

**DARLENE LESSA MACHADO**

**Avaliação da evolução respiratória em pacientes com  
Distrofia Muscular de Duchenne submetidos à  
corticoterapia**

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

**Programa de: Neurologia**

**Orientadora: Dra. Umbertina Conti Reed**

**São Paulo  
2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Darlene Lessa

Avaliação da evolução respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne submetidos à corticoterapia / Darlene Lessa Machado. -- São Paulo, 2010.

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

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Descritores: 1.Distrofia muscular de Duchenne 2.Corticosteróides  
3.Capacidade vital forçada 4.Testes de função

USP/FM/DBD-350/10

*Aos pacientes e seus familiares que gentilmente participaram deste trabalho, sempre com muita esperança e perseverança de um futuro melhor.*

## **Agradecimentos**

*À Profa. Dra. Umbertina Conti Reed pela oportunidade, confiança e orientação acadêmica.*

*À Dra. Maria Bernadete Dutra Resente pelo estímulo e paciência na transmissão de seu conhecimento e experiência.*

*Ao Prof. Dr. Celso Ricardo Fernando de Carvalho, pelos ensinamentos científicos e apoio técnico que tornou este trabalho possível.*

*À fisioterapeuta Elaine Cristina da Silva pelo constante incentivo, amizade e cumplicidade pessoal e profissional.*

*Às fisioterapeutas Marília Della Corte Peduto, Samara Lamounier Santana Parreira, Illora Aswinkumar Dabar, pela amizade, companheirismo e troca de conhecimentos.*

*Aos meus pais Laercio Lessa Machado e Dalva de Lima Lessa Machado pelo amor e dedicação integral em todas as fases de minha vida.*

*Ao Dr. Edmar Zanoteli pelo auxílio e profissionalismo em sua contribuição nesta dissertação.*

*Aos funcionários da secretaria e do ambulatório do Departamento de Neurologia e Divisão de Clínica Neurológica do HC – FMUSP pela contribuição profissional prestada.*



### **Lista de Abreviaturas**

DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DMP	Distrofia Muscular Progressiva
DMB	Distrofia Muscular de Becker
CPK	Creatina Fosfoquinase
VEF1	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
CVF	Capacidade Vital Forçada
CV	Capacidade Vital
VR	Volume Residual
VNI	Ventilação Não Invasiva
PEmáx	Pressão Expiratória máxima
PImáx	Pressão Inspiratória máxima
L	Litros
cmH2O	Centímetros de água
RPG	Reeducação Postural Global
DP	Desvio Padrão
CRF	Capacidade Residual Funcional
CPT	Capacidade Pulmonar Total

### Lista de Gráficos e Quadros

Gráfico 1: Média da CVF em valores absolutos (litros) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)	33
Gráfico 2: Média da CVF em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)	34
Gráfico 3: Média do VEF1 em valores absolutos (litros) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)	34
Gráfico 4: Média do VEF1 em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)	35
Gráfico 5: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) na amostra total (N=39, oito a 17 anos); $p=0,007$	40
Gráfico 6: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao tempo de corticoterapia: até 35 meses (N: 15), $p=0,004$ ; mais de 35 meses (N: 24), $p=0,225$	41
Gráfico 7: Comparação da média da CVF em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 16), $p=0,001$ e cadeirante (N: 23), $p=0,578$	42
Gráfico 8: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 16), $p=0,001$ e cadeirante (N: 23), $p=0,284$	43
Gráfico 9: Comparação da média da CVF em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 13), $p=0,005$ e cadeirante (N: 18), $p=0,554$	44
Gráfico 10: Comparação da CVF em valores absolutos (litros) considerando a avaliação inicial, entre nove e 12 meses (momento intermediário) e entre 21 e 24 meses (avaliação final) em relação à idade cronológica (N: 21)	46
Gráfico 11: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N: 21)	47



Gráfico 12: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N:21)	48
Gráfico 13: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N:21)	49
Gráfico 14: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)	50
Gráfico 15: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica (N: 21)	52
Gráfico 16: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N:21)	53
Gráfico 17: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	54
Gráfico 18: CVF em valores relativos (%), considerando a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	55
Gráfico 19: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)	57
Gráfico 20: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica (N: 21)	58
Gráfico 21: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N: 21)	59
Gráfico 22: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	60
Gráfico 23: VEF1 em valores absolutos (litros), considerando a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	61

Gráfico 24: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)	62
Gráfico 25: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica	64
Gráfico 26: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início da corticoterapia (N: 21)	65
Gráfico 27: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	66
Gráfico 28: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)	67
Gráfico 29: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)	68
Gráfico 30: Média da PImáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) na avaliação I (inicial) por faixa etária	70
Gráfico 31: Média da PImáx em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) por faixa etária	71
Gráfico 32: Média da PEmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) na avaliação I (inicial) por faixa etária	71
Gráfico 33: Média da PEmáx em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) por faixa etária	72
Gráfico 34: Comparação entre a média da PImáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação à idade cronológica. Até 11 anos (N: 24), p=0,012; após 11 anos (N: 30), p=0,399	74
Gráfico 35: Comparação da média da PEmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses). Amostra total (sete a 18 anos), N: 55; p= 0,016	75

Gráfico 36: Comparação entre a média da PEmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O), da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação ao tempo de corticoterapia. Até 35 meses (N: 21), $p=0,505$ ; mais de 35 meses (N: 33), $p=0,005$	76
Gráfico 37: Comparação entre a média da PEmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Até sete anos (N: 22), $p=0,002$ ; após sete anos (N: 32), $p=0,530$	77
Gráfico 38: Comparação entre a média da Plmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O), na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses). Amostra total (oito a 18 anos de idade), N: 24; $p=0,022$	79
Gráfico 39: Comparação entre a média da Plmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O), na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Até sete anos (N: 12), $p<0,001$ ; após sete anos (N: 12), $p=0,828$	80
Gráfico 40: Comparação entre a média da Plmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Menor que 10 anos (N: 17), $p<0,001$ ; após 10 anos (N: 7), $p=0,187$	81
Gráfico 41: Comparação entre a média da Plmáx em valores absolutos (cmH <sub>2</sub> O) da avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação ao quadro motor. Deambulador (N: 12), $p<0,001$ ; cadeirante (N: 12), $p=0,659$	82
Quadro 1: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses)	83
Quadro 2: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses)	84
Quadro 3: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses)	85
Quadro 4: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses)	86
Quadro 5: Resultados da média da Plmáx e PEmáx na comparação entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses)	87
Quadro 6: Resultados da média da Plmáx e PEmáx na comparação entre a avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses)	88

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Caracterização da amostra das avaliações I (inicial) a V (21 a 24 meses) quanto ao quadro motor, idade de início e tempo de uso da corticoterapia	32
Tabela 2: Tipos de fisioterapia empregados na avaliação I (N: 86)	37
Tabela 3: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao tempo de corticoterapia	40
Tabela 4: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao quadro motor	41
Tabela 5: Comparação do VEF1 (em litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao quadro motor	42
Tabela 6: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor	44
Tabela 7: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica	45
Tabela 8: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início da corticoterapia	46
Tabela 9: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia	47
Tabela 10: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia	49
Tabela 11: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor	50

Tabela 12: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica 51

Tabela 13: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia 53

Tabela 14: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia 54

Tabela 15: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia 55

Tabela 16: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor 56

Tabela 17: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica 58

Tabela 18: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia 59

Tabela 19: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia 60

Tabela 20: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia 61

Tabela 21: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor 62

Tabela 22: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica 63

Tabela 23: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia 64

Tabela 24: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia 65

Tabela 25: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia 66

Tabela 26: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor 67

Tabela 27: Comparação da PImáx (cmH<sub>2</sub>O) entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação à idade cronológica 73

Tabela 28: Comparação entre a PEmáx (cmH<sub>2</sub>O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação ao tempo de corticoterapia 76

Tabela 29: Comparação entre a PEmáx (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação à idade de início da corticoterapia 77

Tabela 30: Comparação entre a PImáx (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação à idade de início da corticoterapia 80

Tabela 31: Comparação entre a PImáx (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação à idade de início da corticoterapia 81

Tabela 32: Comparação entre a PImáx (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação ao quadro motor 82



MACHADO DL. *Avaliação da evolução respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne submetidos à corticoterapia* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Além do comprometimento motor, os pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne cursam com queda da função respiratória que está associada à fraqueza muscular. O objetivo do estudo foi avaliar a evolução da função pulmonar e a força dos músculos respiratórios em diferentes estágios da doença, comparando-os com o tempo e idade de início da corticoterapia e com o quadro motor. A função pulmonar e as pressões respiratórias de 87 pacientes com idade entre sete e 23 anos foram avaliadas durante dois anos, totalizando cinco visitas para função pulmonar e três para as pressões respiratórias. Além disto, parte da amostra (n: 21) completou três avaliações de função pulmonar com aproximadamente um ano de intervalo. Para a comparação, considerou-se: idade cronológica; idade de início e tempo de duração da corticoterapia, e se o paciente deambulava ou não. Na avaliação transversal, observou-se que em valores absolutos a CVF, o VEF1 e a PImáx, mantiveram-se até a faixa etária de 13 a 14 anos e a PEmáx até nove a 10 anos; em valores relativos (aos valores de pacientes saudáveis) notou-se queda constante da função pulmonar e das pressões respiratórias. No acompanhamento longitudinal, a função pulmonar e a força muscular respiratória mostraram aumento em valores absolutos, principalmente nos pacientes deambuladores, sendo este aumento influenciado pelo crescimento; em valores relativos houve manutenção pelo período de dois anos. Em conclusão, durante o tempo de estudo, a corticoterapia pode ter contribuído para o retardo da progressão da doença, através da intervenção na musculatura respiratória da mesma forma que atua na musculatura proximal dos membros. O tempo e a idade de início do medicamento não mostraram relação clara com a manutenção da função respiratória, porém o início da corticoterapia abaixo de sete anos de idade parece ser mais efetivo para a preservação da força dos músculos respiratórios e da função pulmonar.

Descritores: Distrofia Muscular de Duchenne; corticosteróides; capacidade vital forçada; testes de função respiratória.





MACHADO DL. *Evaluation of respiratory evolution in patients with Duchenne Muscular Dystrophy in corticosteroids therapy* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Besides motor impairment, patients with DMD show loss of respiratory function which one is associated to muscle weakness. The aim of the study was to evaluate the pulmonary function evolution and the respiratory muscle strength in different stages and then to compare them to duration and initial age of corticosteroids treatment age as well as the function motor. The pulmonary function and the maximal respiratory pressure of the 87 patients aged 7-23 years were evaluated over the course of two years. The patients' pulmonary function was assessed over five visits and their maximum respiratory pressure was assessed during three visits. Moreover, the sample (n = 21) completed three assessments of lung function with approximately one year apart. For comparison, we considered: chronological age, age of onset and duration of corticosteroid therapy, and if patient were ambulant or not. In the transversal evaluation we noticed that CVF, VEF1 and PImax in absolute values showed no changes until age of 13-14 years and no changes for the PEmax until age of 9-10 years. In predicted for their actual height values we noticed a constant decline for loss of pulmonary function and maximal respiratory pressure. In the longitudinal follow, the pulmonary function and the respiratory muscle strength raised in absolute values, mainly in ambulatory patients due to the growth. In relative values the pulmonary function and maximal respiratory pressure showed stability for 2 years. In conclusion, during the study, corticosteroid treatment may have contributed to the delay of disease progression, through intervention in the respiratory muscles in the same way that acts in the proximal muscles of limbs. Both time and the initial age of corticosteroids treatment didn't show relationship with respiratory function. But the beginning of corticosteroids below seven years old seems to be more effective for preserving respiratory muscle strength and pulmonary function.

Descriptors: Duchenne Muscular Dystrophy; corticosteroids; vital forced capacity; respiratory function tests.

## **1 Introdução**

## 1. Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), de herança ligada ao sexo, alta prevalência (3: 100.000) e rápida evolução, caracteriza-se pela diminuição progressiva da força muscular e da função motora e incide em 3: 1000 meninos nascidos vivos (Reed, 2005; Ratcliffe, 2002; Shepherd, 1996).

A doença é causada pela mutação do gene da distrofina, em Xp21, cujo produto gênico, a proteína distrofina localiza-se no sarcolema da fibra muscular (Ratcliffe, 2002). A distrofina, através da sua ligação com outras proteínas da fibra muscular, é responsável pela estabilização do sarcolema; contudo, seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. A sua diminuição ou ausência leva a alterações das propriedades mecânicas da superfície celular e dos canais iônicos, assim comprometendo a permeabilidade da célula muscular e levando a acúmulo de cálcio no seu interior o que desencadeia a morte celular. Na DMD a distrofina encontra-se ausente o que explica a gravidade da doença (Reed, 2005; Mukherjee e Mittal, 2004). No processo de lesão muscular há substituição de tecido muscular por tecido conjuntivo e adiposo, ocorrendo também aspectos de regeneração (Shepherd, 1996).

O diagnóstico da DMD é baseado nos antecedentes familiares, no quadro clínico, nos níveis séricos elevados de creatina fosfoquinase (CPK), geralmente acima de 10.000 UI/L, e na análise molecular que detecta a mutação em 70% dos casos (Shepherd, 1996; Patten, 2000; Reed, 2005). A biópsia muscular com análise imunohistoquímica e *Western blot* da distrofina está indicada nos casos nos quais não se dispõe de análise molecular ou esta mostra resultado negativo.

As manifestações clínicas apresentadas pela criança com DMD são percebidas por volta três a quatro anos de idade: dificuldade para levantar-se, subir escadas, correr, quedas freqüentes e queixa de fadiga. Ao atingir cinco anos de idade, a criança torna-se incapaz de saltar e/ou correr (Stokes, 2000; Ratliffe, 2002; Shepherd, 1996).

O comprometimento muscular é simétrico com déficit motor inicialmente da cintura pélvica e, depois de dois a três anos de evolução, também da cintura escapular (Reed, 2005; Shepherd, 1996). A diminuição da força muscular progride lentamente sendo que no curso inicial da doença, devido a desequilíbrios e adaptações biomecânicas causadas pela fraqueza muscular e pela lordose lombar, a criança assume postura em equinovaro dos pés. Como resultado desta compensação, ao exame físico observa-se hipertrofia da musculatura sural que, posteriormente, é substituída por pseudo-hipertrofia. A dificuldade para levantar-se do chão ocorre devido à atrofia dos músculos extensores do quadril e joelho. Para levantar-se, a criança realiza apoio em região proximal dos membros inferiores, com as mãos e/ou antebraços, para compensar a fraqueza da pelve e do tronco; esta manobra é denominada “Sinal de Gowers” (Stokes, 2000). Devido à atrofia precoce dos músculos extensores do quadril e da coluna, altera-se o alinhamento corporal, ocorrendo lordose lombar, agravada pela inclinação dos ombros e metade superior do tronco para trás como um mecanismo compensatório para evitar colapso em flexão (Shepherd, 1996).

Por volta de sete a onze anos de idade, a criança passa a apresentar contraturas musculares e retrações fibrotendíneas em flexores do quadril, feixe iliotibial e musculatura sural (Reed, 2005; Shepherd, 1996); a marcha se torna nitidamente anserina e digitígrada. Aos doze anos de idade a maioria dos pacientes passa a necessitar de cadeira de rodas. Nesta fase são observadas maiores deformidades,

causadas pela fraqueza muscular, posturas viciosas e desuso, agravando-se as contraturas articulares e a atrofia muscular, além de aumentar o risco de obesidade, escoliose e osteoporose (Shepherd, 1996; Stokes, 2000; Patten, 2000).

Além da limitação motora, um dos principais problemas é a incapacidade progressiva dos músculos respiratórios que leva a alterações secundárias como microatelectasias, redução da complacência pulmonar, tosse ineficaz que impede a eliminação de secreções e precipita infecções repetidas, bem como desequilíbrio na ventilação-perfusão e hipoxemia durante o sono (Bushby et al, 2010; Smith et al, 1987). Na maioria das vezes, os primeiros sinais de insuficiência respiratória são detectados durante o sono, o que torna importante a investigação através da polissonografia. A hipoventilação durante o sono geralmente torna-se evidente quando a Capacidade Vital Forçada (CVF) cai abaixo de 65% do valor predito (Alves et al, 2009).

Nos pacientes com DMD observa-se um padrão respiratório restritivo com redução das pressões respiratórias máximas e da CVF (Stokes, 2000). As pressões inspiratórias e expiratórias também são métodos importantes para avaliar a força dos músculos respiratórios e começam a declinar antes da CVF, pois esta não costuma demonstrar queda aparente até os 10 anos de idade (Stokes, 2000; Kang et al, 2006).

O óbito pode ocorrer por infecção respiratória, inanição ou colapso cardíaco durante a segunda ou terceira década de vida (Bach, 2004; Reed, 2005). Os problemas respiratórios são a causa mais comum de mortalidade devido à insuficiência respiratória, levando ao óbito 50-55% dos pacientes entre 16 e 19 anos de idade (Brooke et al, 1989) ou até 90% em casuísticas mais antigas (Inkley et al, 1974); porém, mais recentemente, a sobrevida vem aumentando através do uso da ventilação de suporte (Eagle et al, 2002).

Ainda não há tratamento curativo para os pacientes com DMD. Como tratamento paliativo, a corticoterapia é realizada em conjunto com a fisioterapia e as cirurgias ortopédicas para correção das retrações fibrotendíneas e estabilização da coluna vertebral (Reed, 2005).

A corticoterapia vem demonstrando resultados benéficos no prolongamento da marcha (até por volta de 13 anos de idade, em média), na preservação da força dos membros superiores, assim como na manutenção da função pulmonar após os 10 anos de idade (Alman et al, 2004; Balaban et al, 2005; Reed, 2005).

O mecanismo exato de ação da corticoterapia na DMD não é bem conhecido. O paciente precisa ser monitorado devido aos efeitos colaterais do medicamento, que são menos evidentes com a escolha do deflazacort ou da prednisolona em vez da prednisona (Reed, 2005).

Alguns estudos foram realizados para avaliar o efeito da corticoterapia na função pulmonar, verificando-se bons resultados nos pacientes submetidos ao tratamento (Fenichel et al, 1991; Griggs et al, 1993; Biggar et al, 2001; Alman et al, 2004; Balaban et al, 2005; Biggar et al, 2006).

A fraqueza dos músculos respiratórios contribui para maior morbidade e mortalidade na DMD, porém o uso da corticoterapia tem causado impacto significativo na diminuição de internações hospitalares por infecções respiratórias e, conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida, assim modificando a história natural da doença (Brooke et al, 1989; Biggar et al, 2006).

A avaliação da CVF é considerada um método simples e seguro para acompanhar a progressão do envolvimento do sistema respiratório, pois avalia não somente a capacidade dos músculos respiratórios, como também a caixa torácica e a

complacência pulmonar (Phillips et al, 2001; Koessler et al, 2006). Da mesma forma, os valores das pressões inspiratórias e expiratórias têm grande importância por avaliar especificamente a força dos músculos respiratórios e por detectar o início do declínio antes mesmo da CVF (Stokes, 2000; Kang et al, 2006).

Na literatura nacional não há estudos abordando a efetividade da corticoterapia na função respiratória. Considerando que a corticoterapia pode prolongar a função adequada do sistema respiratório e a expectativa de vida, métodos de avaliação e quantificação da função respiratória são importantes para determinar a eficácia deste tratamento e de outros, inclusive não paliativos, que venham a surgir.



## **2 Principais registros da literatura**

## **2. Principais registros da literatura**

### **2.1. Caracterização dos parâmetros da função respiratória em pacientes com DMD**

Paralelo à disfunção motora, o comprometimento respiratório vem sendo estudado por diversos pesquisadores com o objetivo de caracterizar a disfunção dos volumes pulmonares e da força dos músculos respiratórios em pacientes com Distrofia Muscular Progressiva (DMP), em especial DMD.

Em 1972, Hapke et al avaliaram as mudanças na função pulmonar em 23 crianças com DMP, dentre elas DMD, idade entre sete e 17 anos, ao longo de quatro anos. Foi observado comprometimento restritivo progressivo, com redução dos volumes pulmonares, especialmente da Capacidade Vital (CV), e preservação do Volume Residual (VR). Os autores concluíram que o fator chave para as anormalidades da função pulmonar foi a restrição do tórax com a redução da CV. Uma variedade de possíveis causas pode estar associada à restrição dos volumes pulmonares, tais como: escoliose; limitação do movimento diafragmático e intercostal; atelectasias do tecido pulmonar; fibroses pulmonares localizadas, resultantes de pneumonias recorrentes, e, por último, mas não menos importante a fraqueza muscular. Os autores chegaram à conclusão que cada criança teve a sua própria combinação de fatores contribuintes com influência imprevisível na função pulmonar.

Inkley et al (1974) relacionaram as mudanças na função pulmonar com as modificações na função motora de 38 pacientes com DMD de idade entre sete e 21 anos. Os autores notaram aumento do VR e quedas da CV, da Capacidade Pulmonar

Total (CPT) e das pressões respiratórias máximas. Estes resultados foram consistentes com a queda da força muscular para expandir e comprimir o pulmão maximamente. A perda de força muscular foi paralela às mudanças nos volumes pulmonares e associada com o declínio dos valores para pressão inspiratória e expiratória máxima (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>) nos pacientes com maior comprometimento motor. A função diafragmática permaneceu bem preservada até mesmo nos casos onde houve grave disfunção muscular.

Com o intuito de caracterizar a função respiratória de pacientes com DMD, Rideau et al (1981) avaliaram 90 meninos com diagnóstico de DMD e média de idade de 14,5 anos. O comprometimento destes pacientes foi classificado como uma síndrome restritiva com importantes modificações nos valores absolutos e relativos da função pulmonar. A CV e o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) apresentaram-se abaixo dos valores normais, a CPT caiu moderadamente, enquanto que a Capacidade Residual Funcional (CRF) e o VR elevaram-se. A CV em seus valores absolutos demonstrou um padrão característico de ascensão, seguido de um platô e queda sucessiva. Durante a fase de ascensão, a CV aumentou normalmente e foi semelhante ao valor relativo. Entre 10 e 12 anos de idade, ocorreu uma fase de platô, com estabilização da função pulmonar e declínio sucessivo resultante das complicações decorrentes do curso da doença. Segundo os autores, o platô da CV poderia refletir a parada do desenvolvimento fisiológico da caixa torácica e sua extensão foi correlacionada com a expectativa de vida. Os pacientes com DMD foram classificados em três grupos distintos de acordo com a sua evolução clínica: *tipo 1*, gravemente afetados, com platô de CV menor que 1,200 ml, perda da marcha antes dos 10 anos de idade e expectativa de vida de 17 anos; *tipo 2*, seriamente afetados,

com platô da CV entre 1,200 ml e 1,700 ml, perda da marcha aos 10 anos de idade e aumento do risco de mortalidade devido à aceleração das deformidades torácicas na fase de decréscimo da CV, e *tipo 3*, moderadamente afetados, com platô da CV maior que 1,700ml, perda da marcha após 10 anos e expectativa de vida maior que 30 anos de idade. Segundo Rideau et al, este último grupo pode ser representativo de uma manifestação precoce de Distrofia Muscular de Becker (DMB) ou de uma evolução mais protraída de DMD. O relacionamento entre função respiratória e habilidade motora não foi concreto devido à extrema variabilidade no comprometimento motor.

Griggs et al, (1981) realizaram teste de função pulmonar e das pressões respiratórias máximas em 40 pacientes com doença neuromuscular, dos quais 10 com diagnóstico de DMD. Os autores verificaram que a PEmáx foi mais sensível para indicar a fraqueza muscular do que Plmáx e teste de função pulmonar.

Segundo Smith et al (1987), as mudanças na Plmáx e na PEmáx ocorrem cedo e podem anteceder as mudanças na CV. A Plmáx declina gradualmente com aumento da idade, apesar do crescimento corporal, enquanto a CV aumenta um pouco até o início da adolescência. A PEmáx é proporcionalmente menor em pacientes com DMD do que a Plmáx e isto tem implicação para a preservação da habilidade de tosse. Conforme os autores, a provável explicação é que os músculos inspiratórios são solicitados a cada respiração, enquanto cada expiração é passiva; os músculos expiratórios são utilizados apenas para algumas atividades como tosse, espirro e defecação. A PEmáx é gerada após um alto volume pulmonar; desta forma, a restrição da capacidade inspiratória pode levar a uma subestimação da força muscular expiratória. Eles também afirmaram que apesar da boa sensibilidade para detectar precocemente a fraqueza muscular respiratória, as pressões respiratórias máximas dão pouca informação sobre a redução

da complacência pulmonar e da caixa torácica, que pode acompanhar a hipoventilação crônica. A complacência torácica é reduzida nas doenças neuromusculares até mesmo na ausência de escoliose, provavelmente pelo encurtamento dos tecidos não alongáveis e da fibrose dos músculos distróficos. As microatelectasias também podem contribuir para esta redução. Os autores concluíram que a incapacidade respiratória em pacientes com DMP é um produto da força muscular reduzida e da diminuição da complacência pulmonar e torácica.

Em 1995, McDonald et al traçaram um perfil da função pulmonar de 80 sujeitos com DMD e observaram que a CVF em valores absolutos cresceu dos cinco aos 10 anos, e em valores relativos apresentou um declínio linear dos 10 aos 20 anos de idade. O percentual médio de declínio da CVF foi de 8,5% ao ano. Em parte da casuística, dos sete aos 10 anos de idade, a média da frequência de declínio foi de 0,3% ao ano; entre 19 e 21 anos, 7,5% e após 20 anos de idade 6,2% ao ano. Os autores encontraram relação entre a frequência de declínio da CVF e o seu pico em valores absolutos. Entre 10 e 20 anos de idade, aqueles com o pico da CVF maior que 2,5 l tiveram uma média de declínio de 4,1% ao ano, enquanto que aqueles com o pico menor que 1,7 l tiveram uma média de frequência de declínio de 9,6% ao ano. Desta forma, assim como Rideau et al (1981), McDonald et al observaram que o pico da CVF em valores absolutos pode oferecer um prognóstico da evolução da doença. Neste estudo a PEmáx também tendeu a ser menor que a Plmáx em valores relativos. Estes parâmetros diminuíram cedo no curso da doença. Isto demonstra que os músculos intercostais podem ser mais acometidos que o diafragma na fase inicial da doença.

Buscando o relacionamento entre a progressão da doença e os parâmetros de avaliação respiratória, Hahn et al (1997) publicaram um estudo da função pulmonar e a

PE<sub>máx</sub> de 52 pacientes com DMD com idade entre sete e 25 anos. A Pl<sub>máx</sub> foi bem preservada até os 13 anos de idade enquanto que a PE<sub>máx</sub> manteve queda constante após sete anos de idade. A CV manteve seu padrão de ascensão, platô e queda e este declínio variou 7,9% ao ano a partir de 10 anos de idade até a idade de 20 anos.

Com o mesmo objetivo, Tangsrud et al (2001) estudaram a função pulmonar de 25 pacientes com DMD e idade entre seis e 19 anos no período de um ano. VEF1 e CVF em litros aumentaram até a idade de 14 anos, apresentando queda posteriormente. A frequência de queda para VEF1 e CVF foi de 5,61 e 4,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a CVF não é tão sensível quanto Pl<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub> para detectar a fraqueza muscular; contudo, é útil e reproduzível para monitorar a progressão da doença.

