação, no Brasil, do índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. *Acta pauli. Enferm.* 2010;23.
 48. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Quijano Roy S, Merlini L, Romero N, Estournet B, Desguerre I, Chaigne D, Muntoni F, Topaloglu H, Guicheney P. Mutations in SEPNI1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29:17-18.
 49. Nguyen TPL, Briancon S, Empereur F, Guillemin F. Factors determining inpatient satisfaction with care. *Soc Sci Med.* 2002;54: 493-504.
 50. O'Brien M. Medical Research Council: Aids to investigation of Peripheral Nerves Injuries. *Brain* 2010: 133: 2838-44.

51. Orita M, Ikahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Seriya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86:2766-70.
52. Pan TC, Zhang RZ, Sudano DG, Marie SK, Bönnemann CG, Chu ML. New molecular mechanism for Ullrich congenital muscular dystrophy: a heterozygous in-frame deletion in the COL6A1 gene causes a severe phenotype. *Am J Hum Genet.* 2003;73:355-69.
53. Pasqualin LM, Reed UC, Costa TV, Quedas E, Albuquerque MA, Resende MB, Rutkowski A, Chadi G, Zanoteli E. Congenital Muscular Dystrophy With Dropped Head Linked to the LMNA Gene in a Brazilian Cohort. *Pediatr Neurol.* 2014;50:400-6.
54. Parreira SLS, Dutra MBR, Peduto MDC, Marie SKN, Carvalho MS, Reed UC. Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 1-9.
55. Petit N, Lescure A, Rederstorff M, Krol A, Moghadaszadeh B, Wewer UM, Guicheney P. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12:1045-53.
56. Pini A, Merlini L, Tomé FM, Chevally M, Gobbi G. Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain Dev.* 1996;18:316-22.
57. Quijano-Roy S, Renault F, Romero N, Guicheney P, Fardeau M, Estournet B. EMG and nerve conduction studies in children with congenital muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2004; 29: 292-9.
58. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, Jeannot PY, Colomer J, Clarke NF, Cuisset JM, Roper H, De Meirleir L, D'Amico A, Ben Yaou R, Nascimento A, Barois A, Demay L, Bertini E, Ferreira A, Sewry CA, Romero NB, Ryan M, Muntoni F, Guicheney P, Richard P, Bonne G, Estournet B. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2008; 64:177-86.
59. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part I: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2009a; 67:144-68.
60. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part II: a review of pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009b; 67:343-62.
61. Reed UC, Ferreira LG, Liu EC, Resende MB, Carvalho MS, Marie SK, Scaff M. Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy: clinical and genetic heterogeneity. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005, 63:785-90.
62. Reed UC, Marie SK, Vainzof M, Salum PB, Levy JA, Zatz M, Diamant A. Congenital Muscular Dystrophy with cerebral white matter hypodensity. Correlation of clinical features and merosin deficiency. *Brain Dev.* 1996;18:53-58.

63. Reed UC, Marie SK, Vainzof M, Gobbo LF, Gurgel JE, Carvalho MS, Resende MB, Espíndola AA, Zatz M, Diamant A. Heterogeneity of classic congenital muscular dystrophy with involvement of the central nervous system: report of five atypical cases. *J Child Neurol.* 2000;15:172-8.
64. Rocco FM, Luz FHG, Rossato AJ, Fernandes AC, Oliveira ASB, Beteta JT, Zanoteli E. Avaliação da função motora em crianças com distrofia muscular congênita com deficiência de merosina. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:298-306.
65. Sacco I, Alibert S, Queiroz B, Pripas D, Kieling I, Kimura A, Sellmer AE, Malvestio AE e Sera MT. Confiabilidade da fotogrametria em relação à goniometria para avaliação postural de membros inferiores. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2007;11:411-417.
66. Sangha H, Lipson D, Foley N, Salter K, Bhogal S, Pohani G, Teasell RW.. A Comparison of the Barthel Index and the Functional Independence Measure as outcome measures in stroke rehabilitation: patterns of disability scale usage in clinical trials. *Inter Journ Rehabil Research,* 2005;28:135-139.
67. Santavuori P, Sommer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, Ketonen L, Leisti J. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev.* 1989; 11:147-53.
68. Schara U, Kress W, Bönnemann C.G , Breitbach-Faller N, Korenke CG, Schreiber G, Stoetter M, Ferreira A, von der Hagen M. Phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12: 224-30.
69. Scott OM, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982;5:291-301.
70. Silva E. Análise da função motora de pacientes com distrofia muscular de Duchenne em corticoterapia através da escala MFM.[dissertação] São Paulo: 2010.
71. Silva MB, Asa SKP, Maria NNS, Zanella EM, Fávero FM, Fukujima MM, Fontes SV, Oliveira ASB. Clinical assessments analysis of myopathy. *Rev Neurocienc* 2006;14: 29-43.
72. Teber S, Sezer T, Kafali M, Manzini MC, Konuk Yüksel B, Tekin M, Fitöz S, Walsh CA, Deda G. Severe muscle-eye-brain disease is associated with a homozygous mutation in the POMGnT1 gene. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008;12:133-36.
73. Tezak Z, Prandini P, Boscaro M, Marin A, Devaney J, Marino M, Fanin M, Trevisan CP, Park J, Tyson W, Finkel R, Garcia C, Angelini C, Hoffman EP, Pegoraro E. Clinical and molecular study in congenital muscular dystrophy with partial laminin alpha 2 (LAMA2) deficiency. *Hum Mutat.* 2003;21:103-11.
74. Toda T. Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Masuda K, Ishihara T, Sakai M, Tomita I, Origuchi Y, Suzuki M. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nature Genet.* 1993; 5:283-6.

75. van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, Beltran-Valero de Bernabé D, Sabatelli P, Merlini L, Boon M, Scheffer H, Brockington M, Muntoni F, Huynen MA, Verrips A, Walsh CA, Barth PG, Brunner HG, van Bokhoven H. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J. Med. Genet.* 2005; 42:907-12.
76. van Reeuwijk J, Maugeenre S, van den Elzen C, Verrips A, Bertini E, Muntoni F, Merlini L, Scheffer H, Brunner HG, Guicheney P, van Bokhoven H. The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation. *Hum. Mutat.* 2006; 27:453–59.
77. Venturini C, Ituassú NT, Teixeira L.M. Confiabilidade intra e interexaminadores de dois métodos de medida de amplitude ativa de dorsiflexão de tornozelos em indivíduos saudáveis. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2006;10.
78. Voit T, Parano E, Straub V, Schröder JM, Schaper J, Pavone P, Falsaperla R, Pavone L, Herrmann R. Congenital muscular dystrophy with adducted thumbs, ptosis, external ophthalmoplegia, mental retardation and cerebellar hypoplasia: a novel form of CMD. *Neuromuscul Disord.* 2002;12: 623-30.
79. Voit T, Tomé FM. The congenital muscular dystrophies. Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology - basic and clinical.* Edition 3. New York: McGraw-Hill-Medical Publishing Division, 2004:1203–38.
80. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Iwaz J, De Lattre C, Bérard C. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2009;52:60-67.
81. Werneck LC, Scola RH, Iwamoto FM. Congenital muscular dystrophy and merosin deficiency. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997; 55:780-7.
82. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): I Conceptual framework and item. *Med Care.* 1992; 30: 473-83.

