

SAMARA LAMOUNIER SANTANA PARREIRA

**Quantificação da força muscular e habilidades motoras
de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, em
corticoterapia por período de 1 a 7 anos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. 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

Parreira, Samara Lamounier Santana

Quantificação da força muscular e das habilidades motoras de pacientes com distrofia muscular de Duchenne em corticoterapia por período de 1 a 7 anos / Samara Lamounier Santana Parreira. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Descritores: 1.Distrofia muscular de Duchenne 2.Corticosteróides 3.Força muscular 4.Transtornos das habilidades motoras 5.Escalas 6.Escala Medical Research Council (MRC) 7.Hammersmith motor ability score

USP/FM/SBD-017/10

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho
a meu marido e a meus filhos,
fontes de minha força e coragem.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Umbertina Conti Reed, pela confiança, estímulo e orientação acadêmica;

À Dra. Maria Bernadete Dutra Resende, pela confiança, exemplo de competência e de dedicação aos pacientes;

Ao Dr. Edmar Zanoteli, pelo incentivo e colaboração;

Ao Dr. Machado, por suas sugestões preciosas, que auxiliaram na conclusão deste trabalho;

À minha companheira de profissão Ana Paula Restiffe, pelo exemplo de compromisso com o trabalho e colaboração preciosa na elaboração deste trabalho;

Ao Erli Vieira Soares Jr., secretário do departamento de neurologia infantil, pela paciência e atenção que sempre me dedicou;

Às minhas colegas: Elaine, Darlene, Marília Della Côrte Peduto e Renata pelo apoio e colaboração;

Aos pais e responsáveis pelos pacientes, por seus exemplos de dedicação e de esperança;

Aos meus pais e irmãos por todo amor e incentivo, apesar da distância;

Aos meus queridos Waldir, Sandra, Matheus, Arthur e Penha, minha família paulistana, pelo apoio e companheirismo;

Ao apoio do CNPQ;

E acima de tudo:

Aos pacientes, pelo aprendizado que me proporcionaram, não somente através dos ensinamentos teóricos e práticos, mas principalmente, pela lição de vida.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 Introdução	1
2 Principais registros da literatura	6
2.1 Distrofia muscular de Duchenne	7
2.1.1. Aspectos clínicos	9
2.2 Métodos de avaliação da FM e habilidade funcional na distrofia muscular de Duchenne	13
2.3 Corticoterapia	26
3 Objetivos	40
4 Métodos	42
4.1 Casuística	43
4.2 Materiais	45
4.3 Coleta de dados e avaliação	45
4.3.1 Teste de Força Muscular Manual: escala MRC	47
4.3.2 Teste de Habilidades Motoras: <i>Hammersmith motor ability score</i>	48
4.4 Metodologia estatística	48
5 Resultados	50
5.1 Análise comparativa entre os pacientes do presente estudo e do estudo de Scott (1982)	51
5.1.1 Relação da idade na avaliação com escore do teste <i>Hammersmith</i>	51
5.1.2 Relação da idade na avaliação com os valores do índice MRC	53
5.1.3 Relação entre o escore do teste <i>Hammersmith</i> e o valor do índice MRC	56

5.2	Análise da influência do tempo de tratamento e das idades de início e de avaliação sobre os valores do teste <i>Hammersmith</i> e do índice MRC.....	58
5.2.1	Influência do tempo de tratamento e idade do paciente na avaliação sobre as variáveis analisadas.....	59
5.2.2	Influência do tempo e idade de início do tratamento sobre as variáveis analisadas.....	61
6	Discussão.....	64
6.1	Análise da influência do tempo de tratamento e da idade de início do tratamento sobre os valores do teste <i>Hammersmith</i> e do índice MRC.....	69
6.2	Influência do tempo de tratamento e da idade do paciente na avaliação sobre as variáveis analisadas	70
6.3	Influência do tempo de tratamento e da idade do início do tratamento sobre as variáveis analisadas	71
6.4	Influência do tempo de tratamento, da idade de início do tratamento e da idade no momento da avaliação sobre as variáveis analisadas	73
6.5	Considerações gerais.....	75
7	Conclusões.....	79
8	Anexos.....	81
9	Referências.....	93