No mesmo ano, Phillips et al (2001) avaliaram a função pulmonar de 58 pacientes com DMD no período de dois anos. O estudo refletiu a história natural da doença sem suporte ventilatório e ressaltou a ausência de interferência de medicação. Os autores traçaram um prognóstico de vida através da queda da CVF. Os parâmetros que interferiram na sobrevida foram: idade em que a CVF alcançou 1 l; mudança no percentual do predito ao ano, e CVF máxima. Os pacientes com CVF maior que 1,7 l sobreviveram significativamente por um tempo maior. Foi observada heterogeneidade no declínio da função pulmonar, refletida pela idade variável em que a CVF caiu abaixo de 1 l. Segundo os autores, o momento em que a CVF atinge menos de 1 l é um marco confiável para indicar alto risco de letalidade nos próximos três anos, sugerindo que este é o ponto apropriado para considerar um suporte mais intensivo. Os autores não sabem ao certo se a fisioterapia pode modificar a progressão do declínio da função

pulmonar, porém a variação individual da frequência de declínio da CVF é uma variável importante para ser considerada ao avaliar estratégias de intervenção.

Eagle et al (2002) publicaram um estudo retrospectivo de 197 pacientes com DMD avaliados ao longo de um período de 35 anos a fim de determinar a evolução da sobrevida na DMD com o passar das décadas. De acordo com os autores, a média de idade do óbito em 1960 era de 14,4 anos. A utilização da ventilação não invasiva (VNI) permitiu um aumento da sobrevida destes pacientes até os tempos atuais. Nos pacientes que utilizaram VNI desde 1990, a idade média de óbito foi aos 25,3 anos. Apesar disto, os autores observaram que a cardiomiopatia encurtou a expectativa de vida de 19 anos para a média de idade de 16,9 anos. O aumento da sobrevida pode ser explicado pela melhor organização e oferecimento de cuidados aos pacientes, incluindo inevitavelmente múltiplos fatores como uso sistemático de imunizações, aumento da frequência da fisioterapia e administração precoce de antibióticos. Para a indicação da ventilação, Eagle et al avaliaram os valores de oximetrias de pulso em série com três a seis meses de intervalo e da CVF, bem como questionários sobre sono, infecções respiratórias, apetite e perda de peso. A ventilação foi administrada a pacientes assintomáticos ou não, com oximetria anormal associada com deterioração da CVF, quando esta caiu abaixo de 1,25 l.

Na tentativa de facilitar a indicação da VNI, Toussaint et al (2007) avaliaram 168 pacientes cadeirantes com DMD maiores de 12 anos de idade por um período de 10 anos, a fim de verificar qual parâmetro melhor prediz a hipercapnia. Observaram que os pacientes mantêm-se normocapnicos até a CVF de 1,82 l e se a CVF cai abaixo deste valor, aumenta a probabilidade de hipercapnia. Em seu estudo, CVF menor que 680 ml e P<sub>lmáx</sub> menor que 22 cmH<sub>2</sub>O foram os parâmetros mais sensíveis para predizer

hipercapnia diurna. A polissonografia deveria ser recomendada mais precocemente à medida que a CVF diminuísse abaixo de 1,82 l. A CVF foi o preditor mais apropriado, pois o teste foi mais bem tolerado pelos pacientes com hipercapnia diurna, gerando menos falsos positivos e apresentando maior facilidade de mensuração, por dispor de equipamento portátil.

Recentemente, Kohler et al (2009) observaram aumento da sobrevida em pacientes com DMD. Os autores avaliaram 43 pacientes com idade entre cinco e 35 anos por um período de 5,4 anos. A média de sobrevida foi de 35 anos, consideravelmente alta comparada à média de sobrevida de 14,4-20,5 anos observada na literatura em pacientes não tratados com ventilação assistida. Este aumento da sobrevida em pacientes com DMD pode não somente refletir avanços no tratamento, como também mudar as condutas profissionais, no sentido de se considerar opções terapêuticas variadas, tais como terapia para cardiomiopatia e cirurgia de fusão espinhal. Os pesquisadores referiram não possuir informações a respeito da corticoterapia dos pacientes estudados, o que impediu verificar o impacto desta terapia.

## **2.2. Efeitos da corticoterapia na evolução da DMD**

Diversos estudos têm demonstrado que a corticoterapia mudou a história natural da DMD. Embora não seja curativa, como tratamento paliativo tem mostrado bons resultados na preservação da força muscular, da marcha, de outras atividades funcionais, da função cardíaca e respiratória, além ajudar a evitar as deformidades de coluna. Seu mecanismo de ação não é conhecido, mas existem algumas teorias quanto à sua ação, tais como: efeito na miogênese; efeito anabólico no músculo, resultando no



aumento de massa muscular; estabilização da membrana da fibra muscular; atenuação da necrose muscular, embora, controverso; efeito na concentração de cálcio intracelular, e efeito imunossupressor na redução das células mononucleares, em particular células CD8 citotóxicas (Muntoni et al, 2002).

Em 1991 Fenichel et al, em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado avaliaram a efetividade da corticoterapia com prednisona na dose de 0,75 mg/kg/dia em 92 meninos com DMD, com idade entre cinco e 15 anos, durante um período de três anos. Os autores avaliaram a força muscular de membros superiores e inferiores, a função motora e pulmonar e concluíram que a prednisona pode diminuir significativamente a velocidade de evolução da doença em até três anos. Os efeitos colaterais associados foram ganho de peso, aspecto cushingóide e catarata. A dose do medicamento foi diminuída à medida que estes efeitos foram sendo identificados.

Griggs et al (1993) a fim de avaliar a evolução da função motora e pulmonar de pacientes com DMD de cinco a 15 anos de idade, também realizaram um estudo randomizado e controlado de três protocolos: prednisona a 0,3 mg/kg/dia ou a 0,75mg/kg/dia versus placebo, e azatioprina. Os autores verificaram um efeito benéfico da prednisona a 0,75 mg/kg/dia na função motora e pulmonar que foi mantida estável por um período de 18 meses. O efeito colateral mais freqüente com o uso da prednisona foi o ganho de peso e a supressão do crescimento. A diminuição do crescimento foi associada a um efeito benéfico na evolução da doença, ao passo que o ganho de peso demonstrou um efeito negativo, sendo que os pacientes que ganharam maior peso corporal cursaram com menor força muscular e função pulmonar. A azatioprina não demonstrou nenhum efeito positivo no tratamento da doença, sugerindo que o benefício da prednisona não estaria relacionado com a imunossupressão.

Em 2000, Bonfati et al compararam o efeito da prednisona (0,75 mg/kg/d) com o deflazacort (0,9 mg/kg/d) na evolução motora de 18 pacientes com DMD, de idade entre cinco e 14 anos. Neste estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego observou-se que ambos os medicamentos possuem efeitos semelhantes no aumento da função motora e no desempenho funcional. Entretanto, os pacientes tratados com deflazacort apresentaram menor número de efeitos colaterais do que aqueles tratados com a prednisona, sobretudo quanto ao ganho excessivo de peso.

Em 2001, Biggar et al avaliaram retrospectivamente a função motora e pulmonar de 30 meninos com diagnóstico de DMD, idade entre sete e 15 anos, em corticoterapia com deflazacort. Um grupo de 24 meninos sem o medicamento foi utilizado como controle. Os autores observaram que os pacientes medicados obtiveram melhor preservação da função motora e respiratória. A CVF foi similar em ambos os grupos até os nove anos de idade; a partir dos 10 anos de idade, começou a declinar progressivamente no grupo controle e manteve-se preservada no grupo em tratamento até os 15 anos de idade. Os efeitos colaterais foram limitados: a altura do grupo em corticoterapia mostrou-se reduzida, porém, assim como Griggs et al (1993), os autores consideram esta redução benéfica, já que o rápido crescimento pode levar a uma maior deterioração motora. Verificou-se também catarata assintomática em 10 pacientes e ganho de peso excessivo não foi observado.

Connolly et al (2002) avaliaram a força e a função motora de 20 pacientes com DMD em um protocolo com alta dose de prednisona duas vezes por semana (5 mg/kg/dose). Os autores observaram aumento da força muscular, mantido por um período de seis a 12 meses com poucos efeitos colaterais comparados à administração

diária em baixa dose (0,75 mg/kg/d). Os pacientes que iniciaram a medicação quando mais jovens apresentaram maior preservação das funções motoras.

Alman et al (2004) realizaram um estudo controlado não randomizado de 30 pacientes com DMD sob uso de deflazacort. Os autores avaliaram a prevalência de escoliose e o efeito do medicamento na força muscular e função pulmonar. No início do estudo os pacientes tinham idade entre sete e 10 anos e a função pulmonar do grupo em tratamento e do grupo controle foram similares. Após um período de no mínimo cinco anos observou-se que a média da CVF em valores relativos (percentual do predito) do grupo em tratamento foi significativamente maior que aquela do grupo controle. A força muscular e a escoliose também apresentaram diminuição da velocidade de evolução em relação ao grupo sem o medicamento. Baseados nestes achados, os autores recomendam a corticoterapia mesmo após a perda da marcha.

Além da manutenção da função motora e pulmonar, Markham et al (2005) observaram que a corticoterapia também se demonstrou efetiva para combater o declínio da função cardíaca em pacientes com DMD. Através da avaliação da fração de ejeção cardíaca, os autores observaram que tanto a prednisona como o deflazacort foram efetivos no controle da disfunção do músculo cardíaco e que este efeito parece se sustentar além da duração do tratamento, independentemente do tipo de corticóide.

Balaban et al (2005) avaliaram retrospectivamente a função motora e pulmonar de pacientes com DMD a fim de observar a efetividade da corticoterapia com prednisona ou deflazacort ao longo de cinco anos em média. Os autores compararam três grupos, um com 12 pacientes que recebiam deflazacort, outro com 18 pacientes tratados com prednisona, e um grupo controle de 19 meninos sem tratamento medicamentoso. Verificou-se o prolongamento da marcha e da função motora de

membros superiores; a função pulmonar manteve boa evolução em valores relativos após 10 anos de idade em ambos os grupos tratados. Os autores associam o efeito benéfico da corticoterapia à manutenção da força muscular respiratória e à diminuição da progressão de deformidades na coluna vertebral, as quais podem contribuir para a restrição da caixa torácica.

Em 2006 Biggar et al avaliaram a função motora e pulmonar de 40 meninos com DMD, de idade entre 10 e 18 anos. Os pacientes utilizaram o deflazacort entre seis a oito anos de idade com dose inicial de 0,9mg/kg/d e por dois anos, no mínimo. Os autores observaram a manutenção da função motora por três a cinco anos. A função pulmonar não apresentou declínio significativo dos 10 aos 15 anos de idade comparada ao grupo controle e somente aos 18 anos observou-se um leve declínio. Da mesma forma que Alman et al (2004), os autores recomendam a continuidade da corticoterapia mesmo após a perda da marcha.

Em 2008 Houde et al publicaram o resultado do acompanhamento por oito anos de 37 pacientes com DMD tratados com deflazacort. Além da melhora da função motora e da desaceleração do desenvolvimento da escoliose, os autores também observaram diminuição da velocidade de queda da CVF, embora tenham encontrado valores amplamente variáveis de função pulmonar.

---

## **3 Objetivos**

### **3. Objetivos**

- Avaliar a evolução da função pulmonar e a força dos músculos inspiratórios e expiratórios em diferentes estágios da DMD, comparando-os com o tempo e a idade de início da utilização da corticoterapia e relacionando-os ao quadro motor;
- Analisar a eficácia da corticoterapia na manutenção da função respiratória dos pacientes com DMD.

## **4 Casuística e Métodos**

## **4. Casuística e Métodos**

### **4.1. Casuística**

Foram avaliados 87 pacientes com DMD, de idade entre sete e 23 anos, em acompanhamento médico no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O diagnóstico de DMD foi confirmado através de estudo molecular e/ou análise qualitativa (imunohistoquímica) e quantitativa (*western blot*) da distrofina realizados na biópsia muscular.

Todos os sujeitos com DMD estavam em corticoterapia com deflazacort (0,9 mg/kg/dia em dose única diária) ou prednisolona (0,75 mg/kg/dia em esquema intermitente com uso contínuo por 10 dias e intervalos de 10 dias consecutivos).

Não houve grupo controle por motivos éticos, visto que o tratamento está indicado em todos os pacientes, sendo muito raros aqueles cujos responsáveis não fornecem autorização. Os dados referentes à história natural da doença, relatados na literatura, foram utilizados para comparação.

Foram excluídos do estudo: pacientes traqueostomizados; pacientes fumantes; pacientes com infecções e/ou doenças respiratórias associadas; pacientes com dificuldade em realizar os testes devido à deficiência mental, estágio avançado da doença ou por serem muito jovens; e pacientes que interromperam a corticoterapia durante o período de estudo.



O termo de consentimento livre e esclarecido foi aplicado e assinado pelos pais e/ou responsáveis, tendo sido previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisas – CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP, sob o número 0458/07 (Anexo I e II).

#### **4.2. Métodos**

Através de uma ficha de avaliação (Anexo III), os pacientes foram classificados de acordo com:

- Terapia física que realizavam em outros serviços: fisioterapia motora, fisioterapia respiratória, hidroterapia, outros métodos, ou ausência de terapia física;
- Data de início da corticoterapia;
- Quadro motor: deambulador ou cadeirante, com referência à idade de perda da marcha.

A estatura dos pacientes deambuladores foi mensurada em ortostatismo, com correção do equinismo quando possível; quando não, a medida foi realizada em decúbito dorsal. A mensuração dos pacientes cadeirantes foi realizada através da envergadura dos membros superiores, com taxa de correção automática, disponibilizada pelo software do espirômetro Microquark (Cosmed, Itália).

Os testes foram realizados pela mesma fisioterapeuta nos dias regulares de consulta médica, e repetidos entre três e seis meses, totalizando até cinco avaliações de função pulmonar e três de pressões respiratórias, em um período total de 24 meses. Parte dos pacientes ausentou-se em algumas visitas e apresentaram-se nas visitas

subseqüentes, desta forma, os dados provenientes dos testes de função pulmonar e da avaliação das pressões respiratórias, foram incluídos na visita correspondente ao tempo em que este paciente retornou comparado com a primeira avaliação. As visitas foram classificadas de acordo com o tempo de retorno:

Avaliação I: inicial;

Avaliação II: retorno entre três e seis meses;

Avaliação III: retorno entre nove e 12 meses;

Avaliação IV: retorno entre 15 e 18 meses;

Avaliação V: retorno entre 21 e 24 meses.

#### **4.2.1. Avaliação da Função Pulmonar**

O teste foi realizado através de um espirômetro Microquark (Cosmed, Itália) acoplado a um microcomputador, com calibração diária.

As mensurações foram realizadas com o paciente na posição sentada, previamente instruído quanto aos procedimentos do teste, utilizando um clipe nasal. Os sujeitos respiraram através de um bucal descartável fixado entre os dentes e ocluído com os lábios para não haver escape de ar. Foi solicitada uma inspiração máxima próxima à CPT e a seguir uma expiração máxima próxima ao VR. Foram realizadas no máximo oito provas, com intervalo de um minuto ou mais (caso necessário) para descanso, sendo selecionados os valores dos três melhores desempenhos com variabilidade de no máximo 5% ou de 200 ml entre os três.

De acordo com o preconizado por Kelley et al (2003), quando os pacientes não conseguiam realizar as expirações pelo tempo de seis segundos, foram aceitas curvas

com um platô expiratório de no mínimo dois segundos. Alguns pacientes necessitaram de auxílio para ocluir completamente os lábios a fim de evitar vazamento de ar ao redor do bucal. As provas nas quais houve vazamento de ar pelo bucal foram excluídas.

Os parâmetros avaliados foram a CVF e o VEF1 em valores absolutos e relativos. Os valores relativos foram obtidos pela comparação com a curva de normalidade para todas as variáveis espirométricas, padronizada por Knudson et al (1976):

$$CVF (L) = -3376 + 40,9 \times \text{altura (cm)} / 1000$$

$$VEF1 (L) = -2814 + 34,8 \times \text{altura (cm)} / 1000$$

#### **4.2.2. Avaliação das Pressões Respiratórias**

Após a realização da prova de função pulmonar os pacientes foram instruídos detalhadamente quanto aos procedimentos do novo teste havendo um período de repouso entre os mesmos.

Para avaliar a força dos músculos respiratórios foi utilizado um manovacuômetro analógico (Comercial Médica). Os critérios para mensuração seguiram as recomendações da American Thoracic Society / European Respiratory Society (2002).

Durante a verificação da força dos músculos inspiratórios foi solicitada uma expiração máxima próxima ao VR e a seguir uma inspiração máxima próxima à CPT; neste momento a válvula de escape de ar foi ocluída, obtendo-se o valor da Plmáx no instante em que o ponteiro do equipamento atingia o valor alcançado por pelo menos dois segundos. Para a verificação da força muscular expiratória foi solicitada uma inspiração máxima e a seguir uma expiração máxima; neste instante ocluiu-se a válvula

de escape de ar para obter o valor da PEmáx, no momento em que o ponteiro do equipamento atingia o valor alcançado por pelo menos dois segundos. Foram realizadas no máximo cinco provas e considerados os três melhores resultados com variação menor que 5% entre os três. Os valores absolutos obtidos, em cmH<sub>2</sub>O, foram comparados com uma curva de normalidade, previamente descrita por Gaultier e Zinman (1983):  $PE_{máx} = 13,68 \times idade - 32,97$ ;  $PI_{máx} = -7,8 \times idade + 14,42$ .

#### **4.2.3. Metodologia estatística**

Os dados coletados, referentes aos achados espirométricos e da força muscular respiratória, foram submetidos a uma distribuição de normalidade. Nos conjuntos de dados que apresentaram distribuição normal foi aplicado o teste paramétrico de t-Student para amostras pareadas. Nos dados que não apresentaram distribuição de normalidade foi aplicado teste não-paramétrico de Wilcoxon. O teste t-Student para amostras pareadas foi aplicado às comparações de cada grupo (II, III, IV e V) com a avaliação I (inicial), no caso das variáveis de função pulmonar; e também foi aplicado nas comparações do grupo II e III, com sua respectiva avaliação inicial, para as variáveis de pressões respiratórias. A escolha do teste foi devida ao fato dos grupos não serem formados por dados dos mesmos pacientes. Para ambos, função pulmonar e pressões respiratórias, utilizou-se a correção de Bonferroni e adotaram-se níveis de significâncias acordo com o número de comparações realizadas, ou seja, quatro comparações ( $p/4$ ,  $p \leq 0,0125$ ), seis comparações ( $p/6$ ,  $p \leq 0,008$ ), para função pulmonar (CVF e VEF1) e duas comparações ( $p/2$ ,  $p \leq 0,025$ ), quatro comparações ( $p/4$ ,  $p \leq 0,0125$ ) para as pressões respiratórias (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>).

Dentre a amostra total, no grupo formado pelos mesmos pacientes que realizaram as três avaliações anuais houve interesse em comparar os resultados médios obtidos (denominado efeito de grupo) e também, ao mesmo tempo, entre três momentos de avaliação (efeito de tempo). Desta forma, o teste estatístico utilizado para realizar as comparações, tanto entre os grupos como em diferentes momentos, foi a Análise de Variância (ANOVA) com Medidas Repetidas. Para a utilização desta abordagem a matriz de covariância das observações de um mesmo indivíduo deve ter uma forma específica. Quando esta forma específica não foi encontrada, os testes foram corrigidos baseados na correção de Huynh-Feldt. Houve diferenças entre os grupos, ou entre os tempos, quando  $p\text{-valor} < 0,05$ . Foi também verificado se houve interação nos resultados, ou seja, comportamentos diferenciados em função de uma outra variável. A interação pode indicar que os grupos apresentam comportamentos diferenciados de acordo com um determinado momento observado, e pode também indicar que há diferenças entre os tempos para determinado(s) grupo(s), porém não há para outro(s). As análises foram realizadas através do software SPSS 12.0.

As variáveis quantitativas estudadas foram apresentadas de forma descritiva, comparadas entre os grupos e analisadas com relação à história natural da doença.

## **5 Resultados**

## 5. Resultados

No período de julho de 2007 a fevereiro de 2010, 86 pacientes foram incluídos no estudo. Excluíram-se os pacientes que ainda não estavam em corticoterapia ou tomavam a medicação de forma irregular, e aqueles que não conseguiram realizar os testes por dificuldade de compreensão. A idade dos 86 pacientes variou entre sete e 23 anos, média ( $\pm$ DP)  $11,77 \pm 3,04$  anos. As médias ( $\pm$ DP) iniciais de peso e estatura foram respectivamente  $40,34 \pm 14,98$  Kg e  $144,95 \pm 16,83$  cm e a média final foi de  $42,76 \pm 14,84$  Kg e  $146,93 \pm 16,49$  cm (Anexo IV). Por ocasião da avaliação inicial, na amostra total de 86 pacientes, 79% (N: 68) encontravam-se entre os percentis de estatura de 97,5 e 2,5; 16% (N: 14) com percentil abaixo de 2,5 e 5% (N: 4) com percentil acima de 97,5; 43% (N:37) estavam abaixo do percentil 50. Na amostra total, 71 pacientes realizaram pelo menos uma reavaliação. Na avaliação final 72% (N: 51) apresentaram percentil de estatura entre 97,5 e 2,5; 25% (N: 18), percentil abaixo de 2,5, e 3% (N: 2), percentil acima de 97,5; 35% (N:30) estavam abaixo do percentil 50.

Com relação ao peso, na avaliação inicial, 45% (N:39) dos pacientes encontravam-se abaixo do percentil 50; 7% (N:6), abaixo do percentil 2,5 e 6% (N:5) acima do percentil 97,5. Ao final do estudo, 71 pacientes haviam realizado pelo menos duas avaliações. Desta amostra, 13% (N:9) encontravam-se abaixo do percentil 2,5; 8% (N:6), acima do percentil 97,5 e 45% (N:29), abaixo do percentil 50.

### 5.1. Análise da Função Pulmonar

Os resultados referentes à função pulmonar (CVF e VEF1) foram obtidos em seus valores absolutos (litros) e relativos (percentuais do predito) (Anexos V a VIII). Os dados foram analisados e comparados dentro dos seguintes agrupamentos:

- Avaliação I: inicial, N: 86;
- Avaliação II: retorno no período de três a seis meses, N: 38;
- Avaliação III: retorno no período de nove a 12 meses, N: 50;
- Avaliação IV: retorno no período de 15 a 18 meses, N: 39;
- Avaliação V: retorno no período de 21 a 24 meses, N: 31.

O número de retornos em cada grupo foi variável, devido a imprevistos tais como falta à consulta, infecções respiratórias que poderiam interferir nos resultados dos testes, e problemas técnicos transitórios com o equipamento, impossibilitando algumas análises.

Visto que o número de pacientes que retornaram a cada avaliação foi variável, os grupos não foram formados necessariamente pelos mesmos sujeitos. Por este motivo, não foi possível a comparação entre as avaliações II, III, IV e V, sendo estas comparadas com a avaliação inicial (avaliação I).

Uma amostra de 21 pacientes completou três avaliações de Função Pulmonar: inicial (avaliação I), nove a 12 meses (avaliação III) e 21 a 24 meses (avaliação V). Nesta amostra foi realizada a comparação das variáveis CVF e VEF1 (absolutos e relativos) nos diferentes momentos avaliados.

As comparações entre as avaliações foram analisadas em relação:



- à amostra total de cada grupo;
- à idade cronológica, separada em até 10 anos e após 10 anos; esta divisão de faixa etária foi escolhida baseada no padrão de evolução da doença descrito na literatura;
- à idade de início da corticoterapia, antes e após sete anos; esta faixa de corte para a idade de início foi selecionada porque aproximadamente metade dos pacientes de nosso estudo iniciou o medicamento antes de sete anos. Outra faixa de corte, antes e após 10 anos de idade, foi selecionada baseada no padrão de evolução da doença descrito na literatura;
- ao tempo de uso de corticóide; o tempo no qual se encontrou a mediana da maior parte dos dados de cada grupo foi antes e após 35 meses. Na última avaliação, grupo V (21 a 24 meses), o tempo aumentou, alterando a faixa de corte para 48 meses;
- ao quadro motor (deambulador ou cadeirante).

A caracterização dos pacientes, segundo o quadro motor, a idade de início da corticoterapia e o tempo de uso do medicamento encontra-se na Tabela 1.