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAM	amplitude articular de movimento
AEP	amiotrofia espinhal progressiva
AVD	atividade de vida diária
BIPAP	bilevel positive pressure
Ca⁺⁺	cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CIA	confidence interval analysis
CIDD	Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy
CPK	creatinofosfoquinase
CV	capacidade vital
CVF	capacidade vital forçada
DM	deficiência mental
DMB	Distrofia Muscular de Becker
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DNA	ácido desoxirribonucléico
DNPM	desenvolvimento neuropsicomotor
EK	Egen Klassification
EMNC	European Neuromuscular Center
EUA	Estados Unidos da América
FM	força muscular
GSGC	gait stairs gowers chair

HC FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
MFM	motor functional measure scale
MIF	medida de independência funcional
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
MRC	Medical Research Council
MSD	membro superior direito
MSE	membros superior esquerdo
n	número
PCR	polymerase chain reaction
PPININ	pressão positiva intermitente não invasiva noturna
QI	coeficiente de inteligência
r	coeficiente de correlação de Pearson
RN	recém nascido
RNA	ácido ribonucléico
TMM	teste de força muscular manual
VEF	volume expiratório final

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Gráfico de dispersão dos escores do teste *Hammersmith* e a idade na avaliação no presente estudo e no estudo de Scott et al.52
- Figura 2 -** Gráfico de dispersão dos valores do índice MRC e a idade na avaliação no presente estudo e no estudo de Scott et al.54
- Figura 3 -** Gráfico de dispersão que representa a relação entre o escore do teste *Hammersmith* e o valor do índice MRC no presente estudo e no estudo de Scott et al.57

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 -** Descrição da amostra segundo, idade de início da corticoterapia, idade na avaliação, tempo de tratamento, deambulação, tipo de corticóide44
- Tabela 2-** Valor ajustado do escore do teste *Hammersmith* em cada um dos estudos de acordo com a idade no momento da avaliação e a diferença percentual entre os dois estudos53
- Tabela 3 -** Valor ajustado dos valores do índice MRC em cada um dos estudos de acordo com a idade no momento da avaliação e a diferença percentual entre os dois estudos55
- Tabela 4-** Média \pm desvio padrão dos escores nos testes aplicados de acordo com os subgrupos constituídos segundo o tempo de tratamento e a idade na avaliação60
- Tabela 5-** Média \pm desvio padrão dos escores dos testes aplicados de acordo com os subgrupos constituídos segundo o tempo e a idade de início do tratamento62
- Tabela 6 -** Média \pm desvio padrão dos escores do teste *Hammersmith* e do valor do índice MRC de acordo com a idade de início e tempo do tratamento bem como idade na avaliação (anos)63

RESUMO

PARREIRA SLS. Quantificação da força muscular e das habilidades motoras de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne em corticoterapia por período de 1 a 7 anos [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 106p.

Os objetivos deste trabalho foram: comparar a força muscular (FM) e as habilidades motoras de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) em corticoterapia com a evolução natural da doença (Scott, 1982) e identificar a idade ideal de início da corticoterapia. Noventa pacientes com DMD em seguimento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, submetidos à corticoterapia (deflazacort ou prednisolona) por um período variável de um a sete anos, foram avaliados quanto à FM através da escala MRC e quanto às habilidades motoras através da escala *Hammersmith motor ability score*. Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade entre cinco e 12 anos, que compreendiam comandos verbais e que não haviam sido submetidos a cirurgias ortopédicas corretivas ou interrompido em algum momento a corticoterapia. A relação entre FM e habilidades motoras, a comparação dos dados com aqueles do estudo de Scott et al. e a análise da influência do tempo de tratamento, da idade de início e da idade na avaliação, sobre os valores obtidos nos testes foram submetidas a tratamento estatístico. Concluiu-se que: a progressão da perda da FM e das habilidades motoras em relação à idade foi mais lenta do que a da evolução natural em todas as faixas etárias avaliadas; quanto maior a idade maior a diferença entre os dois estudos; a perda da FM foi mais intensa do que a perda da funcionalidade; a metodologia utilizada não permitiu estabelecer com clareza a influência da idade de início do tratamento sobre os parâmetros avaliados, porém demonstrou a influência positiva do tempo de tratamento sobre a FM e habilidades motoras.

Descritores: 1.Distrofia muscular de Duchenne; 2.Corticosteróides; 3. Força Muscular; 4.Habilidades motoras; 5.Escalas; 6.Escala Medical Research Council (MRC); 7.*Hammersmith motor ability score*

SUMMARY

PARREIRA SLS. Quantification of muscle strength and motor abilities in patients with Duchenne Muscular Dystrophy on steroid therapy for periods of 1 to 7 years [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 106 p.

The aims of this study were: to compare muscle strength (MS) and motor abilities of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) patients in use of steroids, with the natural evolution of the disease (Scott, 1982) and to identify the ideal age for starting on steroid therapy. Ninety patients with DMD followed as outpatients at the Clinics Hospital of the University of São Paulo School of Medicine and submitted to steroid therapy (deflazacort or prednisolone) for a period of one to seven years were assessed for MS using the MRC scale, and for motor abilities with the motor ability score from the Hammersmith scale. All patients aged between five and 12 years who understood verbal commands and who had not been submitted to corrective orthopedic surgery and had no interruption in steroid therapy, were included in the study. Statistical analysis was carried out to assess the relationship between MS and motor abilities and to compare our data against results of Scott's study. The influence of length of treatment, age at disease onset and first assessment, on values obtained in the tests was investigated. We concluded that: the progression in loss of MS and of motor abilities with age was slower than the natural evolution across all age groups studied; the higher the age the greater the difference between the two studies; loss of MS was more intense than loss of functionality; the methodology used was unable to clearly ascertain the influence of age at treatment on the parameters assessed, but a positive influence of length of treatment on both MS and motor abilities was identified.

Descriptors: 1. Duchenne muscular dystrophy; 2. Corticosteroids; 3. Muscle strength; 4. Motor ability; 5. Scales; 6. Medical Research Council Scale (MRC); 7. Hammersmith motor ability score.

1 INTRODUÇÃO

A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma miopatia geneticamente determinada, de herança recessiva ligada ao sexo, com alto índice de mutação *de novo* (1/3). Caracteriza-se por fraqueza muscular simétrica e progressiva, observada clinicamente a partir do terceiro ou quarto ano de vida. Inicialmente a criança apresenta quedas freqüentes, dificuldade para subir escadas e levantar-se do chão; gradativamente, a fraqueza muscular evolui provocando a perda da capacidade de marcha, deformidades músculo-esqueléticas e complicações cardiorrespiratórias que levam ao óbito na segunda ou terceira década da vida.

Segundo Eagle et al. (2007), a expectativa de vida na década de 60 não passava dos 19,6 anos de idade, ao passo que na atualidade muitos pacientes vivem até 30 anos de idade, ou mais. Wagner et al. (2007) consideram que as crianças afetadas de hoje poderão chegar aos 40 anos de idade vivendo bem. A sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com DMD estão aumentando devido à corticoterapia, ao uso preventivo de ventilação não invasiva noturna, *bilevel positive pressure* (BIPAP), às cirurgias para correção da escoliose, ao uso de goteiras e talas, à orientação quanto à adequação postural em cadeiras de rodas, e ao aperfeiçoamento das práticas de fisioterapia de solo e hidroterapia individualizada.

O acompanhamento multidisciplinar, embora paliativo, é indispensável enquanto não se definem métodos terapêuticos efetivos. Por isso, o desenvolvimento de pesquisas na área de avaliação física-funcional e em

reabilitação é imprescindível, para avaliar a eficácia dos tratamentos atuais e dos diversos que se encontram em diferentes fases de ensaios clínicos.

A corticoterapia com prednisolona, deflazacort ou prednisona, é empregada com o objetivo de diminuir o ritmo de perda da força muscular e da funcionalidade bem como de retardar a época do confinamento à cadeira de rodas e, portanto, a rápida progressão da escoliose. Os trabalhos publicados nos últimos cinco anos têm abordado os mais variados aspectos da corticoterapia, tais como: efeitos de longo prazo; dosagem ideal; melhor idade de início; efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório; controle da escoliose e das retrações fibrotendíneas. Também são abordados os aspectos relacionados à qualidade de vida, vida social e relacionamento sexual, bem como comprometimento cognitivo. A definição do tipo de avaliação físico-funcional que possa ser mais sensível às variações de fase da doença e à detecção de comprometimentos específicos de membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), também tem sido intensamente buscada.