**Tabela 1: Caracterização da amostra nas avaliações I (inicial) a V (21 a 24 meses) quanto ao quadro motor, idade de início e tempo de uso da corticoterapia**

	I (Inicial) n (%)	II (3-6m) n (%)	III (9-12m) n (%)	IV (15-18m) n (%)	V (21-24m) n (%)
<b>Deambulador</b>	39 45,3%	19 50%	23 46%	15 38,5%	13 41,9%
<b>Cadeirante</b>	47 54,7%	19 50%	27 54%	24 61,5%	18 58,1%
<b>Início corticoterapia ≤ 7anos</b>	32 37,2%	18 47,4%	19 38%	17 43,6%	14 45,2%
<b>Início corticoterapia &gt; 7anos</b>	54 62,8%	20 52,6%	31 62%	22 56,4%	17 54,8%
<b>Tempo corticoterapia ≤ 35m</b>	49 57%	17 44,7%	23 46%	15 38,5%	6 19,4%
<b>Tempo corticoterapia &gt; 35m</b>	37 43%	21 55,3%	27 54%	24 61,5%	25 80,6%
<b>Total (n)</b>	N: 86	N: 38	N: 50	N: 39	N: 31

m=meses

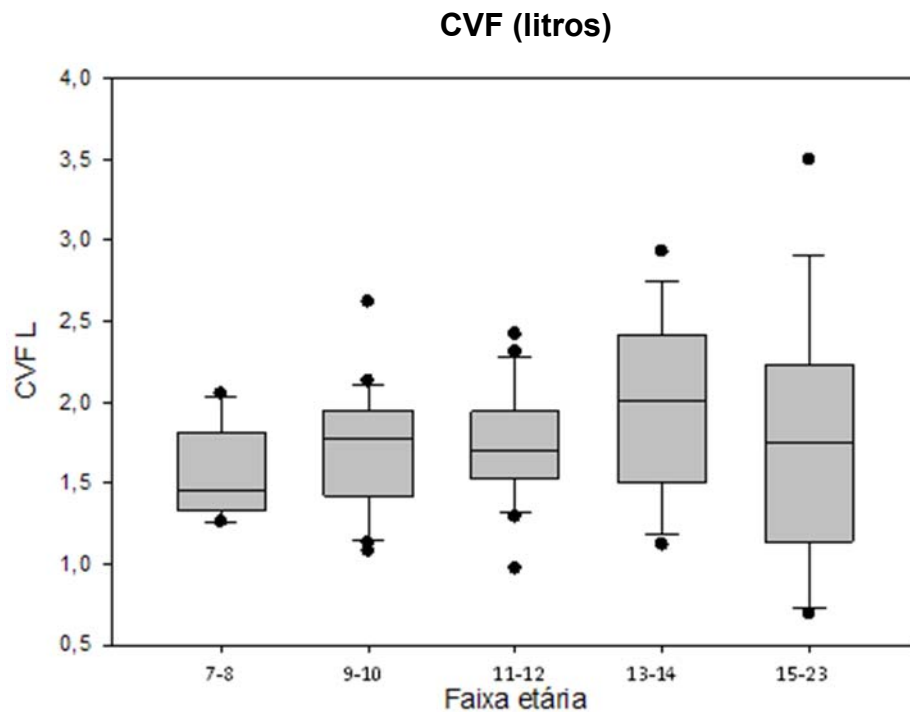
### **Perfil da amostra da avaliação I (N: 86)**

O número de pacientes em cada idade por ocasião da avaliação inicial distribuiu-se da seguinte forma:

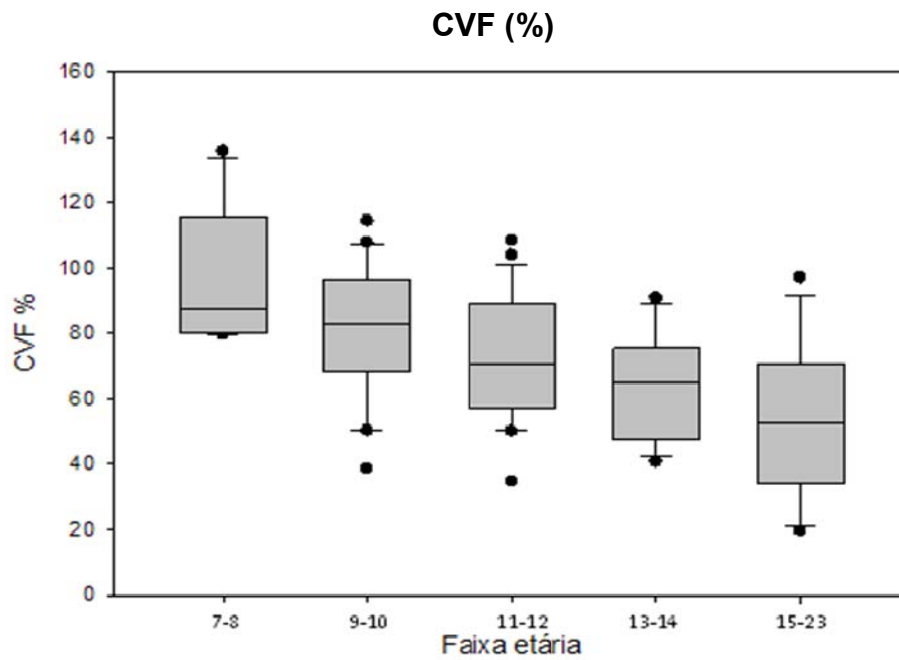
Idade	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	23
<b>N:</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Na avaliação inicial foi possível observar que a média da CVF e do VEF1 por faixa etária comportou-se de forma diferente em valores absolutos e relativos ao predito

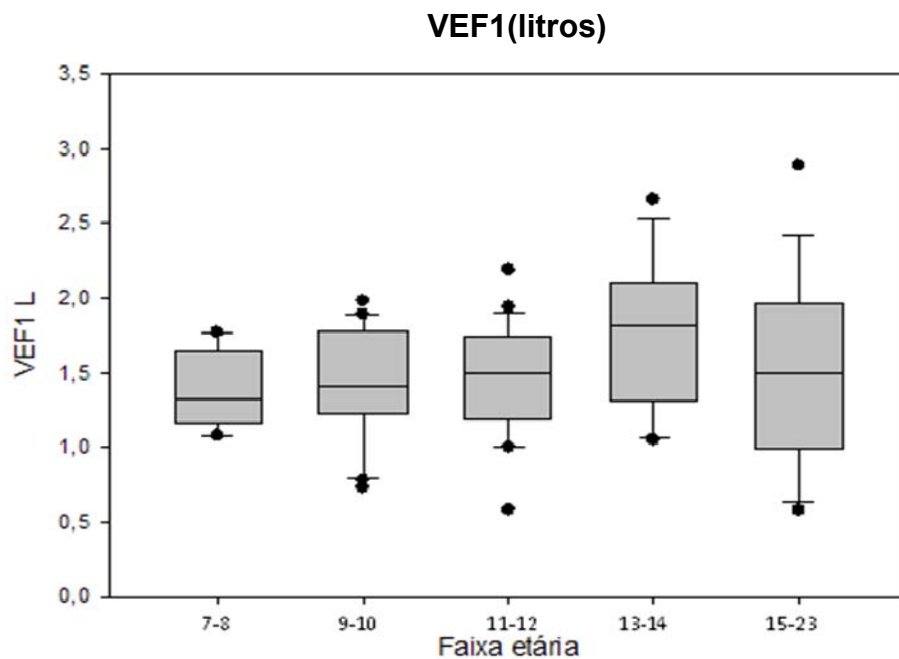
(valor na população normal) para cada faixa etária. Analisando-se descritivamente, a CVF e o VEF1 em valores absolutos apresentaram ascensão até a faixa etária de 13 a 14 anos e posterior tendência à declínio. Já em valores relativos ao predito, observou-se declínio constante até a faixa etária de 15 a 23 anos (Gráfico 1 a 4).



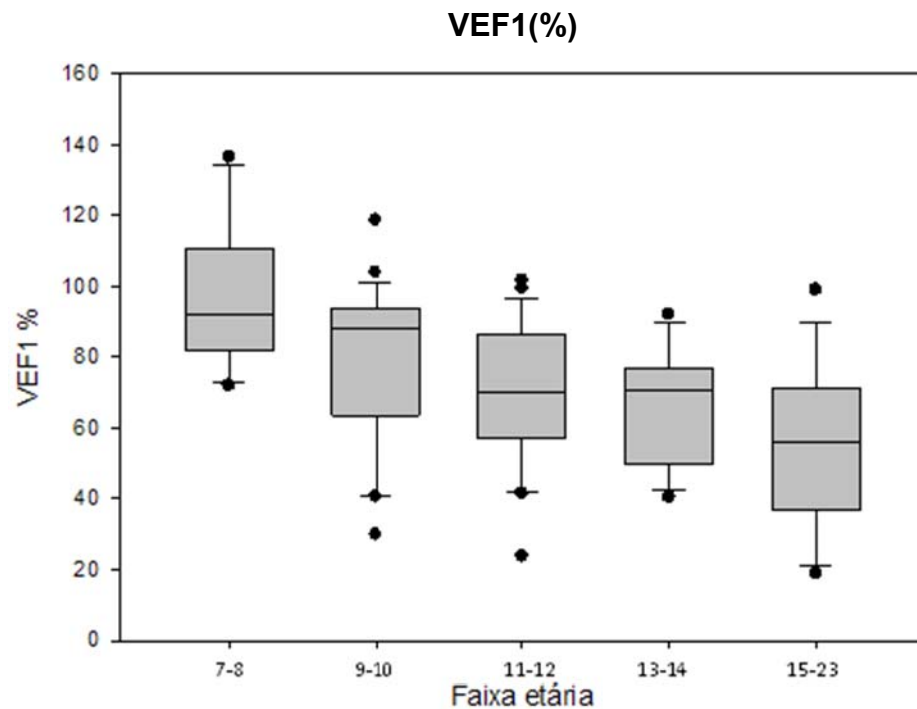
**Gráfico 1: Média da CVF em valores absolutos (litros) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)**



**Gráfico 2: Média da CVF em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)**



**Gráfico 3: Média do VEF1 em valores absolutos (litros) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)**



**Gráfico 4: Média do VEF1 em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) em cada faixa etária (em anos)**

A média ( $\pm$ DP) da CVF dos sete aos 10 anos foi de  $1,66 \pm 0,35$ L e  $85,15 \pm 20,63\%$ ; dos 11 aos 23 anos foi de  $1,80 \pm 0,55$ L e  $64,68 \pm 20,83\%$ . O VEF1 apresentou média ( $\pm$ DP) dos sete aos 10 anos de  $1,43 \pm 0,34$ L e  $83,47 \pm 22,64\%$ ; dos 11 aos 23 anos, de  $1,56 \pm 0,50$ L e  $63,88 \pm 21,03\%$ .

Quatro pacientes tiveram CVF abaixo de 1L:

- Paciente nº 7, com 15 anos de idade, escoliose grave e idade de início de corticoterapia aos 15 anos: CVF de 0,99L, 33,87% do predito, na avaliação inicial;
- Paciente nº 11, com 12 anos de idade e idade de início do corticóide aos 10 anos: CVF de 0,97L, 34,64% do predito, na avaliação inicial;

- Paciente nº 14: com 15 anos de idade e idade de início da corticoterapia aos 13 anos: CVF de 0,73L, 21,39% do predito, na avaliação inicial;
- Paciente nº 57, com 20 anos de idade, escoliose grave e idade de início de corticoterapia aos 19 anos: CVF de 0,69L, 19,51% do predito, na avaliação inicial.

Dois pacientes faleceram durante o estudo: o caso nº 14, citado acima, aos 17 anos de idade, que durante um quadro de pneumonia, apresentou insuficiência adrenal devido à suspensão abrupta do corticóide, e o paciente nº 37 que faleceu devido a complicações cardiovasculares aos 13 anos de idade.

Da amostra total de 86 pacientes, 41,86% (N: 36) ainda mantinham a marcha ao final do estudo; 58,14% (N: 50) eram cadeirantes. Durante o período de estudo, três pacientes perderam a marcha: casos 9, 31 e 55, aos 15, 10 e 12 anos, respectivamente. A idade média $\pm$ DP de perda da marcha foi de 10,42 $\pm$ 2,23. Os dados relativos aos tipos de fisioterapia empregados foram de difícil análise, já que os pacientes são provenientes de diversas regiões do país, o que implica em grande variabilidade dos métodos e da frequência às terapias. Durante o seguimento do estudo foram coletadas informações quanto à existência e regularidade ou ausência de terapias. A frequência às terapias pode ser observada na Tabela 2. A fisioterapia motora e a hidroterapia foram as modalidades mais empregadas. A fisioterapia respiratória e outros tipos de terapia física (natação, yoga e RPG) foram menos relatadas.

Uma pequena parte da amostra (5%, N: 4) utiliza ventilação não invasiva durante o sono, e 20% (N: 17) realiza exercício em casa e em terapia através da técnica de empilhamento de ar ou “air stacking”. A regularidade na aplicação desta técnica não foi avaliada neste estudo.

**Tabela 2: Tipos de fisioterapia empregados na avaliação I (N: 86)**

	Tipo de terapia			
	Motora n (%)	Respiratória n (%)	Hidroterapia n (%)	Outros* n (%)
Sim	75 (87,21%)	18 (20,93%)	53 (61,63%)	21 (24,42%)
Não/irregular	11 (12,79%)	68 (79,07%)	33 (38,37%)	65 (75,58%)

\* natação, RPG e Yoga

**Perfil da amostra da avaliação II: retorno no período de três a seis meses (N: 38)**

A média ( $\pm$ DP) da CVF neste grupo foi de  $1,76 \pm 0,49$ L e de  $74,51\% \pm 25,35\%$ , respectivamente em valores absolutos e relativos, e a média ( $\pm$ DP) do VEF1 foi de  $1,51 \pm 0,46$ L e de  $73 \pm 25,21\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente.

Os dados de CVF e VEF1 em valores absolutos e relativos dos 38 pacientes que retornaram para avaliação neste período de tempo (três a seis meses) foram comparados com os dados dos mesmos na avaliação I (inicial), e mantiveram-se estáveis, não havendo variação estatisticamente significante, tanto na amostra total (oito a 18 anos), como na amostra separada por idade ( $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos).

Nos dois subgrupos de pacientes de acordo com o tempo de corticoterapia ( $\leq 35$  meses e  $> 35$  meses) não houve variação estatisticamente significativa nas médias da CVF e VEF1 entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses).

Nos dois subgrupos de pacientes de acordo com a idade de início da corticoterapia ( $\leq$  sete anos e  $>$  sete anos), não houve diferença estatisticamente significativa nas médias da CVF e do VEF1 entre a avaliação I e II, o mesmo tendo ocorrido em relação à idade de início do medicamento  $< 10$  anos e  $\geq 10$  anos.

Nos dois subgrupos pacientes cadeirantes e deambuladores não houve variação estatisticamente significativa nas médias da CVF e do VEF1 entre a avaliação I e II.

### **Perfil da amostra da avaliação III: retorno no período de nove a 12 meses (N: 50)**

A média ( $\pm$ DP) da CVF deste grupo foi de  $1,80 \pm 0,5L$  e de  $71,77\% \pm 20,96\%$ , em valores absolutos e relativos, respectivamente; a média ( $\pm$ DP) do VEF1 foi de  $1,56 \pm 0,49L$  e de  $71,19 \pm 22,31\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente.

Os dados de CVF e VEF1 em valores absolutos e relativos dos 50 pacientes que retornaram para avaliação neste período de tempo (nove a 12 meses) foram comparados com os dados dos mesmos na avaliação I (inicial). Não foi observada variação estatisticamente significativa entre as médias da CVF e VEF1, em valores absolutos e relativos, na amostra total (sete a 18 anos). Nas análises comparativas realizadas com relação à idade dos pacientes ( $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos), ao tempo de corticoterapia ( $\leq 35$  meses e  $> 35$  meses), à idade de início do medicamento ( $\leq$  sete anos,  $>$  sete anos,  $< 10$  anos, e  $\geq 10$  anos) e ao quadro motor (cadeirante ou deambulador), também não se verificou variação estatisticamente significativa.

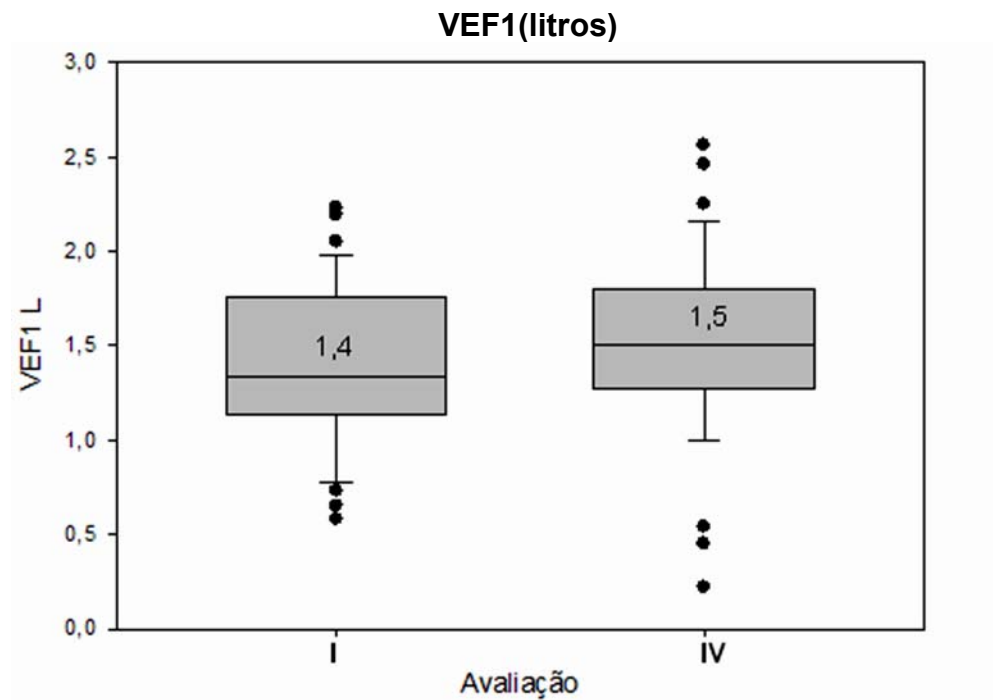


**Perfil da amostra da avaliação IV: retorno no período de 15 a 18 meses (N: 39)**

A média ( $\pm$ DP) da CVF deste grupo foi de  $1,75 \pm 0,52$ L e de  $70,94\% \pm 25,93\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente; a média ( $\pm$ DP) do VEF1 foi de  $1,52 \pm 0,49$ L e de  $70,19 \pm 24,27\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente.

Os dados de CVF e VEF1 em valores absolutos e relativos dos 39 pacientes que retornaram para avaliação neste período de tempo (15 a 18 meses) foram comparados com os dados dos mesmos pacientes na avaliação I (inicial). A média da CVF, em valores absolutos e relativos, não apresentou alteração estatisticamente significativa nas análises comparativas entre a avaliação I e IV, tanto na amostra total (oito a 17 anos), como nos subgrupos separados de acordo com a idade cronológica ( $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos), idade de início do medicamento ( $\leq$  sete anos e  $> 7$  anos e  $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos) e com o tempo de corticoterapia.

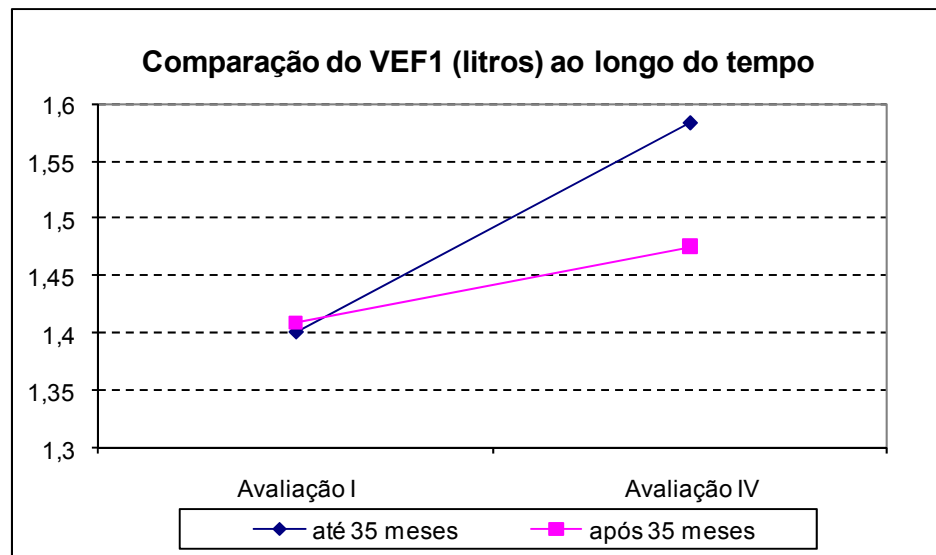
O VEF1 em valores absolutos apresentou um aumento estatisticamente significativo na amostra total (oito a 17 anos) (gráfico 5). Quando a amostra foi separada de acordo com o tempo de corticoterapia, observou-se aumento do VEF1, em valores absolutos, nos pacientes com tempo menor que 35 meses de tratamento (tabela 3 e gráfico 6).



**Gráfico 5: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) na amostra total (N=39, oito a 17 anos);  $p=0,007$**

**Tabela 3: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		VEF1 (litros)	VEF1 (litros)
		Avaliação I	Avaliação IV
Até 35 meses (N: 15) $p=0,004$	Média	1,4	1,6
	Mediana	1,3	1,5
	Desvio padrão	0,3	0,4
	Mínimo	0,9	1,0
	Máximo	2,0	2,5
Mais de 35 meses (N: 24) $p=0,225$	Média	1,4	1,5
	Mediana	1,3	1,5
	Desvio padrão	0,5	0,6
	Mínimo	0,6	0,2
	Máximo	2,2	2,6

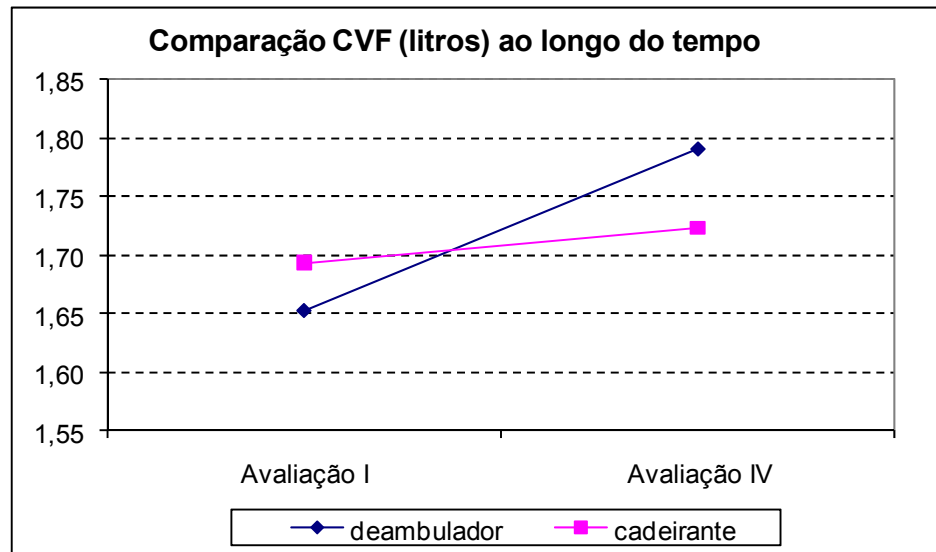


**Gráfico 6: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao tempo de corticoterapia: até 35 meses (N: 15),  $p=0,004$ ; mais de 35 meses (N: 24),  $p=0,225$**

Os pacientes deambuladores apresentaram elevação estatisticamente significativa da média da CVF e do VEF1 em valores absolutos quando se comparou a avaliação IV com a I (tabela 4 e gráfico 7; tabela 5 e gráfico 8).

**Tabela 4: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao quadro motor**

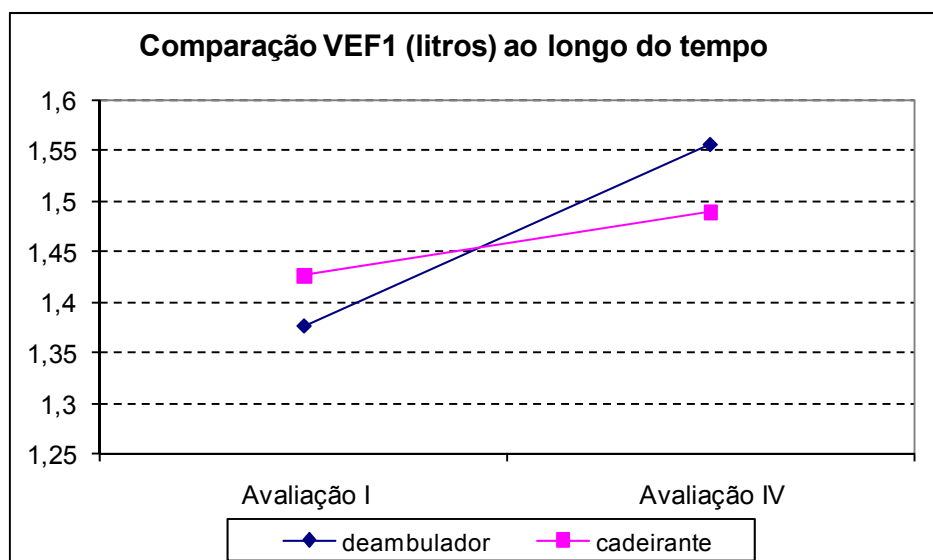
		CVF (litros) Avaliação I	CVF (litros) Avaliação IV
Dambulador (N: 16), $p=0,001$	Média	1,7	1,8
	Mediana	1,6	1,7
	Desvio padrão	0,3	0,3
	Mínimo	1,3	1,3
	Máximo	2,2	2,3
Cadeirante (N: 23), $p=0,578$	Média	1,7	1,7
	Mediana	1,6	1,7
	Desvio padrão	0,5	0,6
	Mínimo	0,7	0,5
	Máximo	2,6	2,7



**Gráfico 7: Comparação da média da CVF em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 16),  $p=0,001$  e cadeirante (N: 23),  $p=0,578$**

**Tabela 5: Comparação do VEF1 (em litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) em relação ao quadro motor**

		VEF1 (litros) Avaliação I	VEF1 (litros) Avaliação IV
Dambulador (N: 16), $p=0,001$	Média	1,4	1,6
	Mediana	1,3	1,4
	Desvio padrão	0,2	0,3
	Mínimo	1,1	1,2
	Máximo	1,8	2,1
Cadeirante (N: 23), $p=0,284$	Média	1,4	1,5
	Mediana	1,5	1,5
	Desvio padrão	0,5	0,6
	Mínimo	0,6	0,2
	Máximo	2,2	2,6



**Gráfico 8: Comparação da média do VEF1 em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 16),  $p=0,001$  e cadeirante (N: 23),  $p=0,284$**

#### **Perfil da amostra da avaliação V: retorno no período de 21 a 24 meses (N: 31)**

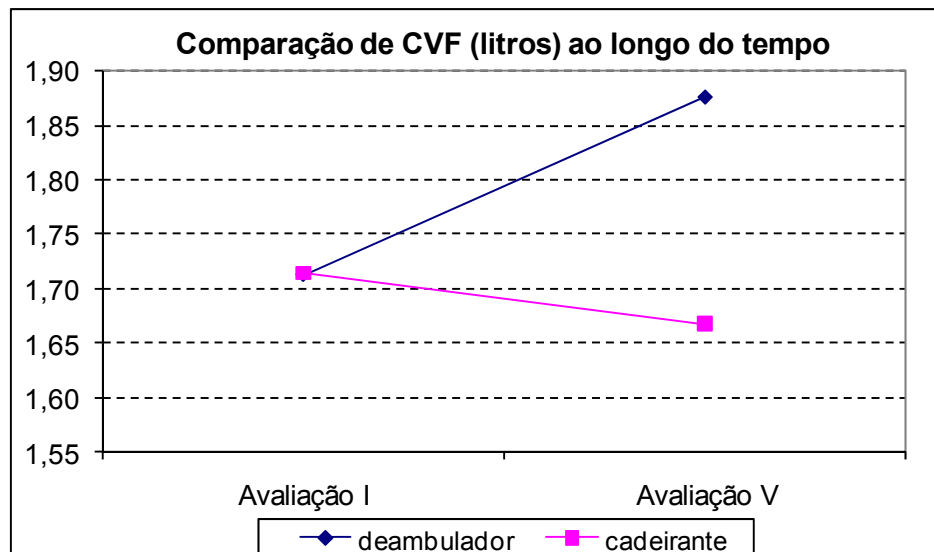
A média ( $\pm DP$ ) da CVF deste grupo foi de  $1,76 \pm 0,52L$  e de  $70,36\% \pm 24,28\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente, e a média ( $\pm DP$ ) do VEF1 foi de  $1,53 \pm 0,50L$  e  $69,66 \pm 24,71\%$  em valores absolutos e relativos, respectivamente.

Os dados de CVF e VEF1 em valores absolutos e relativos dos 31 pacientes que retornaram para avaliação neste período de tempo (21 a 24 meses) foram comparados com os dados dos mesmos na avaliação I (inicial). Não foi observada variação estatisticamente significativa entre as duas mensurações com relação à amostra total (oito a 18 anos), separada por idade cronológica, idade de início da corticoterapia e tempo de corticoterapia.

Os pacientes deambuladores apresentaram aumento da média da CVF em valores absolutos na avaliação V comparada à avaliação I (tabela 6 e gráfico 9).

**Tabela 6: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor**

		CVF (litros)	CVF (litros)
		Avaliação I	Avaliação V
Dambulador (N: 13), p=0,005	Média	1,7	1,9
	Mediana	1,6	2,0
	Desvio padrão	0,3	0,3
	Mínimo	1,3	1,4
	Máximo	2,3	2,5
Cadeirante (N: 18), p=0,554	Média	1,7	1,7
	Mediana	1,8	1,7
	Desvio padrão	0,4	0,6
	Mínimo	1,0	0,5
	Máximo	2,6	2,8



**Gráfico 9: Comparação da média da CVF em valores absolutos (litros) entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses) com relação ao quadro motor: deambulador (N: 13), p=0,005 e cadeirante (N: 18), p=0,554**

### 5.1.1. Análise anual da Função Pulmonar (N: 21)

Na amostra de 21 pacientes que completaram três avaliações com período de intervalo aproximado de um ano entre elas (avaliação I → nove a 12 meses → avaliação III → 21 a 24 meses → avaliação V), as variáveis CVF e VEF1 (em valores absolutos e relativos) que representam a Função Pulmonar foram analisadas e comparadas nos diferentes momentos avaliados, com relação à idade cronológica, à idade em que se iniciou a corticoterapia, tempo de medicamento e quadro motor (cadeirante ou deambulador).

#### Comparação da CVF em valores absolutos (litros)

**Idade cronológica:** não houve diferença entre pacientes com idade de até 10 anos e após 10 anos, nem entre os três momentos avaliados (tabela 7, gráfico 10).