No 124th e 145th *International Workshops do European Neuromuscular Center (ENMC)* foi discutida a necessidade de definir os melhores regimes de administração da corticoterapia, o acompanhamento das respostas de longo prazo, a idade ideal para início do tratamento e a metodologia de avaliação da eficácia da medicação (Bushby et al., 2004; Bushby e Griggs 2007). Em 2006 foi criada uma comissão de especialistas de diferentes países, que elaborou um protocolo, baseado nos trabalhos já publicados, para orientar a corticoterapia em diferentes centros. Bushby e Griggs enfatizaram que apesar das novas e

animadoras perspectivas terapêuticas, ainda é necessário investir em pesquisas sobre corticoterapia já que não há garantias de que em cinco ou dez anos os novos tratamentos estejam disponíveis. Em relação à terapia gênica, outro Workshop da *ENMC* analisou a dificuldade de extrapolar os dados obtidos através do tratamento experimental em modelos animais aos ensaios clínicos com humanos, e alerta para a necessidade de definir métodos eficazes de avaliação dos resultados e do grau de progressão da doença, que possam ser utilizados quando tais tratamentos se tornarem disponíveis (Mercuri et al., 2008).

A avaliação clínica isoladamente não é suficiente para quantificar de forma precisa o grau de melhora da FM e das habilidades motoras, parâmetros estes que devem ser analisados através de avaliações físico-funcionais de caráter quantitativo aplicadas por fisioterapeuta (Backman e Henriksson, 1994; Biggar et al., 2001 e 2004; Connolly et al., 2002).

Em 2007 divulgamos um estudo de acompanhamento evolutivo de 32 pacientes submetidos à corticoterapia. Os pacientes foram acompanhados ao longo de 14 meses e avaliados quanto ao desempenho físico-funcional através dos testes: de FM manual com índice MRC, da escala *Hammersmith motor ability score*, do levantamento de peso, da cronometragem do tempo para percorrer 9 metros e executar a manobra de Gowers; dentre estes testes os que foram considerados mais eficientes e de fácil aplicação foram o teste de FM com índice MRC e o teste de habilidades motoras *Hammersmith motor ability score*. Os resultados dos testes, aplicados na última avaliação

do seguimento foram comparados com a evolução natural descrita por Scott et al. (1989), o que permitiu observar que a evolução dos pacientes da nossa casuística foi melhor do que na evolução natural (Parreira et al., 2007). Com o objetivo de minimizar a possível subjetividade na avaliação dos resultados dos testes foi realizado teste de concordância com a participação de outra fisioterapeuta, o qual foi considerado muito bom pelo índice Kappa.

Os trabalhos sobre os efeitos da corticoterapia em pacientes com DMD que comparam seus resultados com a evolução natural da doença mostram que os pacientes tiveram melhor evolução do que na história natural sem, no entanto, expor detalhes quanto aos escores da avaliação física-funcional (Mendel et al., 1989 e 1991; Fenichel et al., 1991; Griggs et al., 1993; Schara et al., 2001; Biggar et al., 2001, 2004 e 2006; Pradan et al., 2006); assim, consideramos pertinente efetuar uma análise comparativa da evolução natural da doença, descrita por Scott et al., com aquela dos pacientes em acompanhamento em nossa Instituição, detalhando tais escores. Para isso aplicamos o teste de FM manual com índice MRC e a escala *Hammersmith motor ability score* em uma única avaliação, em um número maior de pacientes com diferentes idades de início e durações do tratamento, com ou sem capacidade para marcha independente; comparamos os nossos dados com os dados da evolução natural, descrita por Scott et al. (1982) e procuramos identificar qual a idade ideal de início do tratamento.

2 PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA

2.1 Distrofia Muscular de Duchenne

A Distrofia muscular ligada ao sexo de Duchenne (DMD) ocorre em 1:3000-3500 indivíduos do sexo masculino e cerca de 30% dos casos representam mutações *de novo*, provavelmente facilitadas pelo tamanho do gene, que é o maior de que se tem conhecimento. A prevalência é alta, por volta de 3:100.000, é o tipo de distrofia muscular mais comum em crianças do sexo masculino. A Distrofia muscular ligada ao sexo de Becker (DMB), cerca de 10 vezes menos freqüente que a DMD, resulta de mutações no mesmo gene, representando um fenótipo alélico (Emery, 1991; Emery, 1993; Wagner, 2002).