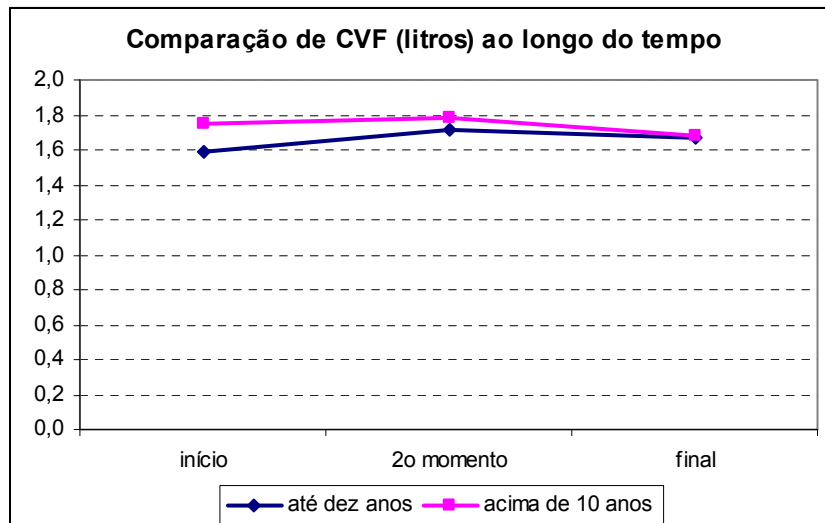
**Tabela 7: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica**

		CVF litros (inicial)	CVF litros (intermediária)	CVF litros (final)
Até 10 anos	Média	1,6	1,7	1,7
	Mediana	1,8	1,6	1,7
	Desvio padrão	0,3	0,4	0,4
	Mínimo	1,2	0,9	0,9
	Máximo	1,9	2,3	2,1
Acima de 10 anos	Média	1,7	1,8	1,7
	Mediana	1,8	1,8	1,7
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,4
	Mínimo	1,0	0,9	0,9
	Máximo	2,3	2,4	2,4

Efeito de interação:  $p=0,199$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,244$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,074$



**Gráfico 10: Comparação da CVF em valores absolutos (litros) considerando a avaliação inicial, entre nove e 12 meses (momento intermediário) e entre 21 e 24 meses (avaliação final) em relação à idade cronológica (N: 21)**

**Idade de início da corticoterapia:** não houve diferença entre pacientes com início de corticoterapia antes e depois de sete anos, nem entre os três momentos avaliados (tabela 8, gráfico 11).

**Tabela 8: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início da corticoterapia**

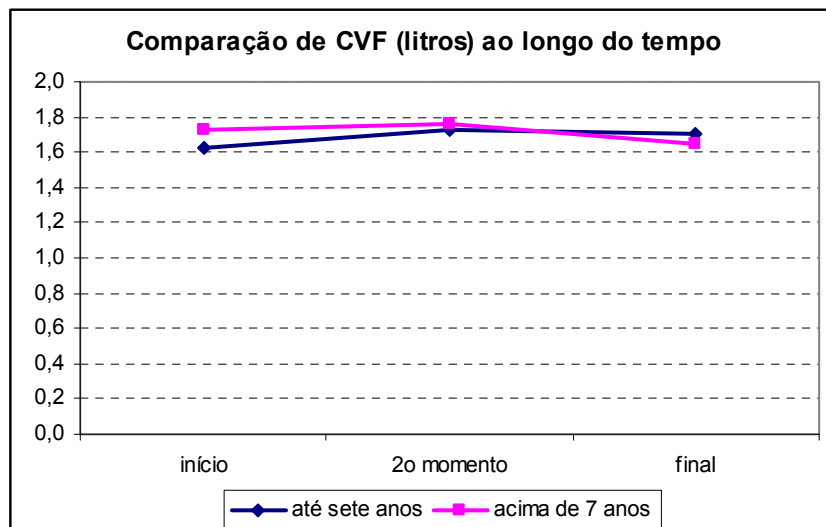
		CVF litros (inicial)	CVF litros (intermediária)	CVF litros (final)
Até sete anos	Média	1,6	1,7	1,7
	Mediana	1,6	1,7	1,8
	Desvio padrão	0,3	0,5	0,4
	Mínimo	1,2	0,9	0,9
	Máximo	2,2	2,5	2,5
Acima de 7 anos	Média	1,7	1,8	1,7
	Mediana	1,8	1,8	1,7
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,3
	Mínimo	1,0	0,9	0,9
	Máximo	2,3	2,3	2,1

Efeito de interação:  $p=0,217$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,244$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,054$





**Gráfico 11: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N: 21)**

**Tempo de corticoterapia:** com relação ao tempo de corticoterapia até 35 meses e maior que 35 meses, não houve diferença entre os grupos de pacientes nem entre os momentos de avaliação (tabela 9, gráfico 12).

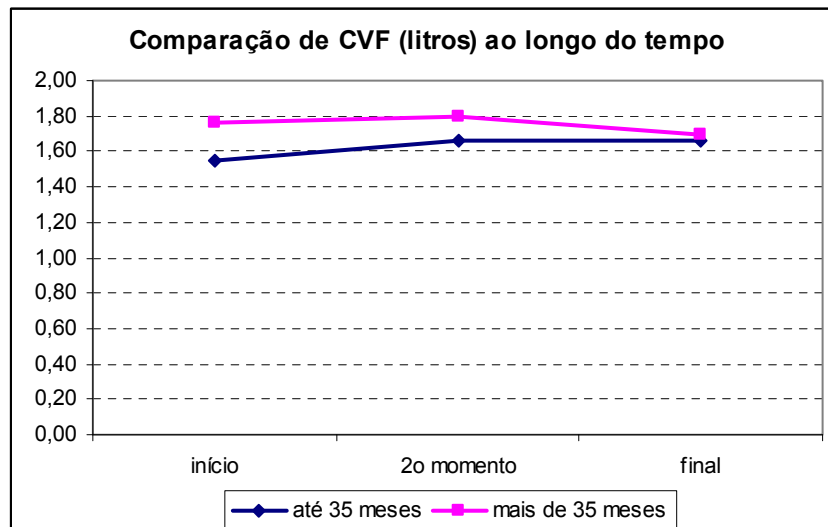
**Tabela 9: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		CVF litros (inicial)	CVF litros (intermediária)	CVF litros (final)
Até 35 meses	Média	1,6	1,7	1,7
	Mediana	1,6	1,7	1,6
	Desvio padrão	0,3	0,4	0,4
	Mínimo	1,0	0,9	0,9
	Máximo	1,9	2,3	2,1
Mais de 35 meses	Média	1,8	1,8	1,7
	Mediana	1,9	1,8	1,7
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,4
	Mínimo	1,2	0,9	0,9
	Máximo	2,3	2,5	2,5

Efeito de interação:  $p=0,302$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,235$

Efeito de grupo (até 35 meses e > 35 meses):  $p=0,114$



**Gráfico 12: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N:21)**

Com relação ao tempo de corticoterapia de até 48 meses e maior que 48 meses, não houve diferença entre os grupos de pacientes nem entre os momentos de avaliação (tabela 10, gráfico 13).

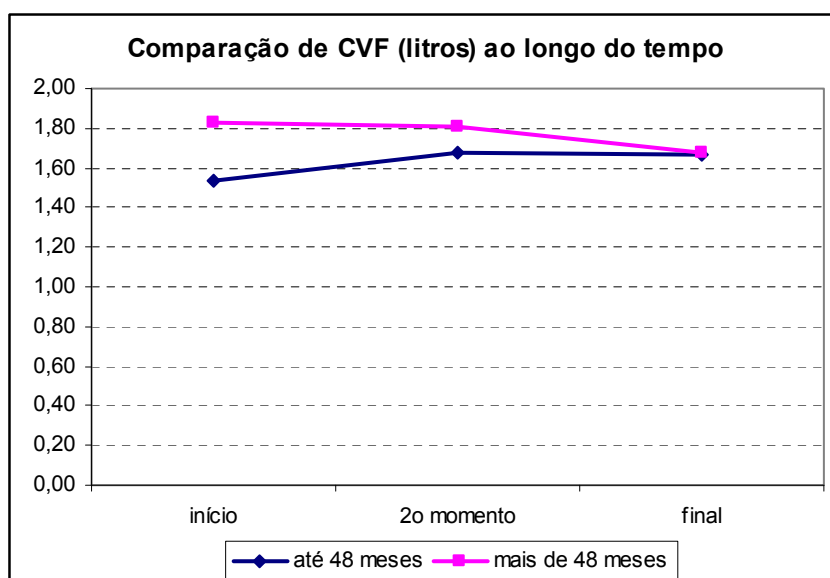
**Tabela 10: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		CVF litros (inicial)	CVF litros (intermediária)	CVF litros (final)
Até 48 meses	Média	1,5	1,7	1,7
	Mediana	1,6	1,7	1,7
	Desvio padrão	0,3	0,4	0,3
	Mínimo	1,0	0,9	0,9
	Máximo	1,9	2,3	2,1
Mais de 48 meses	Média	1,8	1,8	1,7
	Mediana	1,9	1,9	1,7
	Desvio padrão	0,4	0,5	0,4
	Mínimo	1,2	0,9	0,9
	Máximo	2,3	2,5	2,5

Efeito de interação:  $p=0,719$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,296$

Efeito de grupo (até 48 meses e > 48 meses):  $p=0,141$



**Gráfico 13: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N:21)**

**Quadro motor:** não houve diferença em relação ao quadro motor dos pacientes, cadeirantes e deambuladores, nem entre os momentos (tabela 11, gráfico 14).

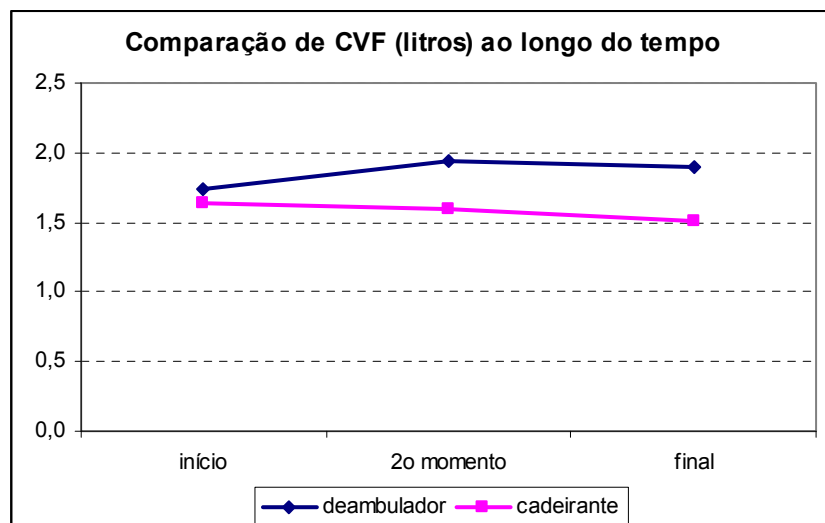
**Tabela 11: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor**

		CVF litros (inicial)	CVF litros (intermediária)	CVF litros (final)
Deambulador	Média	1,7	1,9	1,9
	Mediana	1,8	2,0	2,0
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,3
	Mínimo	1,3	1,4	1,4
	Máximo	2,3	2,5	2,5
Cadeirante	Média	1,6	1,6	1,5
	Mediana	1,8	1,7	1,6
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,3
	Mínimo	1,0	0,9	0,9
	Máximo	2,2	2,0	1,9

Efeito de interação:  $p=0,839$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,372$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,418$



**Gráfico 14: Comparação da CVF (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)**

### Comparação da CVF em valores relativos (%)

**Idade cronológica:** não houve diferença entre pacientes com diferentes idades, nem entre os momentos da avaliação (tabela 12, gráfico 15).

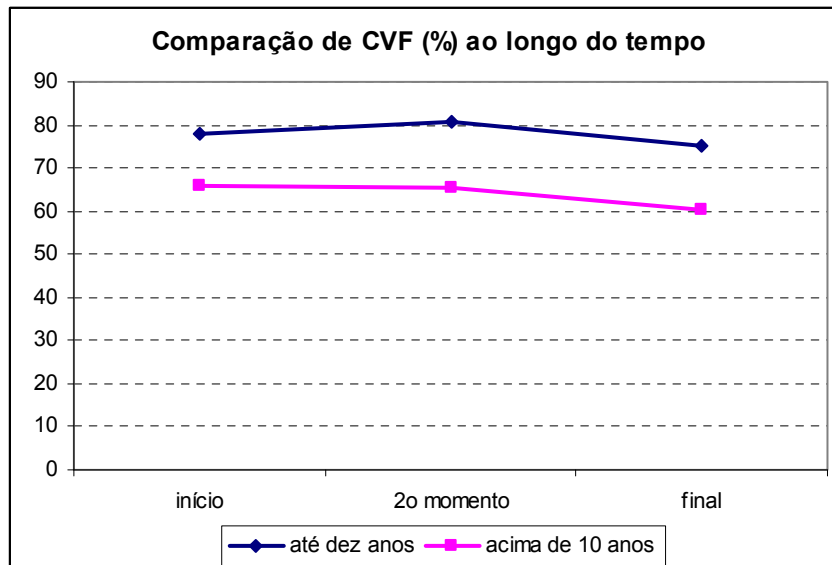
**Tabela 12: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica**

		CVF % predito (inicial)	CVF % predito (intermediária)	CVF % predito (final)
Até 10 anos	Média	78,1	80,6	75,2
	Mediana	79,6	82,1	78,5
	Desvio padrão	12,5	16,6	20,2
	Mínimo	55,3	41,2	34,6
	Máximo	98,4	97,9	104,3
Acima de 10 anos	Média	66,0	65,5	60,5
	Mediana	63,4	59,3	56,0
	Desvio padrão	22,1	24,7	23,6
	Mínimo	33,9	30,8	31,8
	Máximo	108,3	116,4	114,2

Efeito de interação:  $p=0,096$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,590$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,317$



**Gráfico 15: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica (N: 21)**

**Idade de início da corticoterapia:** não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com diferentes idades de início de corticóide, nem entre os momentos das avaliações (tabela 13, gráfico 16).

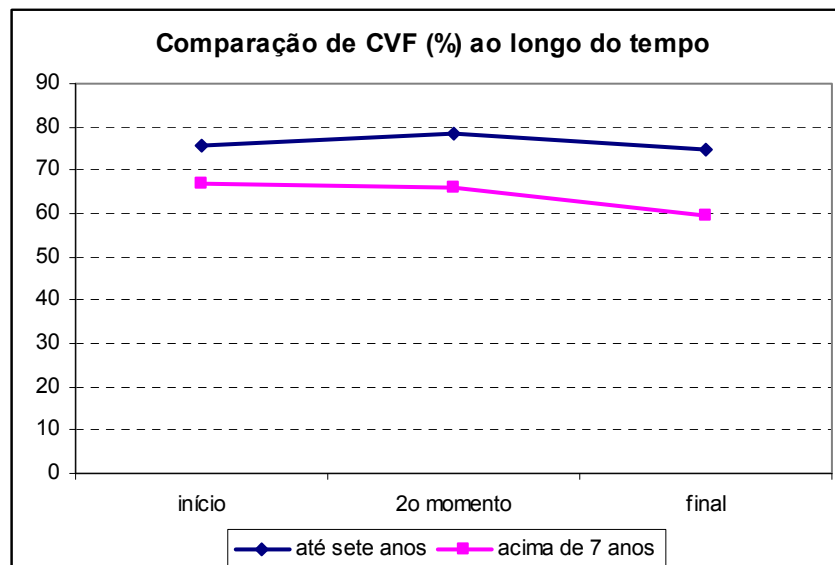
**Tabela 13: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia**

		CVF % predito (inicial)	CVF % predito (intermediária)	CVF % predito (final)
Até sete anos	Média	75,9	78,5	74,7
	Mediana	76,6	81,0	72,3
	Desvio padrão	16,3	22,5	25,5
	Mínimo	52,1	41,2	34,6
	Máximo	108,3	116,4	114,2
Acima de 7 anos	Média	66,9	66,1	59,6
	Mediana	64,7	65,5	56,2
	Desvio padrão	21,3	21,7	18,5
	Mínimo	33,9	30,8	31,8
	Máximo	98,4	100,7	90,0

Efeito de interação:  $p=0,238$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,619$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,252$



**Gráfico 16: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N:21)**

**Tempo de corticoterapia:** nota-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com diferentes tempos de uso de corticóide, nem entre os momentos das avaliações (tabela 14 e 15, gráfico 17 e 18).

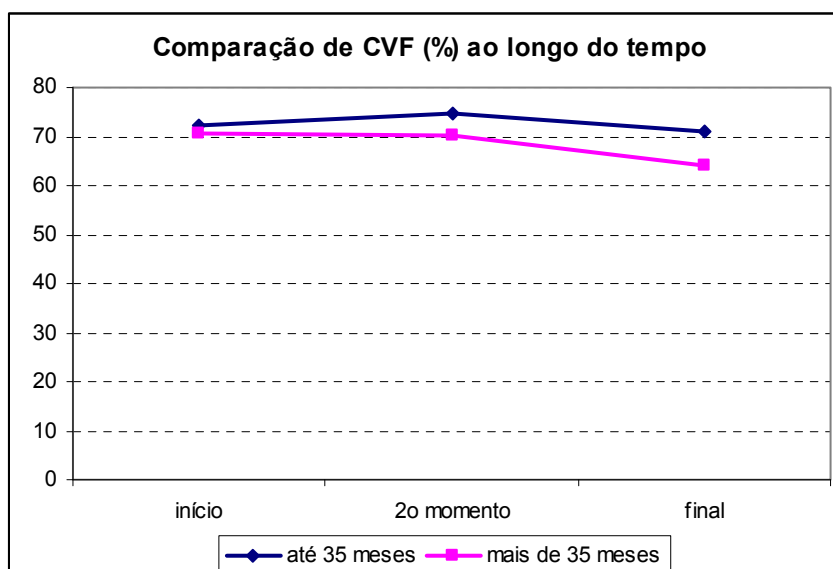
**Tabela 14: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia**

		CVF % predito (inicial)	CVF % predito (intermediária)	CVF % predito (final)
Até 35 meses	Média	72,1	74,5	71,2
	Mediana	79,6	82,1	74,6
	Desvio padrão	21,5	23,6	25,1
	Mínimo	33,9	30,8	31,8
	Máximo	98,4	97,9	104,3
Mais de 35 meses	Média	70,6	70,4	64,1
	Mediana	66,1	66,3	64,7
	Desvio padrão	18,5	22,5	22,0
	Mínimo	45,6	41,2	34,6
	Máximo	108,3	116,4	114,2

Efeito de interação:  $p=0,193$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,515$

Efeito de grupo (até 35 meses e > 35 meses):  $p=0,071$



**Gráfico 17: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**



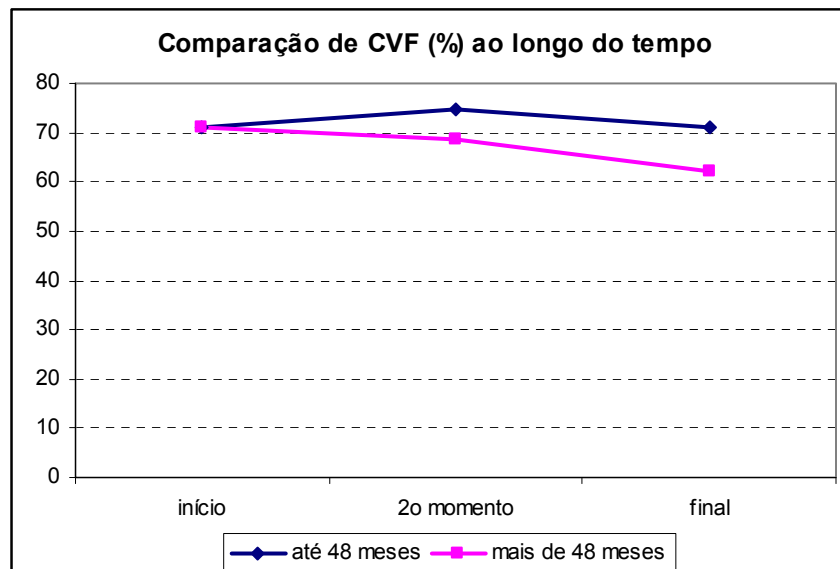
**Tabela 15: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		CVF % predito (inicial)	CVF % predito (intermediária)	CVF % predito (final)
Até 48 meses	Média	71,2	74,9	71,1
	Mediana	79,6	82,1	70,8
	Desvio padrão	21,1	22,5	22,4
	Mínimo	33,9	30,8	31,8
	Máximo	98,4	100,7	104,3
Mais de 48 meses	Média	71,2	68,8	62,1
	Mediana	69,3	65,9	60,2
	Desvio padrão	17,9	23,2	23,7
	Mínimo	52,1	41,2	34,6
	Máximo	108,3	116,4	114,2

Efeito de interação:  $p=0,520$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,713$

Efeito de grupo (até 48 meses e > 48 meses):  $p=0,081$



**Gráfico 18: CVF em valores relativos (%), considerando a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**

**Quadro motor:** não houve diferença entre pacientes cadeirantes e deambuladores, nem diferença entre os momentos das avaliações (tabela 16, gráfico 19).

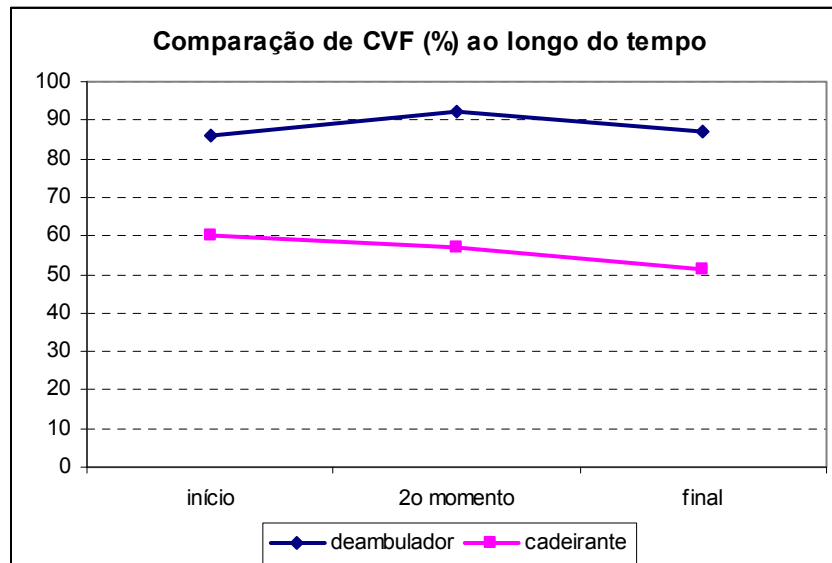
**Tabela 16: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor**

		CVF % predito (inicial)	CVF % predito (intermediária)	CVF % predito (final)
Deambulador	média	86,2	92,3	87,2
	mediana	80,1	90,3	81,2
	desvio padrão	10,6	11,5	15,6
	mínimo	75,4	79,9	64,7
	máximo	108,3	116,4	114,2
Cadeirante	média	60,0	56,7	51,5
	mediana	58,7	52,9	51,6
	desvio padrão	16,3	15,1	13,3
	mínimo	33,9	30,8	31,8
	máximo	98,4	82,1	70,8

Efeito de interação:  $p=0,676$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,654$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p > 0,999$



**Gráfico 19: Comparação da CVF (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)**

#### **Comparação do VEF1 em valores absolutos (litros)**

O VEF1 (em litros) não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os diferentes grupos de interesse, nem entre os três momentos avaliados em relação a todas as comparações abaixo:

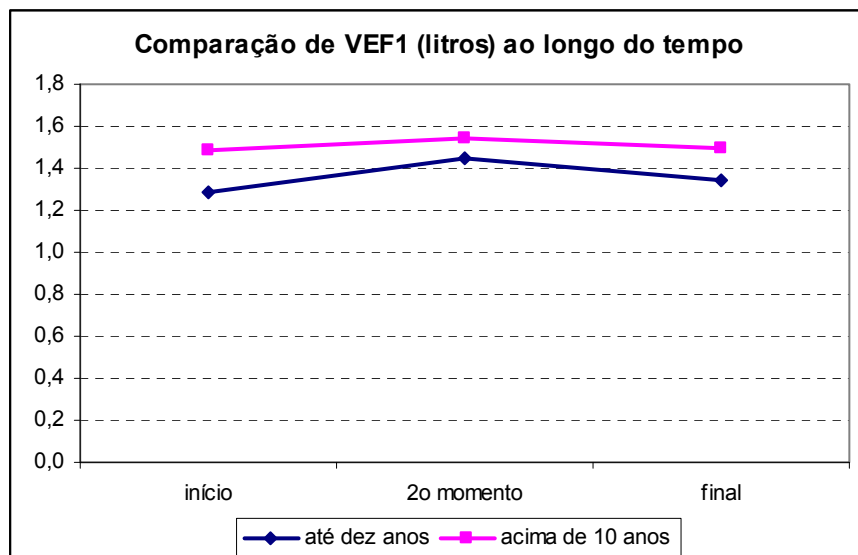
**Tabela 17: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica**

		VEF1 litros (inicial)	VEF1 litros (intermediária)	VEF1 litros (final)
Até 10 anos	Média	1,3	1,5	1,3
	Mediana	1,3	1,4	1,4
	Desvio padrão	0,3	0,5	0,4
	Mínimo	0,8	0,6	0,6
	Máximo	1,7	2,2	1,9
Acima de 10 anos	Média	1,5	1,5	1,5
	Mediana	1,5	1,6	1,5
	Desvio padrão	0,4	0,3	0,3
	Mínimo	0,9	0,9	0,9
	Máximo	2,0	2,1	2,2

Efeito de interação:  $p=0,139$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,354$

Efeito de grupo (Grupo1 e Grupo2):  $p=0,161$



**Gráfico 20: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica (N: 21)**

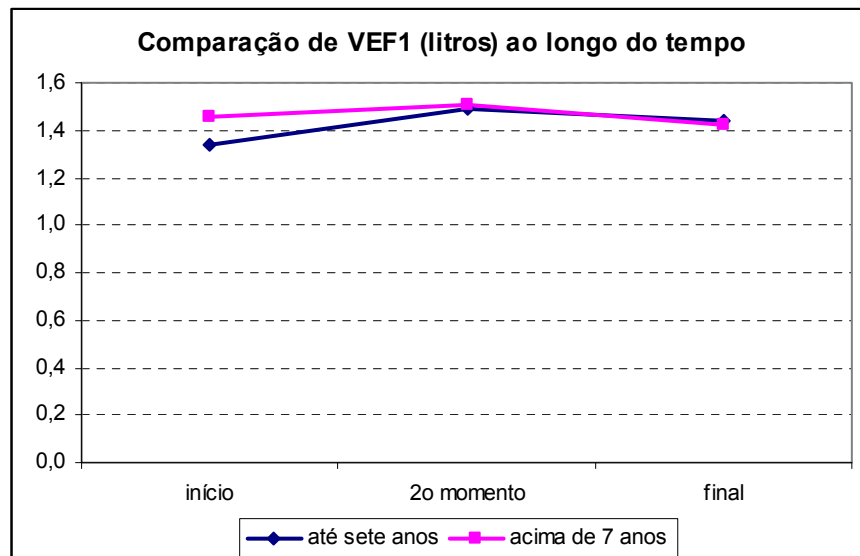
**Tabela 18: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia**

		VEF1 litros (inicial)	VEF1 litros (intermediária)	VEF1 litros (final)
Até sete anos	Média	1,3	1,5	1,4
	Mediana	1,2	1,6	1,4
	Desvio padrão	0,3	0,5	0,5
	Mínimo	0,8	0,6	0,6
	Máximo	1,8	2,2	2,2
Acima de sete anos	Média	1,5	1,5	1,4
	Mediana	1,3	1,6	1,4
	Desvio padrão	0,4	0,3	0,2
	Mínimo	0,9	0,9	0,9
	Máximo	2,0	1,9	1,7