Apesar de a DMD ter sido descrita, inicialmente na Europa, em meados do século XIX, somente a partir de 1987 sucederam-se descobertas sobre a doença, sendo as primeiras referentes à localização (locus Xp21) e ao isolamento do gene responsável pela DMD no cromossoma X (Monaco et al., 1988). Seguiu-se a identificação do produto gênico, a proteína distrofina, a determinação de sua sequência completa de aminoácidos, sua localização, por métodos imunohistoquímicos, em posição subsarcolemal nas fibras musculares dos músculos esqueléticos e a definição de sua principal função que é a estabilização do sarcolema, iniciando uma cadeia de conexões entre a F-actina e a matriz extracelular, cujas alterações levam

a apoptose da fibra muscular (Hoffman et al., 1987 a; Hoffman et al., 1987 b; Koenig et al., 1988).

A distrofina exerce fundamentalmente o papel de estabilização do sarcolema, iniciando uma cadeia de conexões entre a F-actina e a matriz extracelular, cujas alterações levam a apoptose da fibra muscular (Hoffman, 1987 a; Hoffman, 1987 b, Koenig et al., 1987; Koenig et al., 1988; Biggar et al., 2002; Petrof, 2002; Rando, 2002). Outra função da distrofina, e das sintrofinas e distrobrevinas a ela associadas, consiste em exercer papel sinalizador, interagindo com sistemas reguladores de quinases cálcio-dependentes, sintase de óxido nítrico neuronal e canais de sódio voltagem-dependentes, assim interferindo na função circulatória e dos canais iônicos (Anderson, 2002; Biggar et al., 2002). Em última instância, o acúmulo de Ca^{++} intracelular desencadeia a cascata citotóxica e o afluxo anormal de proteínas líticas através de fendas e rupturas da membrana que, adicionalmente à alteração da mecanotransdução de fatores sinalizadores de crescimento e à isquemia, desencadeiam a morte celular.

A correlação entre o fenótipo (gravidade clínica) e o tipo de mutação ou de alteração da distrofina é previsível na maioria dos casos, porém não de forma constante. Apesar da complexidade dos avanços genéticos e bioquímicos, sua correlação com os dados clínicos pouco acrescentou à já clássica divisão dos pacientes com distrofia muscular ligada ao sexo (locus Xp²¹) em duas categorias: DMD, que mantêm a deambulação independente somente até 11-12 anos de idade e DMB, formas leve e moderada, que

perdem a referida capacidade num período de tempo, variável de caso para caso, após os 20 anos, embora alguns casos de DMB possam ter gravidade maior, próxima àquela dos casos de DMD. Existem ainda meninos que exibem apenas altíssimos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) sem nenhuma sintomatologia associada, ou homens com sintomatologia muito leve e muito tardia. Portanto, apesar dos recursos laboratoriais atuais, não se deve menosprezar a importância de uma cuidadosa avaliação clínica e de um seguimento rigoroso do paciente.

2.1.1 Aspectos clínicos

Características principais da DMD: ocorrência no sexo masculino; início usualmente antes do quarto ano de vida; comprometimento simétrico e inicialmente seletivo dos músculos da cintura pélvica; hipertrofia quase constante das panturrilhas e freqüentemente de outros grupos musculares; fraqueza muscular lentamente progressiva levando à incapacidade para deambular dentro de 10 anos a partir do início; contraturas musculares e deformidades esqueléticas progressivas; comprometimento cardíaco quase constante; deficiência mental (DM) em pelo menos 30% dos casos; óbito por infecção respiratória ou colapso cardíaco na segunda ou terceira década da vida.

Os primeiros sintomas são usualmente desajeitamento na marcha e tendência à queda, havendo comumente, o dado retrospectivo de retardo do

desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). No início do quadro há ocasionalmente queixa de dor muscular durante exercícios, sobretudo nas panturrilhas. A fraqueza muscular começa nos músculos extensores das coxas, tronco e bacia (ileopsoas, glúteos e quadríceps) e, logo a seguir, no grupo tibial anterior, tornando a criança incapacitada para correr, subir escadas e levantar-se do chão. É característico o sinal de Gowers, ou fenômeno do "levantar miopático", que consiste em levantar-se, apoiando sucessivamente as mãos nos diferentes segmentos dos membros inferiores, forçando a sua extensão de baixo para cima, como se a criança estivesse ascendendo sobre si mesma (Emery, 1993; Wagner, 2002). A fraqueza dos glúteos médio e mínimo, dos extensores da coluna e da musculatura para vertebral leva à marcha anserina, caracterizada pela dificuldade de suportar o peso do corpo quando uma perna é elevada, surgindo inclinação da bacia e do tronco alternadamente em direção oposta para ajustar o centro de gravidade. A debilidade dos extensores da coluna também é responsável pela acentuação da lordose lombar, que desaparece na posição sentada. Mesmo antes de haver debilidade dos músculos dorsiflexores do pé, a marcha já é digitígrada para melhor manutenção do equilíbrio, isto é, como mecanismo compensatório para a flexão da coxa e do joelho que ocorrem precocemente. Por outro lado, esta compensação facilita o aparecimento das primeiras retrações fibrotendíneas nos tornozelos de Aquiles. Após três a quatro anos do início do quadro, é evidenciado o acometimento da cintura escapular, sobretudo os músculos serrátil, peitoral, *latissimus dorsi* e, mais tarde, o bíceps e o braquiorradial, tornando impossível a abdução dos

braços e causando o sinal da *scapula alata* (ao erguer os braços as omoplatas separam-se da parede posterior do tórax). O tórax vai se achatando no sentido anteroposterior, mas os músculos do pescoço são afetados relativamente tarde, exceto o grupo flexor que mostra disfunção precoce. Nos últimos anos de evolução nota-se leve debilidade facial-peribucal. Os músculos intercostais são intensamente comprometidos e, apesar do diafragma ser poupado, não é suficiente para manter a dinâmica respiratória e a expansão torácica normal. As panturrilhas permanecem fortes durante vários anos devido ao fenômeno da hipertrofia muscular, mais tarde substituída por pseudo-hipertrofia, conseqüente à infiltração gordurosa do músculo. Entre 7 e 11 anos de idade, as contraturas musculares e as retrações fibrotendíneas tornam-se evidentes, sobretudo nas panturrilhas, com retração precoce do tendão de Aquiles e dos músculos flexores das coxas. A marcha é francamente digitígrada, há acentuação da lordose lombar, e finalmente flexão plantar e inversão do pé, obrigando ao uso da cadeira de rodas, quando outras contraturas desenvolvem-se rapidamente, principalmente no bíceps braquial, poplíteos e músculos espinais, levando à escoliose (Reed, 2005).

Alterações cardíacas são muito freqüentes, 80 a 100%, porém, geralmente não detectáveis nos estágios iniciais. Clinicamente, verificam-se arritmias (taquicardia sinusal, fibrilação, *flutter* atrial e distúrbios da condução) e morte súbita por falência miocárdica ou arritmia grave. Insuficiência cardíaca congestiva crônica é rara e manifesta-se somente nas fases finais. Ocasionalmente, observam-se apenas alterações

eletrocardiográficas. Estas são dos mais variados tipos e ocorrem em 80% dos pacientes (Reed, 2005).

A DM é comum: cerca de 30% têm QI menor do que 75, variando a média do QI entre 70 a 85. A habilidade verbal e de leitura são as mais comprometidas, existindo também alterações da memória de curto prazo, distúrbios do comportamento e afetivo-emocionais, bem como, comumente, a síndrome do déficit da atenção. Todos os estudos necroscópicos do SNC, tentando detectar anormalidades que possam explicar a DM, são inconclusivos (Reed, 2005).

O diagnóstico das distrofinopatias, altamente sugerido pela herança ligada ao sexo, pela cronologia peculiar do quadro clínico, sobretudo na DMD, e pelos altos níveis de CPK, comumente acima de 10000 UI/l, pode ser confirmado por análise molecular (também utilizada para diagnóstico pré-natal), e, na falta ou na negatividade desta, por biópsia muscular. O aumento de CPK pode chegar até 300 vezes, sendo evidente já ao nascimento e com um pico entre um e dois anos de idade.

As deleções são detectadas em 70% dos pacientes e nos 30% restantes 1/5 têm duplicações (Wagner, 2002). Já as mutações de ponto são de identificação mais difícil. Quando o diagnóstico molecular não é conclusivo utiliza-se a análise da distrofina na biópsia muscular que pode ser efetuada por imunohistoquímica, ou por Western blot. A quantidade de distrofina residual é sempre o melhor indicador da gravidade do quadro

clínico, tanto em casos de DMD e DMB, como para as outras distrofinopatias mais brandas e raras.