Efeito de interação:  $p=0,182$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,325$

Efeito de grupo (Grupo1 e Grupo2):  $p=0,057$



**Gráfico 21: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia (N: 21)**

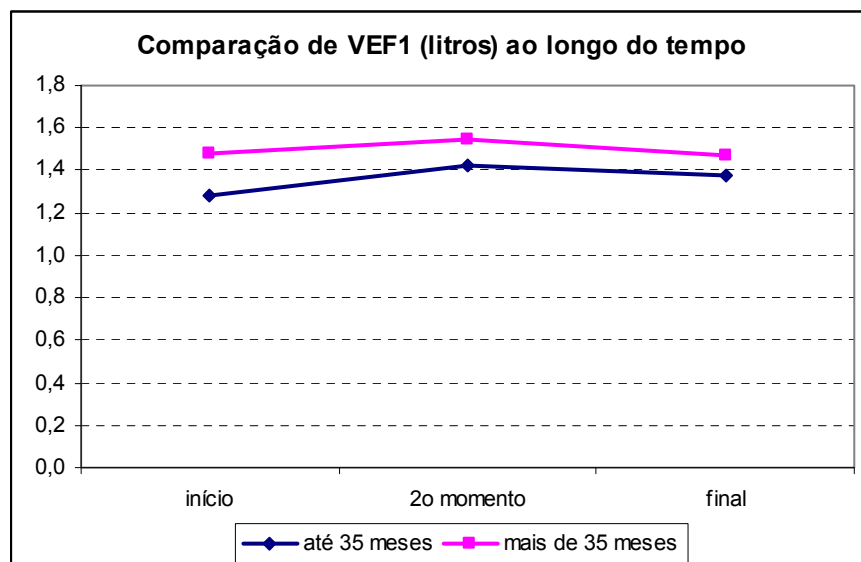
**Tabela 19: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		VEF1 litros (inicial)	VEF1 litros (intermediária)	VEF1 litros (final)
Até 35 meses	Média	1,3	1,4	1,4
	Mediana	1,3	1,4	1,4
	Desvio padrão	0,3	0,4	0,3
	Mínimo	0,9	0,9	0,9
	Máximo	1,7	1,9	1,9
Mais de 35 meses	Média	1,5	1,6	1,5
	Mediana	1,6	1,7	1,5
	Desvio padrão	0,4	0,4	0,4
	Mínimo	0,8	0,6	0,6
	Máximo	2,0	2,2	2,2

Efeito de interação:  $p=0,134$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,329$

Efeito de grupo (até 35 meses e > 35 meses):  $p=0,149$



**Gráfico 22: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**

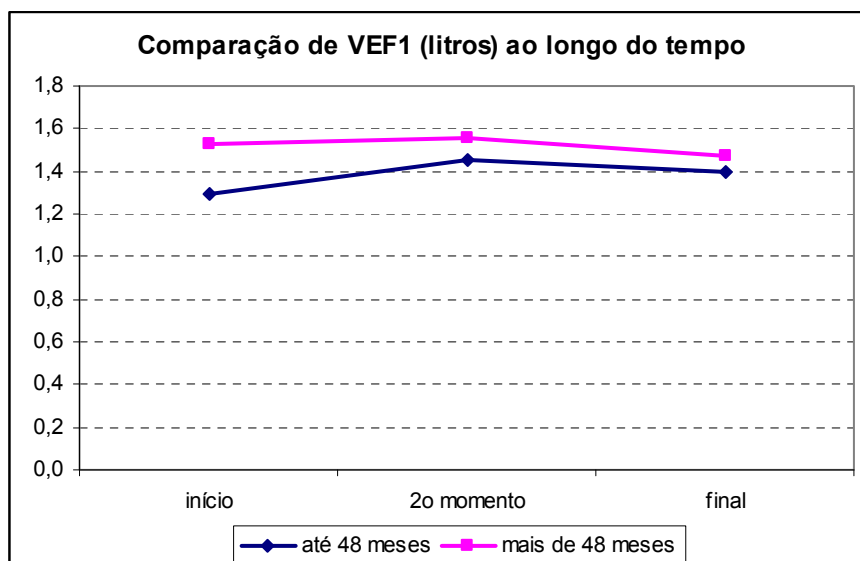
**Tabela 20: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia**

		VEF1 litros (inicial)	VEF1 litros (intermediária)	VEF1 litros (final)
Até 48 meses	Média	1,3	1,5	1,4
	Mediana	1,3	1,4	1,4
	Desvio padrão	0,3	0,3	0,2
	Mínimo	0,9	0,9	0,9
	Máximo	1,7	1,9	1,9
Mais de 48 meses	Média	1,5	1,6	1,5
	Mediana	1,7	1,7	1,6
	Desvio padrão	0,4	0,5	0,4
	Mínimo	0,8	0,6	0,6
	Máximo	2,0	2,2	2,2

Efeito de interação -  $p= 0,257$

Efeito de Tempo (momento1, 2 e 3) -  $p= 0,308$

Efeito de grupo (até 48 meses e > 48 meses) -  $p= 0,157$



**Gráfico 23: VEF1 em valores absolutos (litros), considerando a avaliação inicial, nove a 12 meses (2º momento) e 21 a 24 meses (final) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**

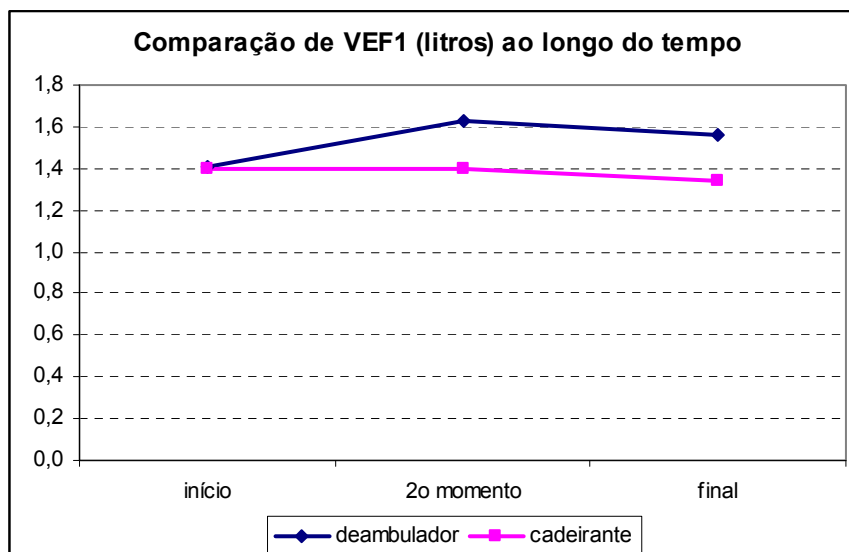
**Tabela 21: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor**

		VEF1 litros (inicial)	VEF1 litros (intermediária)	VEF1 litros (final)
Deambulador	média	1,4	1,6	1,6
	mediana	1,3	1,8	1,5
	desvio padrão	0,3	0,4	0,3
	mínimo	1,1	1,0	1,0
	máximo	2,0	2,2	2,2
Cadeirante	média	1,4	1,4	1,3
	mediana	1,5	1,5	1,4
	desvio padrão	0,4	0,4	0,3
	mínimo	0,8	0,6	0,6
	máximo	1,9	1,8	1,7

Efeito de interação:  $p=0,502$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,426$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,181$



**Gráfico 24: Comparação do VEF1 (litros) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)**



### Comparação do VEF1 em valores relativos (%)

Também em relação ao VEF1 em valores relativos (%), nas comparações a seguir não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os diferentes grupos de interesse nem entre os três momentos avaliados.

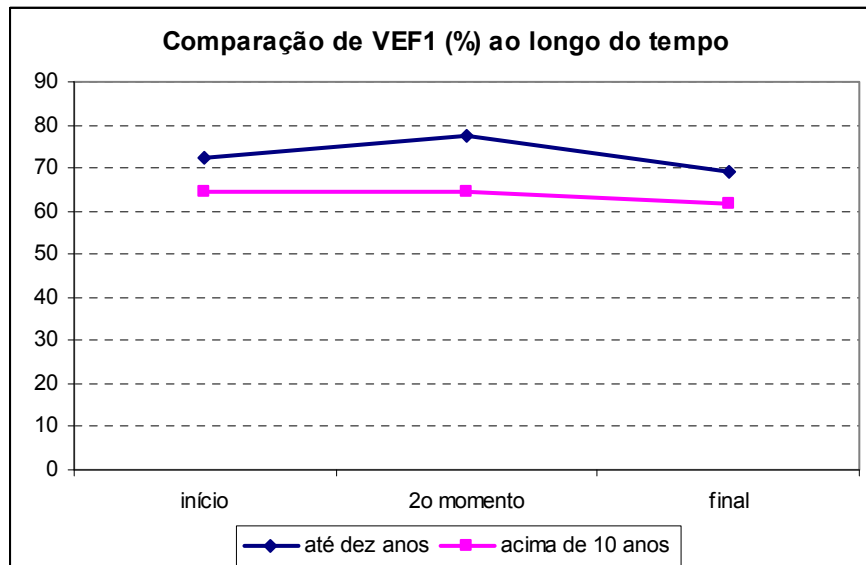
**Tabela 22: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica**

		VEF1 % predito (inicial)	VEF1 % predito (intermediária)	VEF1 % predito (final)
Até 10 anos	Média	72,5	77,4	69,1
	Mediana	71,9	83,6	64,5
	Desvio padrão	17,4	20,8	22,0
	Mínimo	40,7	30,8	26,6
	Máximo	95,1	100,0	106,8
Acima de 10 anos	Média	64,3	64,5	61,8
	Mediana	61,4	58,7	56,6
	Desvio padrão	20,6	22,5	22,3
	Mínimo	36,9	33,4	35,0
	Máximo	99,5	115,2	115,2

Efeito de interação:  $p=0,160$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,436$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,175$



**Gráfico 25: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade cronológica (N: 21)**

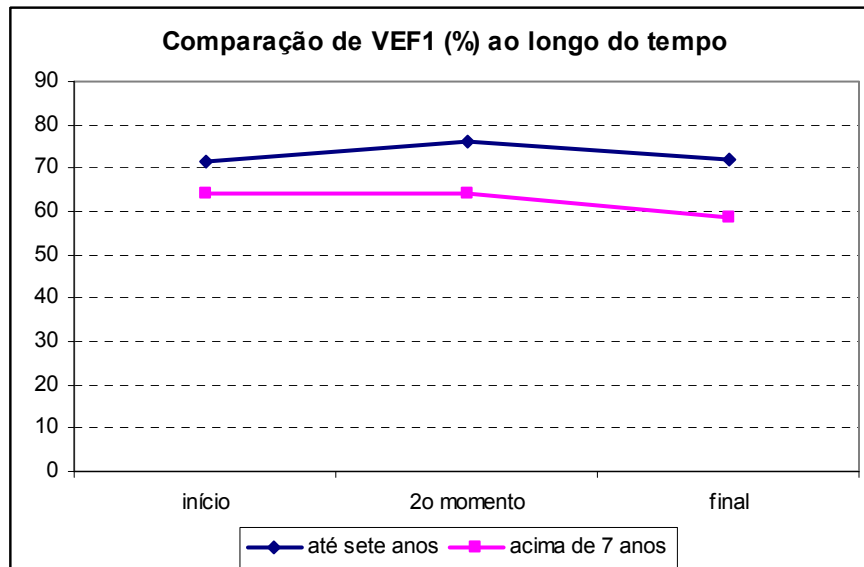
**Tabela 23: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início de corticoterapia**

		VEF1 % predito (inicial)	VEF1 % predito (intermediária)	VEF1 % predito (final)
até sete anos	média	71,6	76,2	72,1
	mediana	75,0	74,3	68,2
	desvio padrão	19,1	24,8	26,6
	mínimo	40,7	30,8	26,6
	máximo	99,5	115,2	115,2
acima de sete anos	média	64,3	64,3	58,5
	mediana	64,0	63,3	59,0
	desvio padrão	19,6	19,0	15,2
	mínimo	36,9	33,4	35,0
	máximo	95,1	95,5	87,8

Efeito de interação:  $p=0,180$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,384$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,224$



**Gráfico 26: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação à idade de início da corticoterapia (N: 21)**

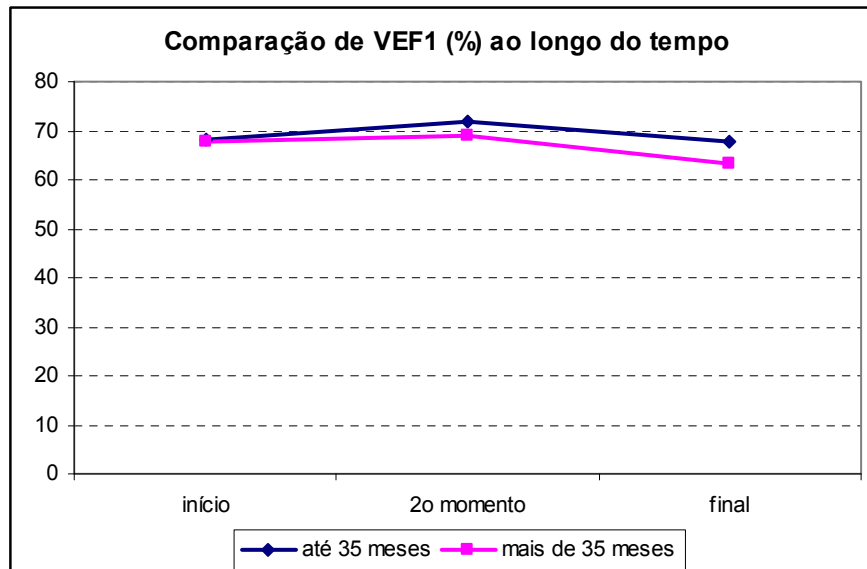
**Tabela 24: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		VEF1 % predito (inicial)	VEF1 % predito (intermediária)	VEF1 % predito (final)
Até 35 meses	Média	68,1	71,9	67,9
	Mediana	68,3	77,1	67,7
	Desvio padrão	21,6	22,2	23,4
	Mínimo	36,9	33,4	35,0
	Máximo	95,1	100,0	106,8
Mais de 35 meses	Média	67,6	68,8	63,2
	Mediana	68,9	64,9	61,6
	Desvio padrão	18,6	23,0	21,8
	Mínimo	40,7	30,8	26,6
	Máximo	99,5	115,2	115,2

Efeito de interação:  $p=0,099$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,339$

Efeito de grupo (até 35 meses e > 35 meses):  $p=0,059$



**Gráfico 27: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**

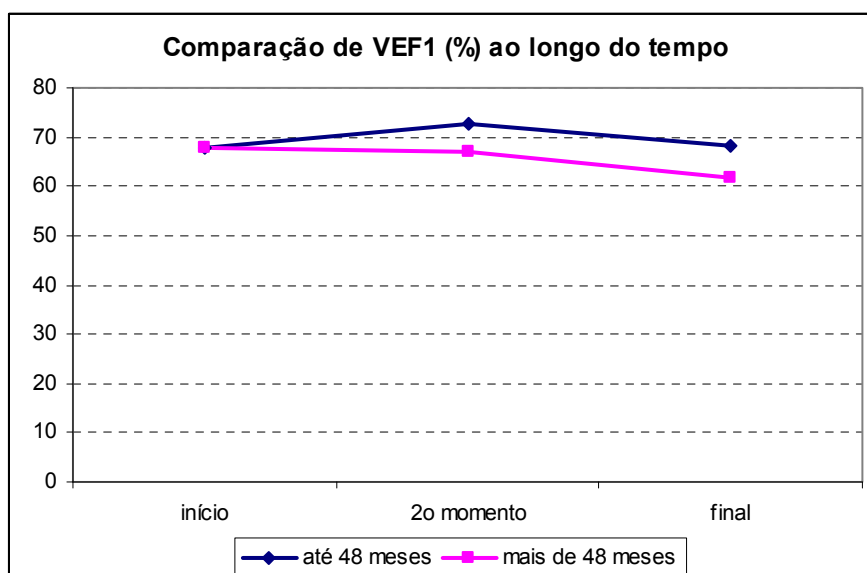
**Tabela 25: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		VEF1 % predito (inicial)	VEF1 % predito (intermediária)	VEF1 % predito (final)
Até 48 meses	Média	67,9	72,7	68,1
	Mediana	68,9	76,6	62,6
	Desvio padrão	20,7	21,0	20,9
	Mínimo	36,9	33,4	35,0
	Máximo	95,1	100,0	106,8
Mais de 48 meses	Média	67,6	67,0	61,6
	Mediana	66,6	64,8	62,9
	Desvio padrão	18,7	24,2	23,6
	Mínimo	40,7	30,8	26,6
	Máximo	99,5	115,2	115,2

Efeito de interação:  $p=0,196$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,396$

Efeito de grupo (até 48 meses e > 48 meses):  $p=0,073$



**Gráfico 28: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao tempo de corticoterapia (N: 21)**

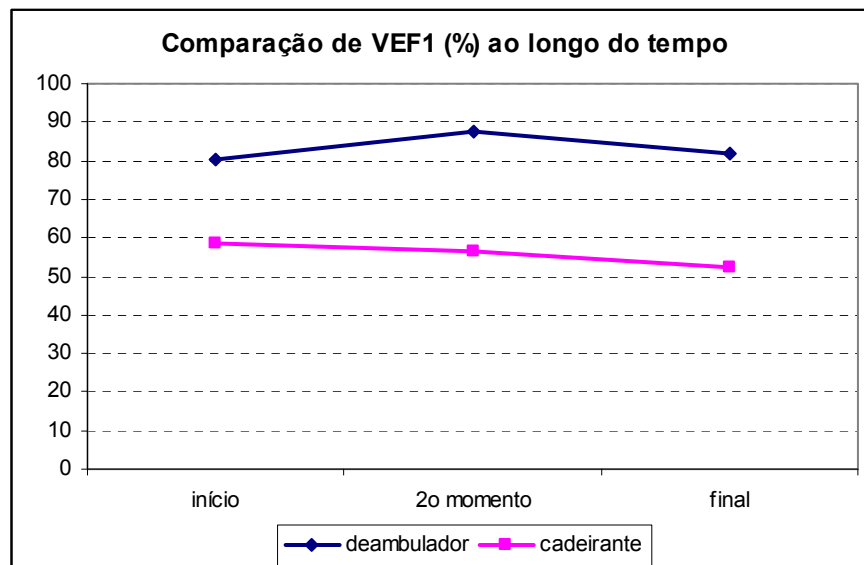
**Tabela 26: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor**

		VEF1 % predito (inicial)	VEF1 % predito (intermediária)	VEF1 % predito (final)
Deambulador	Média	80,4	87,8	82,1
	Mediana	79,4	87,4	78,0
	Desvio padrão	13,9	15,9	19,1
	Mínimo	57,8	64,9	62,6
	Máximo	99,5	115,2	115,2
Cadeirante	Média	58,3	56,7	52,2
	Mediana	56,5	53,3	52,5
	Desvio padrão	17,5	16,1	13,9
	Mínimo	36,9	30,8	26,6
	Máximo	95,1	83,6	72,8

Efeito de interação:  $p=0,382$

Efeito de tempo (momento 1, 2 e 3):  $p=0,416$

Efeito de grupo (Grupo 1 e Grupo 2):  $p=0,981$



**Gráfico 29: Comparação do VEF1 (%) entre a avaliação inicial, momento intermediário (nove a 12 meses) e avaliação final (21 a 24 meses) em relação ao quadro motor (N: 21)**

## 5.2. Análise das Pressões Respiratórias

Os resultados referentes às pressões respiratórias (Plmáx e PEmáx) foram obtidos em cmH<sub>2</sub>O (valores absolutos) e percentual do predito (valores relativos) (Anexos IX e X). Os dados foram analisados e comparados de acordo com os seguintes agrupamentos:

- Avaliação I: inicial, N: 74;
- Avaliação II: retorno no período de três a seis meses, N: 55;
- Avaliação III: retorno no período de nove a 12 meses, N: 24.

As comparações entre as avaliações foram analisadas da mesma forma que as de função pulmonar, em relação:

- à amostra total de cada grupo;

- à idade cronológica, neste caso separada em até 11 anos e após 11 anos, visto que a partir desta faixa de corte se observou a mediana da maior parte dos dados de cada grupo.
- à idade de início da corticoterapia: antes e após sete anos, antes e após 10 anos;
- ao tempo de corticoterapia: antes e após 35 meses. Não foi avaliado o tempo de corte de até 48 meses e após 48 meses, pois para as pressões respiratórias foram realizadas somente três avaliações;
- ao quadro motor (deambulador ou cadeirante).

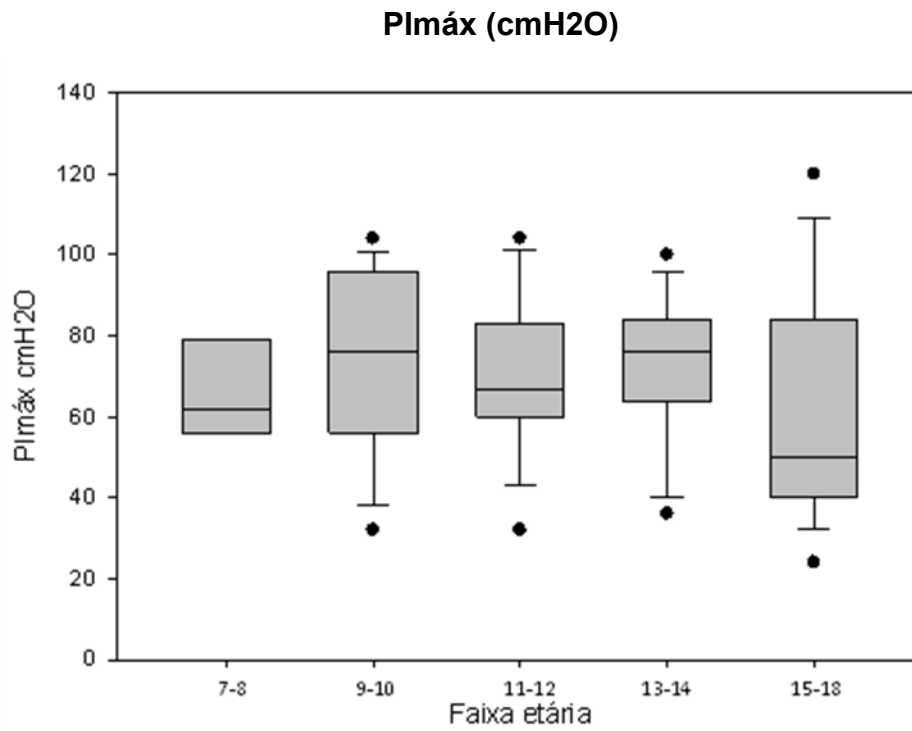
#### **Perfil da amostra da avaliação I (N: 74)**

O número de pacientes em cada idade por ocasião da avaliação inicial obedeceu à seguinte distribuição:

<b>Idade</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>N:</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

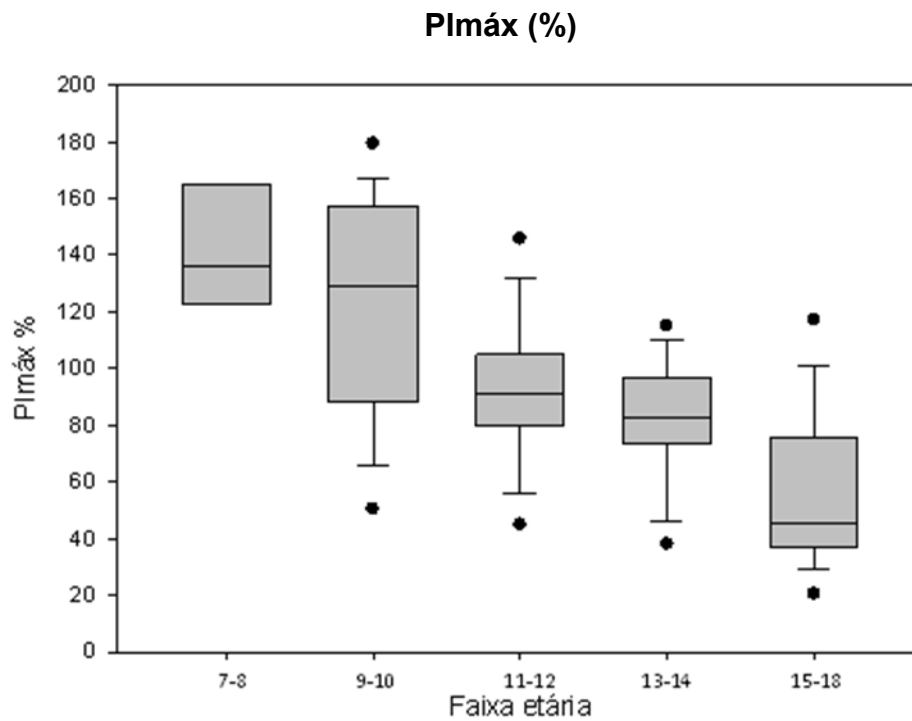
Estes 74 pacientes fazem parte da amostra anteriormente analisada (n=86). Os demais não foram capazes de realizar a avaliação adequadamente por dificuldade de compreensão ou não obtiveram resultados fidedignos. Na avaliação inicial foi possível observar que a média da PImáx em valores absolutos manteve-se entre 60 e 80 cmH<sub>2</sub>O até a faixa etária de 13 a 14 anos. Em valores relativos, na faixa de idade entre 15 e 18 anos observou-se um declínio abaixo de 80% do predito normal. A PEmáx em valores absolutos manteve-se entre 60 e 80 cmH<sub>2</sub>O até a faixa etária entre 11 e 12

anos, e em valores relativos caiu abaixo de 80% na faixa de nove a 10 anos de idade (gráficos 30 a 33).