A determinação das portadoras heterozigotas nas distrofias musculares ligadas ao sexo é extremamente importante, devido à alta porcentagem de risco, 25%, de uma mulher portadora dar à luz um menino afetado ou uma menina também portadora. Em outras palavras, a probabilidade de um concepto inteiramente normal é de 50% e, levando em conta cada sexo separadamente, 50% dos meninos dessa portadora serão doentes e 50% das meninas serão portadoras.

O tratamento das distrofinopatias inclui: métodos paliativos, representados pela fisioterapia, cirurgias ortopédicas corretivas de retrações fibrotendíneas e de estabilização da coluna vertebral, bem como tratamento medicamentoso (corticoterapia e outros) e métodos efetivos, ainda em fase experimental (terapia celular, terapia gênica, métodos de manipulação genômica e métodos de reparação tecidual).

2.2 Métodos de avaliação da FM e habilidade funcional na Distrofia muscular de Duchenne

Internacionalmente, e mais recentemente no Brasil, diversos estudos sobre métodos de avaliação física-funcional vêm sendo realizados em pacientes com DMD. Alguns estudos têm como objetivo a criação e

desenvolvimento de escalas específicas, outros de questionar a viabilidade ou confiabilidade de tais escalas e outros, ainda, de mensurar os resultados de algum tipo de intervenção, seja esta medicamentosa, cirúrgica ou de reabilitação.

O primeiro e mais utilizado destes métodos foi criado em 1943 pelo *Medical Research Council* (MRC) que ao elaborar um Atlas sobre inervação periférica, incluiu testes motores e sensoriais adaptados a pacientes com doenças nervosas periféricas, se tornando referência mundial e sendo periodicamente revisado e reeditado. O teste de FM no MRC, conhecido como teste muscular manual (TMM), consiste na avaliação manual da força muscular, com a seguinte graduação: 0 - sem contração; 1 - traços de contração; 2 - movimentos ativos, desde que com a eliminação da ação da gravidade; 3 - movimentos ativos contra a ação da gravidade; 4 - movimentos ativos contra a ação da gravidade e contra resistência; 5 - força normal. O grau 4 é subdividido em: (4+) - contra forte resistência; (4) - contra moderada resistência e (4-) contra resistência insignificante (Medical Research Council, 1976).

Em 1963, as escalas funcionais de Vignos foram as primeiras desenvolvidas para pacientes com doenças neuromusculares, portanto serviram como embasamento para o desenvolvimento de outras escalas que avaliam separadamente as funções de MMSS e MMII. Vignos et al. acompanharam 27 crianças com DMD em diferentes fases da evolução: deambulantes independentes, deambulantes dependentes de órteses,

restritos à cadeira de rodas e acamados. Tais pacientes foram submetidos a um programa de reabilitação com ênfase nos alongamentos passivos da musculatura flexora e na utilização de tutores longos. As conclusões foram que ao perder a habilidade de subir degraus ou de levantar da cadeira o paciente apresenta déficit de 50% da FM; a utilização de tutores longos pode auxiliar na marcha, devendo-se destacar a importância do acompanhamento fisioterápico, afetivo-emocional e educacional dos pacientes.

Em 1965, foi criado o índice de Barthel para quantificar as atividades de vida diária (AVDs). Constituído por 10 categorias, cada uma composta por itens, é representado pelos valores 0, 5, 10 e 15 que traduzem o nível de dependência ou independência do indivíduo na realização das AVDs. Para cada categoria, o valor zero expressa o nível de dependência total do indivíduo e o valor 15 expressa a independência na realização da atividade. A somatória final de todos os valores fornece o Índice de Barthel.

Em 1981 foi desenvolvido o grau funcional de Brooke pela *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy* (CIDD), com objetivo de avaliar a funcionalidade dos MMSS de pacientes com diversos tipos de doenças neuromusculares bem como ataxia de Friedreich, através de atividades que envolvem movimentos de ombros e braços. A pontuação varia de 1 a 6 graus e quanto menor o grau, melhor é o desempenho do indivíduo.

Em 1982, Scott et al. propuseram um protocolo para quantificação da força e função muscular em crianças com DMD. O estudo, com duração de três anos, foi realizado em 61 meninos com idades entre 5 e 12 anos.