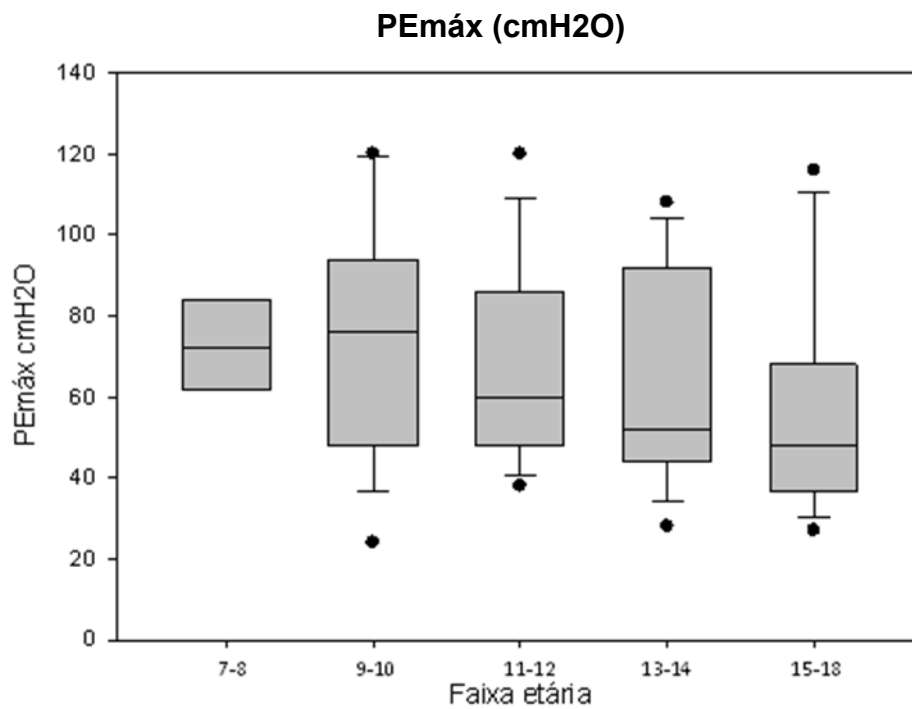


**Gráfico 30: Média da PI<sub>máx</sub> em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) por faixa etária**

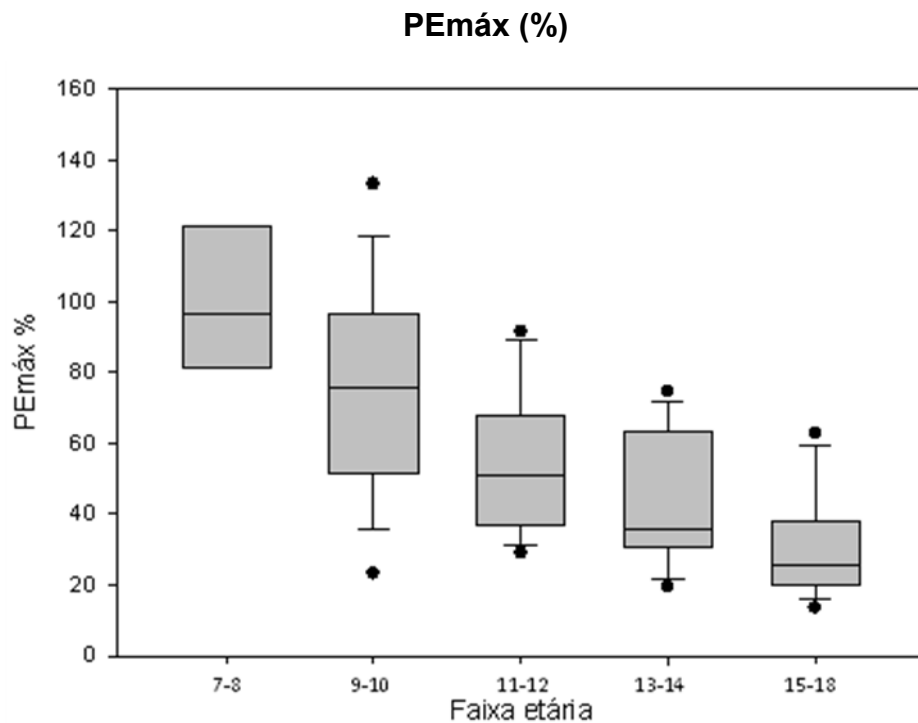




**Gráfico 31: Média da PI<sub>máx</sub> em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) por faixa etária**



**Gráfico 32: Média da PE<sub>máx</sub> em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) por faixa etária**



**Gráfico 33: Média da PEmáx em valores relativos (percentual do predito) na avaliação I (inicial) por faixa etária**

#### **Perfil da amostra da avaliação II (N: 55)**

A média ( $\pm$ DP) da Plmáx neste grupo foi de  $71,75 \pm 22,80$  cmH<sub>2</sub>O e de  $95,98\% \pm 42,51$  % em valores absolutos e relativos, respectivamente. A PEmáx apresentou média ( $\pm$ DP) de  $71,11 \pm 23,57$  cmH<sub>2</sub>O e de  $58,88 \pm 29,39$  % em valores absolutos e relativos, respectivamente.

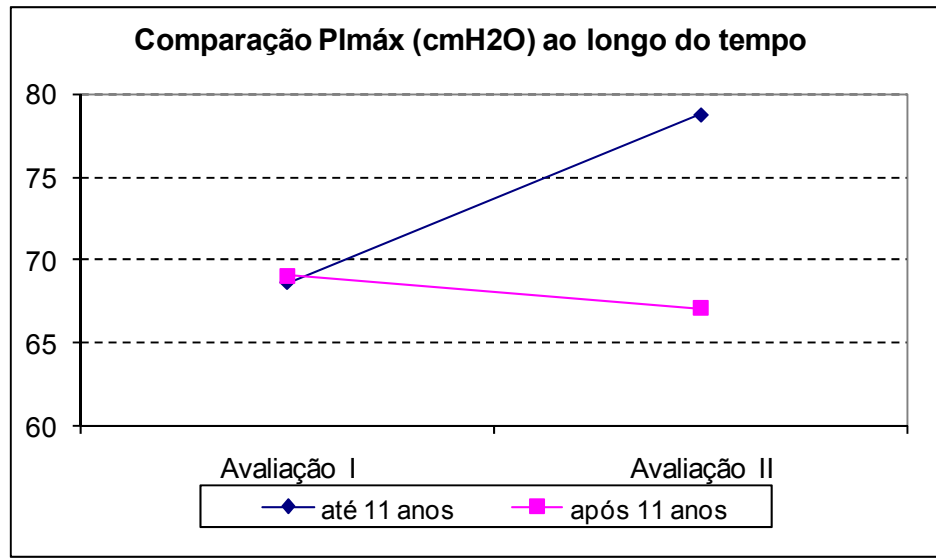
Os dados da Plmáx e PEmáx dos 55 pacientes que retornaram em um período de três a seis meses foram comparados com os dados correspondentes da avaliação I (inicial).

Não se observou variação estatisticamente significativa da média da Plmáx entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) na amostra total (N: 55; oito a 18 anos de

idade). Quando a amostra foi dividida por idade ( $\leq 11$  anos e  $> 11$  anos), verificou-se que os pacientes  $\leq 11$  anos apresentaram um ganho estatisticamente significativo da PImáx em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) (tabela 27 e gráfico 34).

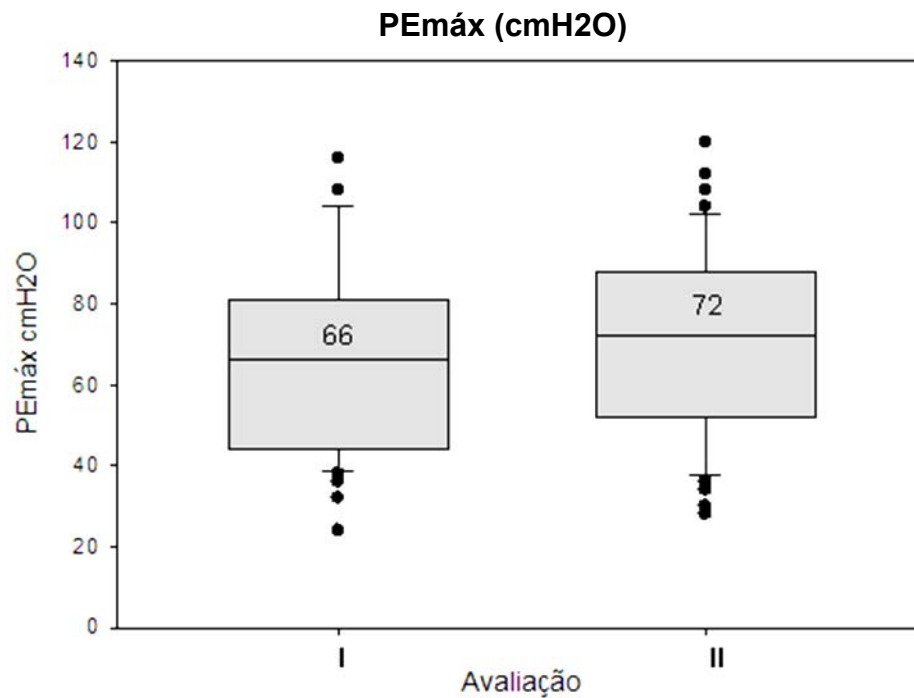
**Tabela 27: Comparação da PImáx (cmH<sub>2</sub>O) entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação à idade cronológica**

		PImáx (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação I	PImáx (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação II
Até 11 anos (N: 24), p=0,012	Média	68,6	78,8
	Mediana	68,0	76,0
	Desvio padrão	20,6	17,7
	Mínimo	32,0	48,0
	Máximo	104,0	120,0
Após 11 anos (N: 30), p=0,399.	Média	69,0	67,1
	Mediana	69,5	64,0
	Desvio padrão	22,6	25,1
	Mínimo	36,0	32,0
	Máximo	120,0	120,0



**Gráfico 34: Comparação entre a média da PImax em valores absolutos (cmH2O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação à idade cronológica. Até 11 anos (N: 24),  $p=0,012$ ; após 11 anos (N: 30),  $p=0,399$**

A comparação da média da PEmax em valores absolutos (cmH2O) revelou aumento estatisticamente significativo entre a avaliação I (inicial) e II (em período de três a seis meses) da amostra total (N: 55; sete a 18 anos) (gráfico 35). Quando a amostra foi dividida por idade ( $\leq 11$  anos e  $> 11$  anos), não se observou um ganho estatisticamente significativo.

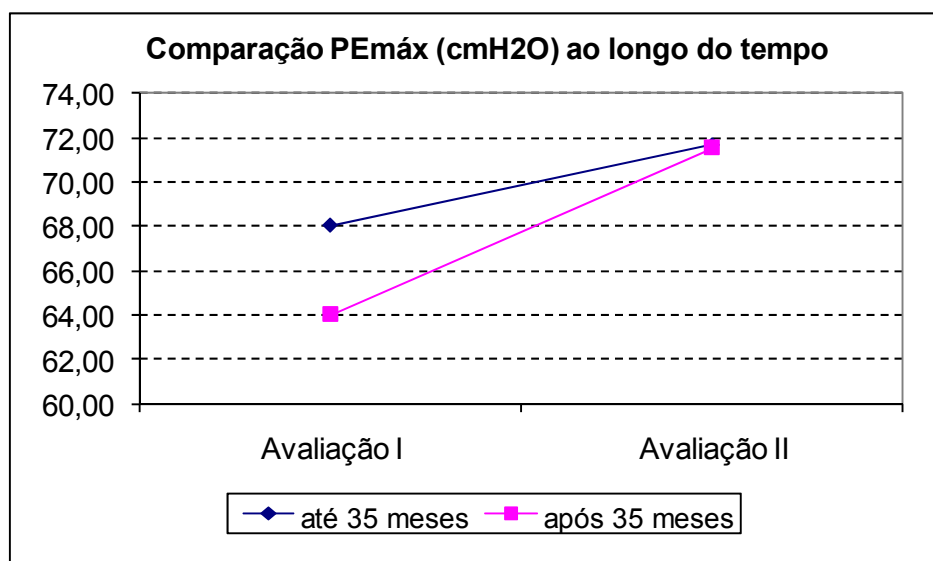


**Gráfico 35: Comparação da média da PEmáx em valores absolutos (cmH2O) entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses). Amostra total (sete a 18 anos), N: 55;  $p = 0,016$**

Com relação ao tempo de corticoterapia, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da PImáx na avaliação I comparadas às da avaliação II. Já a PEmáx em valores absolutos apresentou um aumento estatisticamente significativo nos pacientes com tempo de corticoterapia maior que 35 meses (tabela 28 e gráfico 36).

**Tabela 28: Comparação entre a PEmáx (cmH<sub>2</sub>O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação ao tempo de corticoterapia**

		PEmáx (cmH <sub>2</sub> O)	PEmáx (cmH <sub>2</sub> O)
		Avaliação I	Avaliação II
Até 35 meses (N: 21), p=0,505	Média	68,0	71,7
	Mediana	72,0	76,0
	desvio padrão	25,1	24,8
	Mínimo	36,0	28,0
	Máximo	116,0	120,0
Mais de 35 meses (N: 33), p=0,005	Média	64,0	71,5
	Mediana	64,0	72,0
	Desvio padrão	23,1	23,0
	Mínimo	24,0	28,0
	Máximo	108,0	120,0



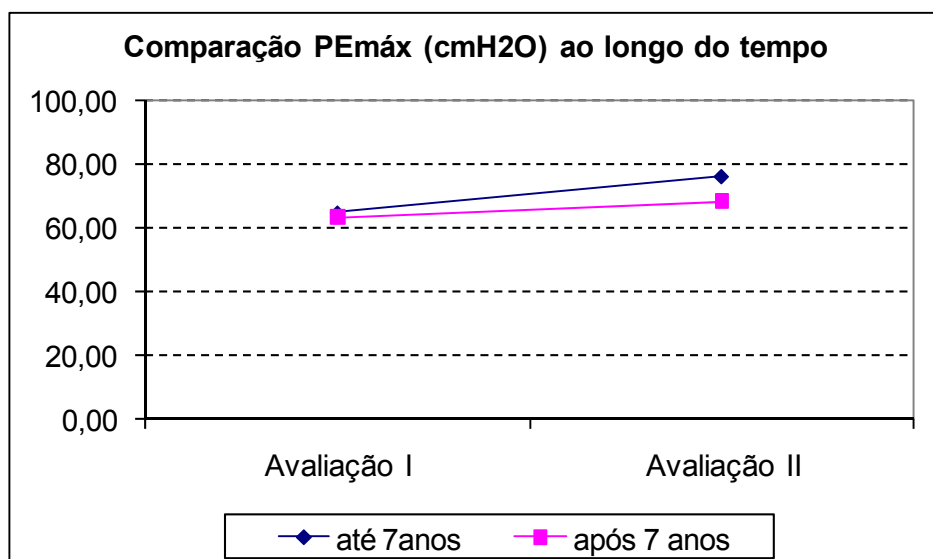
**Gráfico 36: Comparação entre a média da PEmáx em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O), da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação ao tempo de corticoterapia. Até 35 meses (N: 21), p=0,505; mais de 35 meses (N: 33), p=0,005**

Com relação à idade de início da corticoterapia, não se observou variação estatisticamente significativa na média da PImáx; já a média da PEmáx, em valores

absolutos, mostrou aumento estatisticamente significativo nos pacientes que iniciaram o tratamento com menor idade ( $\leq$  sete anos) (tabela 29 e gráfico 37).

**Tabela 29: Comparação entre a PEmáx (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) em relação à idade de início da corticoterapia**

		PEmáx (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação I	PEmáx (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação II
Até sete anos (N: 22), p=0,002	Média	65	71
	Mediana	66	76
	Desvio padrão	22	29
	Mínimo	24	30
	Máximo	108	133
Após sete anos (N: 32), p=0,530	Média	66	68
	Mediana	66	71
	Desvio padrão	25	25
	Mínimo	32	28
	Máximo	116	120



**Gráfico 37: Comparação entre a média da PEmáx em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) da avaliação I (inicial) e II (três a seis meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Até sete anos (N: 22), p=0,002; após sete anos (N: 32), p=0,530**

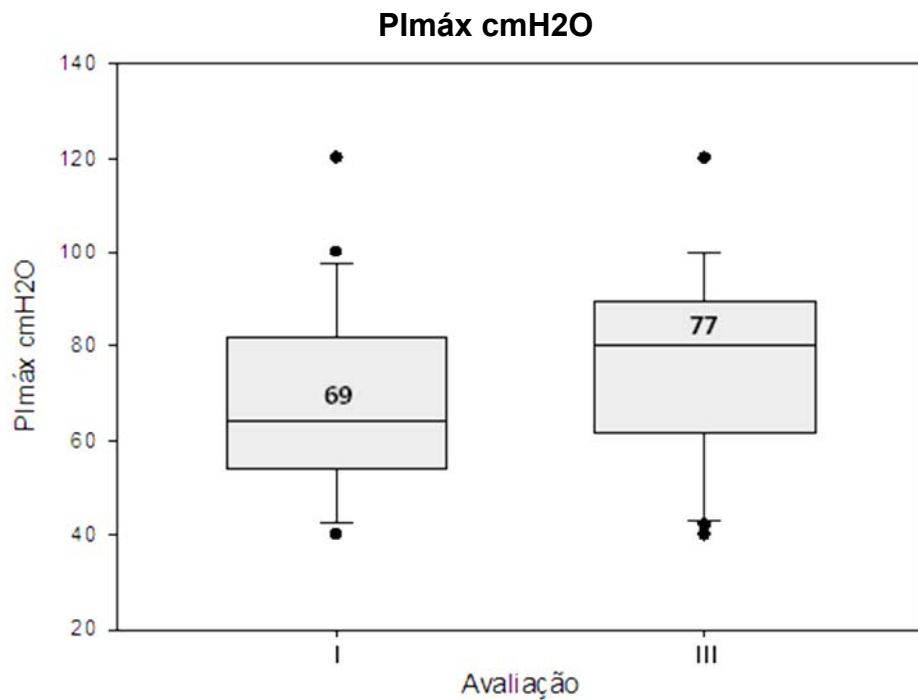
Não houve diferença estatisticamente significativa da média dos valores absolutos da PImáx e PEmáx entre a avaliação I e II dos pacientes cadeirantes e deambuladores.

### **Perfil da amostra da avaliação III (N: 24)**

A média ( $\pm$ DP) da PImáx deste grupo foi de  $76,58 \pm 20,48$  cmH<sub>2</sub>O e de  $103,72 \pm 44,75$  % em valores absolutos e relativos, respectivamente; a PEmáx apresentou média ( $\pm$ DP) de  $75,29 \pm 26,14$  cmH<sub>2</sub>O e de  $61,92 \pm 31,88$  % em valores absolutos e relativos, respectivamente.

Os dados da PImáx e da PEmáx dos 24 pacientes que retornaram após um período de nove a 12 meses foram comparados aos dados correspondentes da avaliação I (inicial). A análise da média da PImáx em valores absolutos revelou um aumento estatisticamente significativo entre a avaliação I e III na amostra total (oito a 18 anos) (gráfico 38). Não se observou alteração da média da PImáx e da PEmáx na análise dos grupos separados por idade.





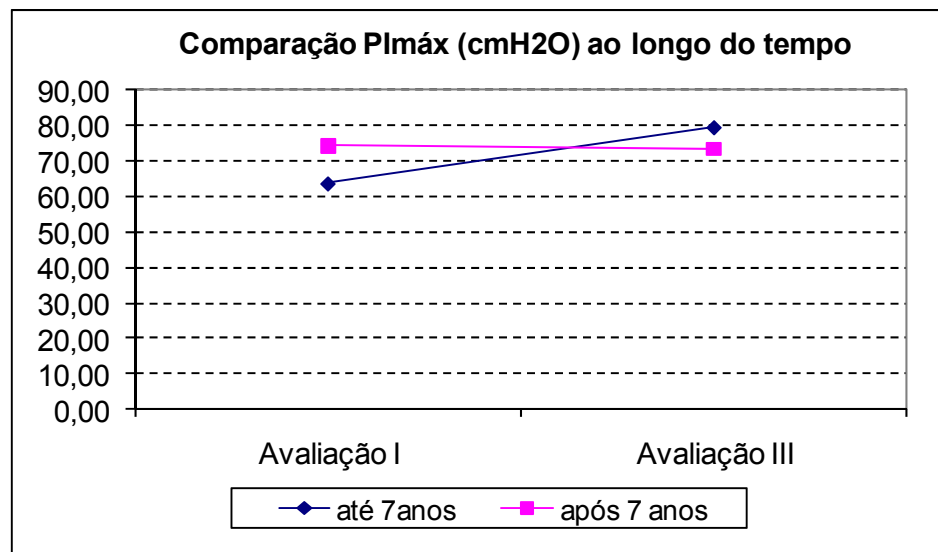
**Gráfico 38: Comparação entre a média da Plmáx em valores absolutos (cmH2O), na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses). Amostra total (oito a 18 anos de idade), N: 24; p=0,022**

Não foi observada alteração da média das pressões respiratórias entre a avaliação I e III com relação ao tempo de corticoterapia ( $\leq 35$  meses e  $> 35$  meses).

Na análise dos grupos separados por idade de início da corticoterapia ( $\leq$  sete anos e  $>$  sete anos;  $< 10$  anos e  $\geq 10$  anos), observou-se que os pacientes que iniciaram o medicamento mais cedo ( $\leq$  sete anos e  $< 10$  anos) apresentaram um aumento estatisticamente significativo da média da Plmáx em valores absolutos (tabela 30 e gráfico 39; tabela 31 e gráfico 40). A média da PEmáx se manteve.

**Tabela 30: Comparação entre a P<sub>lmáx</sub> (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação à idade de início da corticoterapia**

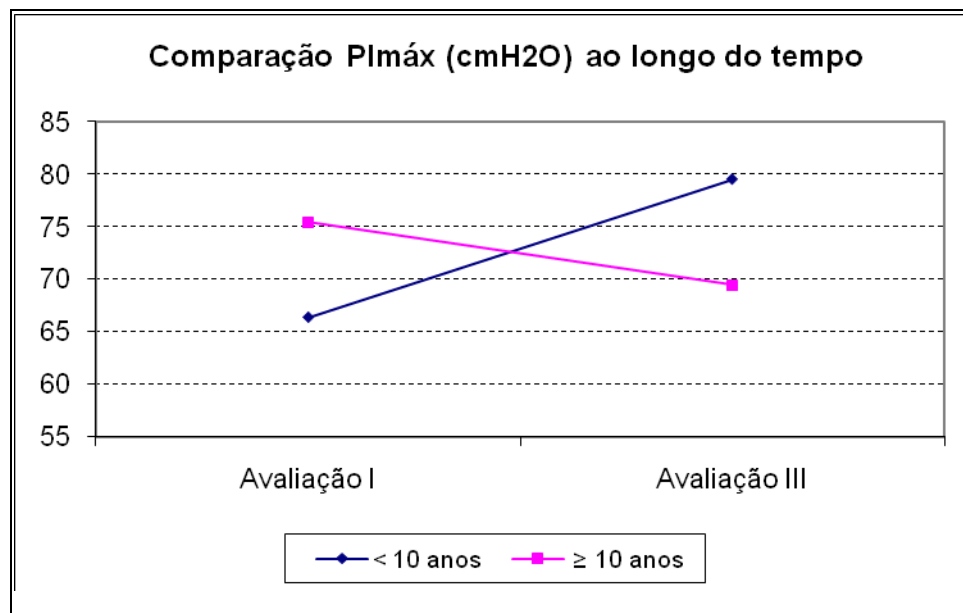
		P <sub>lmáx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação I	P <sub>lmáx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação III
Até sete anos (N: 12), p=0,001	Média	64	80
	Mediana	60	78
	Desvio padrão	21	20
	Mínimo	40	50
	Máximo	120	120
Após sete anos (N: 12), p=0,828	Média	74	74
	Mediana	78	80
	Desvio padrão	20	22
	Mínimo	40	40
	Máximo	100	100



**Gráfico 39: Comparação entre a média da P<sub>lmáx</sub> em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O), na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Até sete anos (N: 12), p<0,001; após sete anos (N: 12), p=0,828**

**Tabela 31: Comparação entre a P<sub>lmáx</sub> (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação à idade de início da corticoterapia**

		P <sub>lmáx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação I	P <sub>lmáx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) Avaliação III
< 10 anos (N: 17), p=0,001	Média	66	80
	Mediana	60	80
	Desvio padrão	19	20
	Mínimo	40	42
	Máximo	120	120
≥10 anos (N: 7), p=0,187	Média	75	69
	Mediana	84	68
	Desvio padrão	24	22
	Mínimo	40	40
	Máximo	100	100

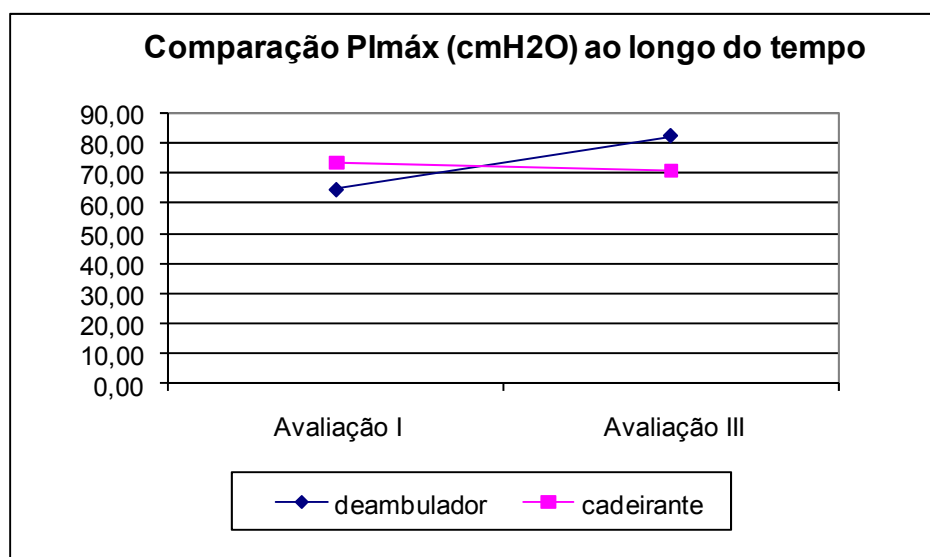


**Gráfico 40: Comparação entre a média da P<sub>lmáx</sub> em valores absolutos (cmH<sub>2</sub>O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação à idade de início da corticoterapia. Menor que 10 anos (N: 17), p<0,001; após 10 anos (N: 7), p=0,187**

Os pacientes deambuladores apresentaram aumento da média da PImáx em valores absolutos na comparação entre a avaliação I com a avaliação III (tabela 32 e gráfico 41). A média da PEmáx manteve-se.

**Tabela 32: Comparação entre a PImáx (cmH2O) na avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) em relação ao quadro motor**

		PImáx (cmH2O) Avaliação I	PImáx (cmH2O) Avaliação III
Dambulador (N: 12), $p < 0,001$	Média	65	82
	Mediana	60	82
	Desvio padrão	20	17
	Mínimo	40	56
	Máximo	120	120
Cadeirante (N: 12), $p = 0,659$	Média	73	71
	Mediana	78	74
	Desvio padrão	22	23
	Mínimo	40	40
	Máximo	100	100



**Gráfico 41: Comparação entre a média da PImáx em valores absolutos (cmH2O) da avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses) com relação ao quadro motor. Deambulador (N: 12),  $p < 0,001$ ; cadeirante (N: 12),  $p = 0,659$**

Para melhor compreensão dos resultados, os dados da função pulmonar e das pressões respiratórias estão resumidos nos quadros 1 a 6.

**Quadro 1: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses)**

**Avaliação I X II**

**N: 38**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Tempo de corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Idade de início da corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Quadro motor**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Quadro 2: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses)**

**Avaliação I X III**

**N: 50**

---

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Tempo de corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Idade de início da corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Quadro motor**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

---

### **Quadro 3: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e IV (15 a 18 meses)**

#### **Avaliação I X VI**

**N: 39**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Aumento
<b>VEF1 %</b>	Manutenção
<b>Tempo de corticoterapia</b>	
<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Aumento no grupo em corticoterapia por um tempo $\leq 35$ meses
<b>VEF1 %</b>	Manutenção
<b>Idade de início da corticoterapia</b>	
<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção
<b>Quadro motor</b>	
<b>CVF L</b>	Aumento nos pacientes deambuladores
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Aumento nos pacientes deambuladores
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Quadro 4: Resultados da função pulmonar na comparação entre a avaliação I (inicial) e V (21 a 24 meses)**
**Avaliação I X V**
**N: 31**


---

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Tempo de corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Idade de início da corticoterapia**

<b>CVF L</b>	Manutenção
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

**Quadro motor**

<b>CVF L</b>	Aumento nos pacientes deambuladores
<b>CVF %</b>	Manutenção
<b>VEF1 L</b>	Manutenção
<b>VEF1 %</b>	Manutenção

---



**Quadro 5: Resultados da média da PImáx e PEmáx na comparação entre a avaliação I (inicial) e II (três a seis meses)**
**Avaliação I X II**
**N: 55**

<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento nos pacientes com idade $\leq 11$ anos
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento na amostra total
<b>PEmáx %</b>	Manutenção
<b>Tempo de corticoterapia</b>	
<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento no grupo em uso do medicamento por um tempo $> 35$ meses
<b>PEmáx %</b>	Manutenção
<b>Idade de início da corticoterapia</b>	
<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento nos pacientes que iniciaram a corticoterapia com idade $\leq$ sete anos
<b>PEmáx %</b>	Manutenção
<b>Quadro motor</b>	
<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PEmáx %</b>	Manutenção

**Quadro 6: Resultados da média da PImáx e PEmáx na comparação entre a avaliação I (inicial) e III (nove a 12 meses)**
**Avaliação I X III**
**N: 24**


---

<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PEmáx %</b>	Manutenção

**Tempo de corticoterapia**

<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PEmáx %</b>	Manutenção

**Idade de início da corticoterapia**

<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento nos pacientes que iniciaram a corticoterapia com idade $\leq$ sete anos e $\leq 10$ anos
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PEmáx %</b>	Manutenção

**Quadro motor**

<b>PImáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Aumento nos pacientes deambuladores
<b>PImáx %</b>	Manutenção
<b>PEmáx cmH<sub>2</sub>O</b>	Manutenção
<b>PEmáx %</b>	Manutenção

---



## 6. Discussão

O ambulatório de DMD do HC-FMUSP recebe cerca de oito a dez novos pacientes por mês, de diversas regiões do país, que em sua grande maioria passam a receber corticoterapia a partir desta admissão. Como o tratamento está indicado em todos os pacientes, exceto se existir contra-indicação clínica de corticoterapia, por motivos éticos não houve possibilidade de um grupo controle.

Em condições ideais, além do grupo controle, seria necessária a uniformização dos métodos de tratamento paliativo, no que diz respeito à fisioterapia e às condições nutricionais. Contudo, apesar de receber orientações médicas e fisioterapêuticas periódicas no ambulatório do HC-FMUSP, os pacientes estão em condições diferentes difíceis de ser controladas, por exemplo, dificuldade de acesso e grau de assiduidade à fisioterapia e aos demais serviços de saúde, nível variável de colaboração e compreensão de familiares ou de cuidadores com relação ao tratamento, variabilidade sócio-econômica, entre outros.

Muitas vezes os meninos chegam ao ambulatório em uma fase tardia da doença, o que impede que o medicamento seja iniciado antes da instalação das incapacidades. Como os pacientes não foram avaliados antes de iniciar a corticoterapia, não foi possível determinar se o seu quadro clínico já demonstrava sinais de evolução mais ou menos acelerada.

Outro fator limitante foi o período de tempo variável em que os pacientes foram reavaliados, por causa da falta dos pacientes às consultas, infecções respiratórias que poderiam interferir nos resultados dos testes, e problemas técnicos com o equipamento.

Esta variabilidade impossibilitou a comparação entre os dados dos cinco tempos de retorno, pois os grupos não foram formados necessariamente pelos mesmos pacientes.

Apesar dos fatores limitantes, o estudo possibilitou a análise de uma amostra de tamanho considerável em acompanhamento por um período de tempo de até dois anos. A Função Pulmonar desta amostra foi avaliada inicialmente, em sua totalidade e verificou-se que a CVF e o VEF1, em valores absolutos, mostraram evolução semelhante à descrita na história natural da doença, ou seja, uma fase de ascensão, na qual seu valor máximo é atingido e, posteriormente, tendência a declínio (Rideau et al, 1981; McDonald et al, 1995 e Hahn et al, 1997). Contudo, em nossa amostra, a faixa de idade em que foi atingido o valor máximo da função pulmonar foi de 13 a 14 anos, enquanto Rideau et al (1981), McDonald, et al (1995) e Hahn et al (1997) referem faixa etária de 10 a 12 anos. Somente Tangsrud et al (2001), ao avaliar 25 pacientes com DMD com média de idade de 12,32 anos, observaram um platô de CVF e VEF1 aos 14 anos. Segundo Rideau et al (1981) e McDonald, et al (1995) a extensão da fase de platô é um parâmetro de bom prognóstico da doença. Com o advento da corticoterapia, tornou-se possível a extensão desta fase e a diminuição da velocidade de queda da CVF após os 10 anos de idade (Biggar et al, 2001; Biggar et al, 2006; Balaban et al, 2005 e Alman et al, 2004), sendo que em nossa casuística confirmou-se esta observação.

Quando a CVF e o VEF1 foram avaliados em valores relativos (percentual do predito), na análise da amostra global observou-se um declínio progressivo que também foi verificado por McDonald et al (1995) e Tangsrud et al (2001), na história natural da doença. Alman et al (2004) e Biggar et al (2006) que estudaram a função pulmonar de pacientes sob corticoterapia também observaram um declínio progressivo

da CVF em valores relativos, contudo, com menor velocidade de perda comparado ao grupo controle.

Segundo Phillips et al (2001), no momento que a CVF atinge 1 L, a expectativa de vida se reduz a três anos. Em nosso estudo, provavelmente devido ao efeito da corticoterapia, somente quatro pacientes apresentaram este valor da função pulmonar; ambos haviam iniciado o medicamento tardiamente e um deles faleceu durante o período do estudo, devido inicialmente a complicações respiratórias. O outro paciente faleceu devido a causas cardíacas, o que ocorre com boa parte dos pacientes com DMD que ao longo da evolução manifestam cardiomiopatia dilatada, insuficiência cardíaca e encurtamento da sobrevida (Markham et al, 2005; Eagle, et al, 2002).

A variação dos parâmetros respiratórios em comparação com os dados iniciais, registrada ao longo do tempo da avaliação longitudinal nos nossos pacientes, mostrou o modo de progressão do déficit respiratória típica da doença.

Na avaliação II (três a seis meses) e III (nove a 12 meses) houve manutenção dos parâmetros de Função Pulmonar, tanto em valores absolutos como relativos. Aumentos dos valores de alguns parâmetros da função pulmonar somente foram notados a partir da avaliação IV, o que sugere que talvez seja necessário um tempo de aproximadamente um ano ou 18 meses para observar modificações na função pulmonar.

Na avaliação IV foi observado aumento do VEF1 em valores absolutos na amostra total, sendo este aumento do VEF1 particularmente associado aos pacientes que utilizavam o medicamento por um tempo de até três anos (aproximadamente) e àqueles que ainda mantinham a marcha. Tanto na avaliação IV como na avaliação V

(21 a 24 meses), a CVF em valores absolutos apresentou aumento nos pacientes deambuladores.

Estes achados sugerem que os pacientes que estavam em corticoterapia por um período de três anos mantiveram a função pulmonar com aumento significativo do VEF1 em valores absolutos. Fenichel et al (1991) observaram com a corticoterapia retardo da progressão da doença em até três anos em comparação à história natural da doença. Connolly et al (2002), verificaram aumento da força muscular em pacientes sob corticoterapia, sendo este aumento mantido por até seis meses na maioria, e por mais de dois anos em um subgrupo. Outros estudos também demonstram o efeito da medicação na manutenção da função motora por até dois anos (Balaban et al, 2005; Biggar et al, 2006; Manzur et al, 2008). Entretanto, há poucos estudos sobre até por quanto tempo a corticoterapia pode retardar a progressão do comprometimento respiratório. Em nosso estudo verificamos a manutenção da função pulmonar por um período de até dois anos e ainda foi observado um aumento do VEF1 na amostra da avaliação IV.

Este aumento pode indicar que o conjunto formado pela caixa torácica, músculos e ligamentos continua a crescer. Não houve melhora em valores relativos, o que evidencia que a função pulmonar não está acompanhando proporcionalmente este crescimento; entretanto, a manutenção destes valores pode ser vista de forma positiva, já que se trata de uma doença progressiva.

Parte das pesquisas sobre o efeito da corticoterapia na função pulmonar de pacientes com DMD avalia a evolução da CVF e o VEF1 em valores absolutos (litros) (Fenichel et al, 1991; Griggs et al 1993; Balaban et al, 2005). Já outros estudos utilizam como referência os valores relativos da função pulmonar (Biggar et al, 2001; Alman et

al, 2004; Biggar et al, 2006 e Houde et al, 2008). Na amostra de Alman et al (2004) e Biggar et al (2006) nos pacientes sob corticoterapia a função pulmonar em valores relativos apresentou valores elevados com relação aos grupos controle. No entanto, segundo Alman et al (2005), estes valores relativos muito elevados da função pulmonar podem ter sido superestimados devido à diminuição da estatura dos meninos com DMD, que é utilizada para o cálculo do valor predito.

Segundo McDonald et al (1995), os pacientes com DMD que deambulam podem apresentar estatura levemente inferior que os indivíduos saudáveis; contudo, após a perda da marcha, a estatura pode diminuir dramaticamente devido às contraturas de membros inferiores e escoliose, o que torna extremamente difícil a mensuração exata nesta população. A medida da envergadura de membros superiores pode então ser uma alternativa para mensurar o crescimento linear, embora também possa ser influenciada por contraturas.

Levando-se em consideração estes problemas, para uso da estatura no cálculo do valor predito de função pulmonar, a análise dos valores absolutos torna-se igualmente importante, mesmo que não sejam corrigidos com relação ao crescimento. Apesar dos pacientes com DMD, à medida que o tempo passa não demonstrarem curva de crescimento semelhante aos padrões de normalidade para a idade, em nosso estudo, apenas pequena parte dos pacientes apresentaram percentil de estatura abaixo de 2,5%. Isto diminuiu o risco de superestimação do percentual do predito calculado.

Os pacientes deambuladores apresentaram, ainda, aumento da função pulmonar em valores absolutos e manutenção em valores relativos, enquanto nos pacientes cadeirantes houve manutenção dos valores absolutos e relativos. O fator idade pode ter influenciado este aumento nos pacientes que ainda mantinham a marcha, já que em



sua maioria são mais jovens e ainda continuam tendo sua função pulmonar influenciada pelo crescimento.

No grupo que realizou três avaliações (inicial, nove a 12 meses, e 21 a 24 meses) a função pulmonar manteve-se sem alterações estatisticamente significantes, demonstrando mais uma vez a estabilidade no período de dois anos do estudo. Neste grupo não se verificou influência da faixa etária, idade de início da corticoterapia, tempo de corticoterapia e quadro motor.

De uma maneira geral, em nosso estudo observou-se a manutenção da função pulmonar tanto em valores absolutos como relativos, o que demonstra, neste aspecto, o retardo da evolução da doença no período de estudo. Apesar de não serem tão sensíveis quanto a PImáx e a PEmáx, a CVF e o VEF1 refletem o estado das vias aéreas centrais de grande calibre e requerem força muscular para obter valores máximos, sendo úteis e reprodutíveis na monitoração da progressão da doença (Tangsrud et al, 2001).

Na avaliação da amostra global verificou-se que a PImáx manteve-se em valores absolutos e relativos até 13 a 14 anos, iniciando queda entre 15 e 18 anos, o que demonstra que a força dos músculos inspiratórios começou a declinar nesta faixa etária. A PEmáx começou a declinar em valores absolutos entre 11 e 12 anos; contudo, em valores relativos o declínio abaixo de 80% iniciou-se mais precocemente, entre nove e 10 anos de idade. A influência da corticoterapia em relação a estes parâmetros foi, portanto altamente benéfica, já que no estudo de McDonald et al (1995) em uma amostra de 80 pacientes, observou-se que as pressões respiratórias máximas apresentaram declínio precoce no curso da doença, entre cinco e 10 anos de idade e no estudo de Hahn et al (1997) com 52 crianças com DMD verificou-se que a força

muscular expiratória caiu a partir dos sete anos de idade e a inspiratória a partir dos 13 anos. Nas pesquisas que abordaram a história natural da doença, notou-se que mudanças na PImáx e na PEmáx ocorreram antes mesmo das mudanças na função pulmonar e que a PEmáx tendeu a ser menor que a PImáx; nestes estudos os valores das pressões respiratórias são variáveis, porém o padrão de evolução é similar (Smith et al, 1987; McDonald et al, 1995; Hahn et al, 1997; Carvalho, 2004).

Na avaliação longitudinal observou-se aumento da PImáx e da PEmáx, em valores absolutos. O aumento da PImáx ocorreu nos pacientes com idade abaixo de 11 anos. Na reavaliação, após nove a 12 meses, somente a PImáx mostrou aumento na amostra total, independente da idade. As pressões respiratórias em valores relativos mantiveram-se nas três avaliações.

Analisando-se as pressões respiratórias com relação à duração da corticoterapia, observou-se que os pacientes que iniciaram o tratamento até sete anos de idade obtiveram melhora na PEmáx em valores absolutos após três a seis meses (avaliação II) e manutenção após nove a 12 meses (avaliação III). Com os valores absolutos da PImáx ocorreu o inverso: não se alterou após três a seis meses da avaliação inicial, mas melhorou após nove a 12 meses. O início do medicamento mais precocemente (idade menor), em que os músculos respiratórios ainda não demonstram comprometimento, traz maior benefício para a preservação de sua força.

Quanto ao tempo de uso do medicamento, verificou-se que os pacientes que estavam em corticoterapia por um período maior que três anos apresentaram melhora na PEmáx em valores absolutos após três a seis meses (avaliação II) e manutenção após nove a 12 meses (avaliação III); a PImáx em valores absolutos manteve-se após três a seis meses e melhorou após nove a 12 meses. Tendo em vista estes achados, o

maior tempo de uso do medicamento parece ter influência sobre a força dos músculos respiratórios. Ambos os grupos musculares, inspiratórios e expiratórios, mantiveram sua força durante o período de estudo e esta apresentou aumento em tempos diferentes. Este aumento das pressões respiratórias em valores absolutos pode estar refletindo um ganho de força decorrente do crescimento e desenvolvimento da caixa torácica, não sendo, porém, suficiente para manter a função tendo em vista que não foi observado em valores relativos. No entanto, nos dois períodos de reavaliação ocorreu a manutenção destes valores, indicando uma estabilização do quadro da doença.

Estes achados refletem a manutenção tanto da força dos músculos inspiratórios como expiratórios num período de nove a 12 meses. Em comparação à história natural da doença, em nosso estudo verificou-se tendência de preservação da  $Pl_{máx}$  e  $PE_{máx}$ . Em 2007, Daftary et al avaliaram 15 pacientes com DMD e idade entre sete e 21 anos em tratamento com deflazacort e/ou prednisona, tendo observado, através dos valores de  $Pl_{máx}$  e  $PE_{máx}$ , a preservação da força muscular respiratória destes pacientes em relação ao grupo controle.

O quadro motor não pareceu influenciar os valores de  $Pl_{máx}$  e  $PE_{máx}$ . Apenas na reavaliação após nove a 12 meses observou-se um aumento em valores absolutos da  $Pl_{máx}$  nos pacientes que ainda preservavam a marcha. Possivelmente, um maior tempo de acompanhamento poderia ser suficiente para determinar por quanto tempo a função pulmonar e a força muscular respiratória se mantêm até cair.

Não foi possível analisar a influência da forma de fisioterapia adotada, devido à grande variabilidade, visto que os pacientes são provenientes de diversas regiões do país. Observou-se entre os sujeitos estudados maior frequência de fisioterapia motora e hidroterapia entre os esquemas de reabilitação. Poucos destes pacientes são

submetidos a fisioterapia respiratória; geralmente, esta costuma ser indicada quando já há déficit respiratório evidenciado nas provas de função pulmonar com ou sem sintomas associados, além de sua disponibilidade ser deficiente no sistema de saúde das cidades menores, mesmo quando o paciente dispõe de encaminhamento médico.

Parte dos pacientes estudados praticava a manobra de empilhamento de ar em casa ou durante a fisioterapia; contudo sua regularidade e frequência não foram verificadas, assim como o seu efeito nos valores de função pulmonar e pressões respiratórias. Entretanto, estudos realizados a respeito da manobra de empilhamento verificam resultados positivos somente no pico de fluxo de tosse e na Capacidade Máxima de Insuflação (Brito et al, 2009; Bach et al, 2007). No estudo de Bach et al (2007), a CV continuou a demonstrar declínio independentemente da utilização da técnica.

Poucos pacientes utilizavam VNI durante o sono. Piper e Sullivan (1996) observaram o aumento da  $PI_{máx}$  em pacientes que utilizavam a VNI a longo prazo durante o sono; contudo em nosso estudo pelo pequeno número da amostra que utilizava o equipamento, não foi possível verificar a sua influência sobre os parâmetros avaliados.

---

## **7 Conclusão**

## **7 Conclusão**

No presente estudo a função pulmonar e a força muscular respiratória dos pacientes com DMD em corticoterapia mostraram aumento influenciado pelo crescimento, contudo a manutenção da função respiratória pelo período de dois anos reflete a diminuição da velocidade de progressão.

Por um determinado período de tempo o corticóide pode estar contribuindo para o retardo da progressão da doença, interferindo na musculatura respiratória da mesma forma que atua na musculatura proximal dos membros.

O tempo e a idade de início do medicamento não mostraram relação clara com a manutenção da função respiratória, mas o início da corticoterapia numa idade abaixo de sete anos de idade, quando ainda não há comprometimento dos músculos respiratórios parece ser mais efetiva para a preservação da força dos músculos respiratórios e entre sete e 10 anos, para a preservação da função pulmonar.

---

## **8 Referências**

## 8 Referências

Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid Treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J bone jt sur Am*. 2004;86:519-24.

Alman BA. Duchenne muscular dystrophy and steroids: pharmacologic treatment in the absence of effective gene therapy. *J pediatr orthop*. 2005;25(4):554-5.

ATS/ERS – American Thoracic Society/European Respiratory Society: Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am j respir crit care med*. 2002;166:518-624.

Alves SC, Resende MBD, Skomro RP, Sousa JFB, Reed UC. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep medicine*. 2009;13:133-48.

Bach JR. Guia de exames e tratamento das doenças neuromusculares. São Paulo: Santos; 2004.

Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung insufflation by glossopharyngeal breathing and “air stacking” in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am j phys med rehabilit*. 2007;86:295-300.

Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Costicosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long term effect. *Am j phys med rehabilit*. 2005;84(11):843-50.



Biggar WD, Gingras M, Feblings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J pediatr*. 2001;138(1):45-50.

Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul disord*. 2006;16:249-55.

Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, et al. Duchenne muscular dystrophy: Patterns of supportive therapy. *Neurology*. 1989;39:475-81.

Bonfati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in duchenne muscular dystrophy. *Muscle nerve*. 2000;23:1344-7.

Brito MF, Moreira GA, Hallinam MP, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J bras pneumol*. 2009;39(10):973-79.

Bushby KB, Finkel R, Birnkrant D, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet neurol*. 2010;9:177-89.

Carvalho RFC. Caracterização da evolução respiratória em distrofia muscular de Duchenne: implicações da força muscular respiratória máxima. [Tese de Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

Connolly AM, Schierbecker J, Renna R, Florence J. High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul disord.* 2002;12:917-25.

Daftary AS, Mark C, Maninder K, Brenda W, Raouf A. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 2007;119:320-4.

Eagle M, Baudouin VS, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul disord.* 2002;12:926-9.

Fenichel GM, Florence MD, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 1991;41:1874-7.

Gaulthier C, Zinman R. Maximal static pressures in healthy children. *Respir med.* 1983;51:45-61.

Griggs RC, Donohoe KM, Utell MJ, Goldblatt D, Moxley RT. Evaluation of Pulmonary Function in Neuromuscular Disease. *Arch neurol*. 1981;38(1):9-12.

Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk KA, et al. Duchenne dystrophy: Randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology*. 1993;43:250-27.

Hahn AH, Bach JR, Delaubier A, Irani AR, Guillou C, Rideau Y. Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Arch phys med rehabilit*. 1997;78:1-6.

Hapke EJ, Meek JC, Jacobs J. Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. *Chest*. 1972;61(1):41-7.

Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dubé J, D'Arcy S, Bérubé D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr neurol*. 2008;38:200-6.

Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos PJ. Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy related to stage of disease. *Am j med*. 1974;56:297-306.

Kang SW, Kang YS, Sohn HS, Park JH, Moon JH. Respiratory muscle strength and cough capacity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei med j*. 2006;47(2):184-90.

Kelley A, Garshick E, Gross ER, Lieberman SL, Tun CG, Brown R. Spirometry Testing Standards in Spinal Cord Injury. *Chest*. 2003;123(3):725-30.

Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am rev respir dis*. 1976;113(5):587-600.

Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurs H, et al. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest*. 2006;120(3):764-9.

Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J neurol neurosurg psychiatry*. 2009;80:320-5.

Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Are corticosteroids effective in Duchenne Muscular Dystrophy? Cochrane database of systematic reviews. *Indian pediatr*. 2008;45:401-2.

Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr cardiol*. 2005;26:768-71.

McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson R, Kilmer DD, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am j phys med Rehabil*. 1995;74(Suppl 5):S70-92.

Mukherjee M e Mittal B. Muscular dystrophies. *Indian j pediatr.* 2004;71(2):161-8.

Muntoni F, Fisher I, Morgan JE, Abraham D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy: from clinical trials to genomic research. *Neuromuscul disord.* 2002;12:S162-S165.

Patten J. Diagnóstico diferencial em neurologia. 2º edição. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.

Phillips MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverley PMA. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am j respir crit care med.* 2001;164:2191-4.

Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur respir j.* 1996;9(7):1515-22.

Ratliffe KT. Fisioterapia clínica e pediátrica. São Paulo: Santos; 2002. p. 241-49.

Reed UC. Miopatias. IN: Diament A, Cypel S. Neurologia Infantil. 4ª edição. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1385-1429.

Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory Function in muscular dystrophies. *Muscle nerve.* 1981;4(2):155-64.

Shepherd, RB. Fisioterapia em pediatria. 3ª edição. São Paulo: Santos; 1996. p. 280-92.

Smith PM, Calverley PM, Edwards RH, Evans GA, Campbell EJ. Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy. *N engl j med.* 1987;316(19):1197-205.

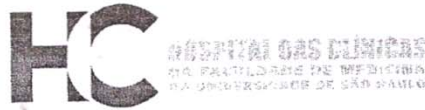
Stokes M. Neurologia para fisioterapeutas. 1ª ed. São Paulo: Premier; 2000.

Tangsrud SE, Petersen IL, Carlsen KCL, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respir med.* 2001;95:898-903.

Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung Function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Chest.* 2007;131(2):368-75.



## Anexo I

**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03/10/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0458/07**, intitulado: **"AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE SUBMETIDOS À CORTICOTERAPIA"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF<sup>ª</sup>. DR<sup>ª</sup>. UMBERTINA CONTI REED**

Pesquisador (a) Executante: **DARLENE LESSA MACHADO**

CAPPesq, 08 de Outubro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad  
**Presidente da Comissão  
de Ética para Análise de  
Projetos de Pesquisa**



**Anexo II**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

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

- 1. NOME DO PACIENTE** : .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M      F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
- BAIRRO:.....CIDADE:.....
- CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**.....
- 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 CIENTÍFICA**

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** Avaliação da evolução respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne submetidos a corticoterapia .....

PESQUISADOR: Darlene Lessa Machado

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 3/77583-F.....

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia.....

- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

**X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA**
- : .2 anos

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

Seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa, que tem a finalidade de observar de forma objetiva, se as crianças que estão usando o corticoide estão melhorando ou mantendo a sua função respiratória com o passar do tempo.

Serão utilizados dois tipos de testes:

**Avaliação da Função Pulmonar** - este teste será realizado através de um aparelho chamado espirômetro, que mede a quantidade de ar que a criança consegue soprar em um bucal descartável, na posição sentada. O bucal descartável é colocado entre os dentes e segurado com os lábios para não haver escape de ar. Será pedido para puxar o ar bem forte ou o máximo que conseguir e a seguir soltar ou soprar todo o ar que puder. Serão realizados no máximo oito testes, sendo selecionadas os três melhores resultados.

**Avaliação das Pressões Respiratórias** – para esse teste será utilizado um aparelho chamado manuvacuômetro que avalia a força dos músculos respiratórios através da força que é realizada quando a criança puxa ou sopra o ar em um bucal. Nesta avaliação serão realizados dois procedimentos: Primeiro será solicitado que o seu filho puxe o ar e depois sopra o ar com força em um bucal. Posteriormente será pedido para ele puxar o ar bem forte com o bucal na boca. Também serão realizados no máximo oito testes, sendo selecionadas os três com resultados melhores.

Este estudo não causará nenhum risco à saúde de seu filho; porém, durante os testes, se ele ficar cansado, poderá descansar e tentar de novo. Caso ocorra algum problema durante os procedimentos, por exemplo, falta de ar, serão tomadas medidas de socorro imediato; porém, estaremos vigilantes para preveni-las ao máximo.

Esta avaliação nos ajudará a saber se o seu filho está melhorando com o corticóide e em qual fase da respiração apresenta maior dificuldade, se ao puxar ou ao soprar o ar, bem como se necessita de orientação especial. Durante este estudo, a criança e sua família receberão informações sobre a evolução do quadro e possíveis orientações para melhorar o tratamento fisioterapêutico.

Nos pacientes que tomam o medicamento, é necessário avaliar se o corticóide está sendo eficaz para cada caso individualmente. Assim, sempre será necessário aplicar estes testes para saber se está havendo melhora, estabilização ou piora.

---

### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

O (a) senhor(a) (responsável legal) e seu filho receberão informações sobre a importância da realização deste estudo e como será realizado; poderão desistir do estudo a qualquer tempo e também terá liberdade para pedir esclarecimentos

sobre eventuais dúvidas que surjam. Serão também informados sobre o que devem fazer caso ocorra algum tipo de dano físico.

Além disto o (a) senhor (a) também poderá desistir da pesquisa em qualquer momento, ficando claro que esta desistência não impedirá o paciente de continuar com o acompanhamento médico no ambulatorio de doenças neuromusculares do HCFMUSP.

Os dados sobre os resultados dos testes em cada paciente serão mantidos em sigilo, assim como a identidade dos participantes deste estudo.

É muito improvável que o estudo cause danos, porém se o paciente sofrer desconforto respiratório será imediatamente atendido e auxiliado pela pesquisadora. Os responsáveis pelo estudo, Dra Darlene Lessa Machado e Dra Umbertina Conti Reed estarão disponíveis para eventuais dúvidas durante todo o estudo.

Caso ocorra alguma dano físico, nos responsabilizaremos em prestar assistência imediata e tomar as providências cabíveis a nível institucional.

---

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

Darlene Lessa Machado. R. Francisco de Paula Ribeiro, 20. Santos. CEP: 11020-350. Estuário. SP. Tel: (13) 3227-9762

Umbertina Conti Reed. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Departamento de Neurologia. Cerqueira César. São Paulo, SP – Brasil. Telefone: (11) 30620063 Fax: (11) 30620063

---

#### **VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

#### **VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

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

São Paulo,                      de                      de 200                      .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

**Anexo III****Ficha de avaliação**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Início da corticoterapia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Avaliação nº: \_\_\_\_\_ Telefone: (    ) \_\_\_\_\_

**Deambulador:**

(    ) Sim (    ) Não Idade perda da marcha: \_\_\_\_\_

**Tratamento Fisioterapêutico:**

(    ) Sim (    ) Não

**Fisioterapia motora** (    ) tempo de sessão: \_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_**Fisioterapia resp.** (    ) tempo de sessão: \_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_**Hidroterapia** (    ) tempo de sessão: \_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_**Outros** \_\_\_\_\_ (    ) tempo de sessão: \_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_**Observações:**

---

---

---

---

**Ficha de avaliação da função pulmonar e das pressões respiratórias**

<b>Caso nº</b>	<b>Avaliação I</b>	<b>Avaliação II</b>	<b>Avaliação III</b>	<b>Avaliação IV</b>	<b>Avaliação V</b>
<b>CVF (litros)</b>					
<b>CVF (% do predito)</b>					
<b>VEF1 (litros)</b>					
<b>VEF1 (% do predito)</b>					
<b>PI<sub>máx</sub></b>					
<b>PE<sub>máx</sub></b>					

**Anexo IV**

<b>Paciente</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>Estatura Inicial</b>	<b>Estatura Final</b>	<b>Idade Inicial</b>	<b>Idade Final</b>
<b>1</b>	35	43	139	155	11	13
<b>2</b>	23	31	125	127	10	12
<b>3</b>	40	43	130	133	11	12
<b>4</b>	44	40	134	134	15	16
<b>5</b>	33	31	148	148	10	12
<b>6</b>	28	29	123	129	11	13
<b>7</b>	36	46	154	154	15	18
<b>8</b>	30		126		11	
<b>9</b>	39	43	137	142	13	14
<b>10</b>	39	40	154	155	16	18
<b>11</b>	43	46	151	158	12	13
<b>12</b>	44	44	151	151	10	11
<b>13</b>	36	36	153	153	11	11
<b>14</b>	62	70	166	168	15	16
<b>15</b>	68		171		23	
<b>16</b>	47	49	132	132	10	11
<b>17</b>	63	67	159	166	15	15
<b>18</b>	35	35	132	132	8	10
<b>19</b>	35	41	149	153	13	15
<b>20</b>	50		159		12	
<b>21</b>	26	26	132	135	12	14
<b>22</b>	81	100	159	159	13	14
<b>23</b>	54	63	165	167	14	16
<b>24</b>	48	44	162	159	10	12
<b>25</b>	22	30	126	127	10	11
<b>26</b>	31		130		14	
<b>27</b>	47	45	127	127	12	12
<b>28</b>	22	29	124	126	7	9
<b>29</b>	22	27	121	128	7	8
<b>30</b>	37	50	140	147	9	11
<b>31</b>	37	49	128	133	9	10
<b>32</b>	38	38	168	172	15	16
<b>33</b>	28	28	137	137	9	10
<b>34</b>	27	35	134	145	11	12
<b>35</b>	45	53	153	156	12	13
<b>36</b>	24	24	162	162	13	14

continua

continuação

<b>Paciente</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>Estatura Inicial</b>	<b>Estatura Final</b>	<b>Idade Inicial</b>	<b>Idade Final</b>
<b>37</b>	52		162		13	15
<b>38</b>	37	42	136	149	10	11
<b>39</b>	53	54	146	149	16	17
<b>40</b>	19	22	122	122	7	8
<b>41</b>	31	40	169	171	16	18
<b>42</b>	45	50	143	157	10	12
<b>43</b>	61	61	178	178	16	17
<b>44</b>	57	57	167	167	12	13
<b>45</b>	41	44	146	150	12	13
<b>46</b>	24		131		10	
<b>47</b>	82	82	164	178	13	13
<b>48</b>	35	41	126	128	7	8
<b>49</b>	52		158		11	
<b>50</b>	32	36	127	128	12	12
<b>51</b>	61	60	170	171	15	16
<b>52</b>	18	21	113	115	8	9
<b>53</b>	60	60	150	150	15	16
<b>54</b>	24	24	124	126	9	10
<b>55</b>	36	40	142	151	10	10
<b>56</b>	23		115		7	
<b>57</b>	55		169		20	
<b>58</b>	25	31	157	157	16	16
<b>59</b>	34	37	137	140	9	10
<b>60</b>	37	37	178	178	16	18
<b>61</b>	49	66	141	145	11	11
<b>62</b>	29	32	132	132	8	9
<b>63</b>	38	44	139	142	10	10
<b>64</b>	26	32	140	140	9	10
<b>65</b>	27	30	116	118	9	9
<b>66</b>	29	29	139	139	9	10
<b>67</b>	73		173		13	
<b>68</b>	19	20	121	126	8	9
<b>69</b>	26	26	160	160	13	14
<b>70</b>	40	40	150	150	11	12
<b>71</b>	55	61	143	143	12	13
<b>72</b>	56		137		9	

continua

continuação

<b>Paciente</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>Estatura Inicial</b>	<b>Estatura Final</b>	<b>Idade Inicial</b>	<b>Idade Final</b>
<b>73</b>	35	38	124	127	10	11
<b>74</b>	35	44	126	128	9	9
<b>75</b>	28	36	155	157	12	13
<b>76</b>	37	37	158	158	13	13
<b>77</b>	37	40	155	156	12	12
<b>78</b>	45	51	143	148	11	12
<b>79</b>	57	59	162	173	18	18
<b>80</b>	26		162		17	
<b>81</b>	49	49	150	156	13	13
<b>82</b>	63	65	172	176	14	14
<b>83</b>	23	23	123	123	8	10
<b>84</b>	38		135		9	
<b>85</b>	34		150		12	
<b>86</b>	82		169		13	
<b>Média</b>	40,34	42,76	144,95	146,93	11,77	12,58
<b>DP</b>	14,98	14,84	16,83	16,49	3,04	2,73
<b>n</b>	86	71	86	71	86	71



**Anexo V**

<b>Paciente</b>	<b>CVF I L</b>	<b>CVF II L</b>	<b>CVF III L</b>	<b>CVF IV L</b>	<b>CVF V L</b>
1	1,51	1,94	1,82	1,92	1,90
2	1,31	1,37	1,42	1,51	1,44
3	1,71	1,86	1,85	1,77	
4	2,04	2,16		2,31	2,22
5	1,77	1,85	1,96	1,82	1,77
6	1,56	1,68	1,79	1,58	1,71
7	0,99	1,12	0,90	1,05	0,93
8	1,29				
9	2,02	2,16		2,28	2,36
10	1,89	2,17	1,94	1,89	1,65
11	0,97	0,73		1,34	
12	1,08	0,73		0,47	0,45
13	1,68		1,87		
14	0,73	0,73	0,64	0,50	
15	1,18				
16	1,42	1,48		1,71	1,50
17	1,58		1,59	1,58	
18	1,64				2,00
19	1,24		1,49	1,52	1,62
20	1,80				
21	2,19		2,45	2,21	2,45
22	2,36			2,52	2,31
23	2,56			2,71	2,75
24	2,13			2,69	2,66
25	1,53			1,55	1,60
26	1,12				
27	1,89	1,83			
28	1,35		1,58	1,64	1,73
29	1,26		1,46	1,33	1,46
30	1,87		2,27	2,17	2,14
31	1,83		1,56	1,64	1,46
32	2,17	1,90	1,90	1,83	1,74
33	1,13		1,39		
34	1,61			1,82	1,87
35	1,50		1,47	1,37	1,30
36	1,56			1,65	
37	1,32				1,00
38	1,21		0,90	1,04	0,94

continua

Paciente	continuação				
	CVF I L	CVF II L	CVF III L	CVF IV L	CVF V L
39	2,34		2,30		2,06
40	1,29	1,35	1,48		
41	1,75	1,76	1,72	1,67	1,51
42	1,92		2,22	2,21	1,97
43	3,50		3,24		
44	2,42			2,47	
45	1,92		1,83	1,92	1,80
46	1,65				
47	2,93	2,75	2,82		
48	2,05	2,10	1,93		
49	1,56				
50	1,58	1,39		1,48	
51	1,88	1,81	1,71		
52	1,46	1,58		1,53	
53	1,58		1,41		
54	1,75	2,00			
55	2,62	2,53	2,47	2,72	
56	1,80				
57	0,69				
58	1,55	1,45	1,67	1,50	
59	1,85	1,74	1,79		
60	2,76		2,77		
61	2,21	2,03	1,98		
62	1,83		1,98	1,90	2,11
63	2,00	2,24	2,20		
64	1,18	1,48	1,43		
65	1,45	1,42	1,47		
66	2,05		2,16		
67	1,99				
68	1,38		1,41	1,48	
69	1,91		1,87		
70	1,53	1,25	1,14		
71	2,31		2,12		
72	1,95				
73	1,94	1,95			
74	1,45	1,37	1,14		
75	2,01	2,13	1,40		
76	2,31		2,23		
77	1,73	1,72			

continua

					continuação
Paciente	CVF I L	CVF II L	CVF III L	CVF IV L	CVF V L
78	1,77		1,82		
79	2,30	2,34	2,36		
80	1,10				
81	2,03	1,96			
82	2,56	2,71			
83	1,45		1,51		
84	2,07				
85	1,38				
86	1,58				
<b>Média</b>	1,75	1,76	1,80	1,75	1,76
<b>DP</b>	0,49	0,49	0,50	0,52	0,52
<b>n</b>	86	38	50	39	31

**Anexo VI**

<b>Paciente</b>	<b>CVF I %</b>	<b>CVF II %</b>	<b>CVF III %</b>	<b>CVF IV %</b>	<b>CVF V %</b>
<b>1</b>	65,39	77,18	72,41	72,83	64,11
<b>2</b>	75,44	78,89	79,89	83,04	79,19
<b>3</b>	88,10	95,83	91,46	85,77	
<b>4</b>	96,93	102,63		109,76	105,48
<b>5</b>	66,11	69,10	73,21	67,98	66,11
<b>6</b>	94,28	99,08	100,71	88,89	90,00
<b>7</b>	33,87	38,32	30,79	35,93	31,82
<b>8</b>	72,58				
<b>9</b>	90,69	95,23		98,74	97,05
<b>10</b>	64,67	73,22	65,46	63,78	55,68
<b>11</b>	34,64	25,70		43,42	
<b>12</b>	38,57	26,07		16,79	16,07
<b>13</b>	58,30		63,10		
<b>14</b>	21,39	21,13	18,31	14,31	
<b>15</b>	32,62				
<b>16</b>	70,20	73,17		84,54	74,15
<b>17</b>	50,53		50,85	46,29	
<b>18</b>	81,08				98,87
<b>19</b>	45,62		53,22	53,51	56,22
<b>20</b>	57,56				
<b>21</b>	108,27		116,41	103,01	114,19
<b>22</b>	75,47			80,59	73,87
<b>23</b>	75,91			80,36	79,61
<b>24</b>	68,11			86,02	81,85
<b>25</b>	86,08			87,21	87,99
<b>26</b>	57,70				
<b>27</b>	103,94	100,64			
<b>28</b>	79,62		93,18	94,44	97,33
<b>29</b>	80,11		82,14	71,54	78,53
<b>30</b>	79,57		90,31	83,61	81,17

continua

continuação					
Paciente	CVF I %	CVF II %	CVF III %	CVF IV %	CVF V %
31	98,43		82,10	79,47	70,75
32	62,09	53,73	52,52	50,58	47,56
33	50,73		60,20		
34	76,50			71,25	73,20
35	52,05		48,93	45,60	43,27
36	48,00			50,77	
37	40,62				30,77
38	55,34		41,16	38,26	34,58
39	90,16		84,62		75,79
40	79,94	83,65	91,71		
41	49,49	48,65	47,54	46,16	41,74
42	77,65		85,54	72,57	64,69
43	89,65		82,99		
44	70,06			71,51	
45	73,98		66,33	69,59	65,24
46	83,25				
47	87,95	77,77	72,23		
48	115,34	112,95	103,81		
49	50,55				
50	86,89	74,76		79,60	
51	52,56	50,03	47,26		
52	117,20	119,02		115,25	
53	57,27		46,93		
54	103,21	112,52			
55	107,74	104,04	95,17	97,15	
56	135,59				
57	19,51				
58	50,90	47,61	54,84	49,26	
59	83,06	76,71	76,17		
60	70,69		70,21		

continua

continuação					
Paciente	CVF I %	CVF II %	CVF III %	CVF IV %	CVF V %
61	92,43	82,10	77,51		
62	90,47		97,88	93,93	104,31
63	86,61	93,69	90,47		
64	50,21	62,98	60,85		
65	105,96	97,92	101,37		
66	88,78		90,34		
67	53,79				
68	87,74		89,64	83,27	
69	60,29		59,03		
70	55,45	45,31	41,32		
71	93,42		85,74		
72	87,55				
73	114,41	107,24			
74	81,58	77,08	61,32		
75	67,83	69,94	45,97		
76	74,85		72,26		
77	58,38	57,25			
78	71,58		67,98		
79	70,77	63,96	63,79		
80	33,85				
81	73,58	65,24			
82	69,97	70,90			
83	87,63		91,26		
84	96,48				
85	50,02				
86	44,68				
<b>Média</b>	72,54	74,51	71,77	70,94	70,36
<b>DP</b>	22,93	25,35	20,96	23,93	24,28
<b>n</b>	86	38	50	39	31

## Anexo VII

Paciente	VEF1 I L	VEF1 II L	VEF1 III L	VEF1 IV L	VEF1 V L
1	1,19	1,45	1,39	1,54	1,4
2	1,22	1,16	1,02	1,33	1,03
3	1,49	1,4	1,64	1,54	
4	1,83	1,89		2,05	2,05
5	1,61	1,67	1,79	1,53	1,38
6	1,31	1,42	1,5	1,31	1,47
7	0,94	0,97	0,85	1	0,89
8	1,02				
9	1,7	1,86		2	2,09
10	1,76	2,03	1,67	1,8	1,59
11	0,58	0,57		1,14	
12	0,73	0,37		0,22	0,38
13	1,49		1,71		
14	0,65	0,61	0,55	0,45	
15	0,74				
16	1,13	1,18		1,39	1,2
17	1,08		0,69	1,09	
18	1,48				1,86
19	1,05		1,28	1,39	1,48
20	1,56				
21	1,77		2,13	1,96	2,17
22	2,05			2,25	2,11
23	2,23			2,56	2,61
24	1,89			2,46	2,45
25	1,28			1,26	1,27
26	1,07				
27	1,63	1,55			
28	1,08		1,06	1,43	1,38
29	1,1		1,37	1,27	1,28
30	1,33		1,92	1,88	1,44
31	1,56		1,4	1,42	1,32
32	1,94	1,7	1,7	1,62	1,61
33	0,81		0,76		
34	1,47			1,72	1,77
35	1,16		1,3	1,27	1,22

continua

continuação

Paciente	VEF1 I L	VEF1 II L	VEF1 III L	VEF1 IV L	VEF1 V L
36	1,37			1,5	
37	1,14				0,89
38	0,78		0,59	0,54	0,63
39	1,98		1,75		1,7
40	1,19	1,23	1,38		
41	1,33	1,48	1,57	1,52	1,43
42	1,25		2,16	1,76	1,71
43	2,89		2,68		
44	2,19			1,87	
45	1,77		1,73	1,79	1,73
46	1,58				
47	2,66	2,1	2,52		
48	1,77	1,86	1,73		
49	1,16				
50	1,3	1,17		1,38	
51	1,68	1,64	1,55		
52	1,23	1,23		1,17	
53	1,43		1,02		
54	1,41	1,83			
55	1,98	2,16	2,18	2,16	
56	1,62				
57	0,58				
58	1,49	1,39	1,5	1,42	
59	1,72	1,55	1,77		
60	2,3		2,7		
61	1,8	1,7	1,7		
62	1,69		1,78	1,78	1,9
63	1,87	1,91	2,04		
64	1,15	1,37	1,28		
65	1,27	1,21	1,24		
66	1,78		1,77		
67	1,77				
68	1,31		1,38	1,4	
69	1,86		1,55		
70	1	0,95	1,06		
71	1,94		1,75		

continua



continuação

Paciente	VEF1 I L	VEF1 II L	VEF1 III L	VEF1 IV L	VEF1 V L
72	1,89				
73	1,78	1,79			
74	1,4	1,29	1,07		
75	1,73	2,01	1,82		
76	1,99		2		
77	1,57	1,47			
78	1,64		1,7		
79	2,07	2,13	2,14		
80	1,04				
81	1,91	1,8			
82	2,41	2,43			
83	1,33		1,39		
84	1,82				
85	1,35				
86	1,53				
<b>Média</b>	1,51	1,51	1,56	1,52	1,53
<b>DP</b>	0,45	0,46	0,49	0,49	0,50
<b>n</b>	86	38	50	39	31

**Anexo VIII**

<b>Paciente</b>	<b>VEF1 I %</b>	<b>VEF1 II %</b>	<b>VEF1 III %</b>	<b>VEF1 IV %</b>	<b>VEF1 V %</b>
<b>1</b>	58,82	65,99	63,26	66,91	54,26
<b>2</b>	79,43	75,52	64,94	82,84	64,15
<b>3</b>	87,13	81,87	92,16	84,88	
<b>4</b>	98,96	102,21		110,86	110,86
<b>5</b>	68,91	71,48	76,61	65,49	59,07
<b>6</b>	89,33	94,59	95,49	83,40	87,75
<b>7</b>	36,93	38,11	33,40	39,29	34,97
<b>8</b>	64,94				
<b>9</b>	87,02	93,54		98,85	98,23
<b>10</b>	69,15	78,68	64,73	69,77	61,63
<b>11</b>	23,76	23,02		42,47	
<b>12</b>	29,91	15,16		11,68	15,57
<b>13</b>	59,35		66,28		
<b>14</b>	21,94	20,35	18,14	14,84	
<b>15</b>	23,59				
<b>16</b>	63,50	66,31		78,11	67,43
<b>17</b>	39,72		25,38	36,79	
<b>18</b>	83,16				104,52
<b>19</b>	44,28		52,44	56,15	58,95
<b>20</b>	57,37				
<b>21</b>	99,46		115,18	104,03	115,18
<b>22</b>	75,39			82,74	77,60
<b>23</b>	76,16			87,43	87,07
<b>24</b>	69,51			90,47	86,77
<b>25</b>	81,49			80,21	79,10
<b>26</b>	62,57				
<b>27</b>	101,52	96,54			
<b>28</b>	71,94		70,61	93,10	87,85
<b>29</b>	78,75		87,22	77,42	78,03
<b>30</b>	64,63		87,38	82,94	62,57

continua

continuação					
Paciente	VEF1 I %	VEF1 II %	VEF1 III %	VEF1 IV %	VEF1 V %
31	95,10		83,57	78,26	72,75
32	63,98	55,43	54,20	51,64	50,76
33	41,46		37,56		
34	79,49			77,06	79,30
35	46,21		49,72	48,57	46,66
36	48,52			53,12	
37	40,37				31,52
38	40,65		30,75	22,77	26,57
39	87,35		73,80		71,69
40	83,12	85,92	96,40		
41	43,36	47,18	50,05	48,46	45,59
42	57,81		95,29	66,43	64,54
43	85,49		79,28		
44	73,06			62,38	
45	78,08		71,90	74,40	71,90
46	90,55				
47	91,94	68,47	74,55		
48	112,68	113,39	105,46		
49	43,21				
50	80,97	71,32		84,13	
51	54,16	52,28	49,41		
52	109,98	103,54		98,48	
53	59,43		39,01		
54	93,92	116,50			
55	93,06	101,52	96,17	88,50	
56	136,36				
57	18,91				
58	56,23	52,46	56,61	53,59	
59	88,04	77,95	86,01		
60	68,04		79,06		

continua

continuação					
<b>Paciente</b>	<b>VEF1 I %</b>	<b>VEF1 II %</b>	<b>VEF1 III %</b>	<b>VEF1 IV %</b>	<b>VEF1 V %</b>
<b>61</b>	86,01	78,62	76,16		
<b>62</b>	94,97		100,02	100,02	106,77
<b>63</b>	92,43	91,27	95,88		
<b>64</b>	55,88	66,57	62,20		
<b>65</b>	103,86	93,62	95,95		
<b>66</b>	87,98		84,58		
<b>67</b>	55,20				
<b>68</b>	93,79		98,80	89,13	
<b>69</b>	67,54		56,28		
<b>70</b>	41,56	39,48	44,06		
<b>71</b>	89,72		80,93		
<b>72</b>	96,74				
<b>73</b>	118,57	111,48			
<b>74</b>	89,13	82,12	65,23		
<b>75</b>	67,05	75,86	68,69		
<b>76</b>	74,13		74,50		
<b>77</b>	60,85	56,22			
<b>78</b>	75,84		72,76		
<b>79</b>	73,31	67,16	66,74		
<b>80</b>	36,83				
<b>81</b>	79,38	68,84			
<b>82</b>	75,99	73,40			
<b>83</b>	90,70		94,79		
<b>84</b>	96,60				
<b>85</b>	56,11				
<b>86</b>	49,88				
<b>Média</b>	71,40	73,00	71,19	70,19	69,66
<b>DP</b>	23,57	25,21	22,31	24,27	24,71
<b>n</b>	86	38	50	39	31

**Anexo IX**

<b>Paciente</b>	<b>Plmáx I</b>	<b>Plmáx II</b>	<b>Plmáx III</b>	<b>Plmáx I %</b>	<b>Plmáx II %</b>	<b>Plmáx III %</b>
<b>1</b>	-60			68,98		
<b>2</b>	-60	-64		84,06	80,83	
<b>3</b>	-84	-72		96,57	82,78	
<b>4</b>	-120	-120	-120	116,98	108,72	101,54
<b>5</b>	-84	-80		117,68	101,04	
<b>6</b>	-80			101,04		
<b>7</b>	-44	-42	-40	39,86	35,54	31,75
<b>8</b>	-76			95,98		
<b>9</b>	-96	-100	-100	110,37	105,51	97,48
<b>10</b>	-84	-96	-88	71,08	81,23	69,85
<b>11</b>	-76			87,38		
<b>12</b>	-32	-68		50,33	95,26	
<b>13</b>						
<b>14</b>	-40	-32		36,24	27,08	
<b>15</b>						
<b>16</b>	-100	-84		157,28	117,68	
<b>17</b>	-76			74,09		
<b>18</b>	-100			157,28		
<b>19</b>	-92	-79	-80	97,07	83,35	77,99
<b>20</b>	-64			73,58		
<b>21</b>		-44			50,59	
<b>22</b>	-72	-84		75,97	88,63	
<b>23</b>	-44	-34		39,86	30,80	
<b>24</b>	-66	-100		92,46	126,29	
<b>25</b>	-68	-80		95,26	112,08	
<b>26</b>						
<b>27</b>	-84			96,57		
<b>28</b>	-76	-80	-74	158,40	166,74	132,66
<b>29</b>	-56	-64	-80	139,37	133,39	166,74
<b>30</b>	-44	-68		69,20	106,95	
<b>31</b>	-80	-100	-80	125,83	157,28	125,83
<b>32</b>	-36	-44		32,61	39,86	
<b>33</b>						
<b>34</b>	-62	-40		78,30	50,52	
<b>35</b>	-68			78,18		

continua

continuação						
Paciente	PI máx I	PI máx II	PI máx III	PI máx I %	PI máx II %	PI máx III %
36	-36			37,98		
37	-40			38,99		
38	-32	-60		44,83	84,06	
39	-104			94,22		
40	-60		-100	125,05		179,28
41	-40	-40	-44	33,85	33,85	34,93
42	-64	-84	-88	89,66	117,68	111,14
43						
44	-80			91,98		
45	-40	-33		45,99	37,94	
46						
47	-64			73,58		
48	-56	-100	-76	116,72	208,42	136,25
49						
50	-84	-76		106,09	95,98	
51	-52	-52	-42	47,11	47,11	35,54
52	-90	-100		161,35	179,28	
53	-84			76,10		
54	-100	-100		179,28	157,28	
55	-92	-76	-66	144,70	119,53	92,46
56						
57						
58	-76	-64	-68	68,85	57,98	61,61
59	-52	-60		81,79	84,06	
60	-48	-60		43,49	47,63	
61	-60	-76	-72	84,06	106,47	100,87
62	-60	-76	-88	94,37	158,40	183,41
63	-72	-80	-84	113,24	125,83	132,12
64	-76	-104	-92	136,25	163,57	144,70
65	-40	-58	-56	71,71	103,98	100,39
66	-72	-68		129,08	106,95	
67	-80			91,98		
68	-64	-60	-90	133,39	107,57	161,35
69	-56	-56		64,38	59,08	
70	-48	-32	-50	67,25	40,41	63,15

continua

continuação						
Paciente	PI máx I	PI máx II	PI máx III	PI máx I %	PI máx II %	PI máx III %
71	-100	-80		126,29	91,98	
72						
73	-104	-76		163,57	106,47	
74	-68	-48		121,91	86,05	
75	-48	-50	-60	60,62	57,48	68,98
76	-76	-92		87,38	105,77	
77	-67	-56		84,62	70,72	
78	-104	-86		145,70	108,61	
79	-100	-116	-100	79,38	92,08	79,38
80	-24			20,31		
81	-72	-68		82,78	78,18	
82	-76	-64		80,19	67,52	
83	-88	-120		183,41	188,74	
84	-80			143,42		
85						
86	-100			114,97		
<b>Média</b>	-70	-72	-77	93,24	95,98	103,72
<b>DP</b>	21,26	22,80	20,48	38,18	42,51	44,75
<b>n</b>	74	55	24	74	55	24

## Anexo X

Paciente	PEmáx I	PEmáx II	PEmáx III	PEmáx I %	PEmáx II %	PEmáx III %
1	96			66,27		
2	96	90		81,70	68,60	
3	68	80		46,94	55,22	
4	108	108	104	62,71	58,09	52,11
5	64	76		54,46	57,93	
6	120			91,47		
7	39	36	80	20,98	18,04	37,51
8	48			36,59		
9	92	80	108	63,51	50,46	62,71
10	68	72	92	34,07	36,07	43,14
11	52			35,89		
12	24	58		23,11	49,36	
13						
14	32	28		17,21	14,03	
15						
16	40	72		38,52	61,27	
17	68			39,48		
18	119			114,61		
19	80	100	92	50,46	63,07	53,42
20	52			35,89		
21		44			30,37	
22	44	56		27,75	35,32	
23	52	54		27,97	29,05	
24	74	70		62,97	53,36	
25	80	112		68,08	95,31	
26						
27	104			71,79		
28	72	84	68	94,15	109,85	75,43
29	72	80	72	114,67	104,62	94,15
30	104	84		100,16	80,90	

continua



continuação

Paciente	PEmáx I	PEmáx II	PEmáx III	PEmáx I %	PEmáx II %	PEmáx III %
31	40	100	92	38,52	96,31	88,61
32	40	40		21,52	21,52	
33						
34	38	30		28,97	22,87	
35	52			35,89		
36	34			21,44		
37	52			30,19		
38	49	52		41,70	44,25	
39	108			58,09		
40	56		86	73,23		95,40
41	36	34	40	18,04	17,03	18,76
42	56	66	80	47,66	56,17	60,98
43						
44	92			63,51		
45	84	94		57,98	64,89	
46						
47	52			35,89		
48	108	76	96	141,23	99,39	106,49
49						
50	52	104		39,64	79,27	
51	36	45	30	19,36	24,21	15,03
52	84	120		93,18	133,11	
53	48			25,82		
54	76	84		84,30	80,90	
55	72	76	69	69,34	73,20	58,72
56						
57						
58	48	52	52	25,82	27,97	27,97
59	56	96		53,93	81,70	
60	40	60		21,52	28,13	

continua

continuação						
Paciente	PEmáx I	PEmáx II	PEmáx III	PEmáx I %	PEmáx II %	PEmáx III %
61	76	88	64	64,68	74,89	54,46
62	76	98	98	73,20	128,15	128,15
63	88	72	56	84,75	69,34	53,93
64	44	52	44	48,81	50,08	42,38
65	52	68	60	57,68	75,43	66,56
66	100	66		110,93	63,57	
67	28			19,33		
68	64	72	120	83,69	79,87	133,11
69	44	28		30,37	17,66	
70	44	47	40	37,44	35,83	30,49
71	88	92		67,08	63,51	
72						
73	80	88		77,05	74,89	
74	68	76		75,43	84,30	
75	48	50	44	36,59	34,51	30,37
76	108	64		74,55	44,18	
77	42	39		32,01	29,73	
78	104	80		88,50	60,98	
79	116	86	120	54,39	40,32	56,27
80	27			13,53		
81	44	48		30,37	33,13	
82	56	64		35,32	40,37	
83	76	120		99,39	115,57	
84	120			133,11		
85						
86	40			27,61		
<b>Média</b>	66,35	71,11	75,29	55,19	58,88	61,92
<b>DP</b>	26,11	23,57	26,14	29,61	29,39	31,88
<b>n</b>	74	55	24	74	55	24