Constou de: análise da FM de 32 grupos musculares, através da escala do MRC; eletromiografia especial de oito grupos musculares; tempo despendido para percorrer 8,4 m e 45 m; registro das contraturas musculares, e escala *Hammersmith*, que foi elaborada pelo próprio grupo para avaliar as habilidades motoras globais. Os autores realizaram análise longitudinal e transversal dos dados. A análise longitudinal dos dados coletados ao longo do seguimento mostrou que houve declínio progressivo da força muscular, existindo relação direta entre o percentual total de FM e o escore de habilidades motoras, e relação inversa entre a FM e o tempo despendido para a marcha no percurso proposto. Essa análise mostrou também que a perda da capacidade de marcha independente ocorreu quando o índice de FM atingia cerca de 50%, as habilidades motoras ficavam entre 18 a 20 pontos, e os abdutores de quadril bem como extensores de joelhos exerciam força menor que 1,5 e 2,0 Kg, respectivamente. A análise transversal dos dados coletados no início do seguimento permitiu descrever o perfil da doença, na faixa etária entre cinco e doze anos, em relação à FM, habilidades motoras, peso e altura. Desta forma, os autores estabeleceram um perfil da progressão natural da doença que, ainda na atualidade, serve como referência para as avaliações funcionais das crianças com DMD e como parâmetro para outras pesquisas.

No Brasil, em 1984 Cohen et al. realizaram uma análise estatística da velocidade da marcha rápida em 15 pacientes com DMD com idades variando entre quatro e 13 anos e em 330 indivíduos normais (180 do sexo masculino e 150 do sexo feminino) com idades variando entre três e 24

anos. Concluíram que nas crianças com DMD ocorria redução da medida da velocidade da marcha rápida a partir de uma idade compreendida entre quatro e seis anos. Naquelas com idade em torno de 10 anos, o declínio era ainda maior, sendo mantida, aproximadamente, 29% da velocidade normal. Já no grupo de indivíduos normais, as velocidades aumentavam com a idade, alcançando um máximo de 3,44 m/seg no sexo masculino e de 3,17 m/seg no sexo feminino.

Na década de 80, a Medida de Independência Funcional (MIF) foi desenvolvida por uma força tarefa norte-americana organizada pela Academia Americana de Medicina Física e Reabilitação e pelo Congresso Americano de Medicina de Reabilitação com o objetivo de mensurar o grau de solicitação e de cuidados de terceiros que o paciente portador de deficiência exigia na realização de tarefas motoras e cognitivas. Em 2001 foi traduzida para a língua portuguesa por Riberto et al. A MIF verifica o desempenho do indivíduo para a realização de um conjunto de 18 tarefas, referentes às subescalas de autocuidados, controle esfinteriano, transferências, locomoção, comunicação e cognição social. Cada item pode ser classificado de acordo com uma escala de pontuação, com sete níveis de dependência, sendo o valor zero correspondente à dependência total e o valor sete correspondente à normalidade na realização de tarefas de forma independente.

Em 1991, Brooke et al. publicaram um protocolo de avaliação e acompanhamento de pacientes com DMD. Tal protocolo consistia de mensuração da FM e da amplitude de movimentos, bem como de avaliação

funcional cronometrada e avaliação da função pulmonar. A FM foi aferida em três diferentes situações: FM dos grandes músculos dos membros e do tronco; FM envolvida nos movimentos de grandes articulações, tais como flexo-extensão do cotovelo, do punho, do joelho e do tornozelo; FM do deltóide, bíceps braquial, gastrocnêmio e quadríceps. As medidas foram realizadas na posição deitada (nos quatro decúbitos) e sentada. A avaliação funcional foi dividida em duas partes e realizada empregando a Escala Funcional de Vignos e Archibald, modificada, e o registro do desempenho motor cronometrado, em relação às seguintes tarefas: levantar-se do chão a partir da posição sentada, subir quatro degraus, correr nove metros, levantar-se da cadeira de rodas, colocar uma camiseta e cortar pedaços de papel. A partir da avaliação pulmonar, mensurou-se a Capacidade Vital Forçada (CVF) e a Ventilação Voluntária Máxima.

Posteriormente, em 1993, Brooke et al. divulgaram os resultados da pesquisa em que aplicaram o protocolo supracitado em 144 crianças com DMD, tendo como principais objetivos: documentar a história natural da doença em um modelo prospectivo, determinando a veracidade de certos estereótipos até então propostos, e gerar informações referentes a um número muito significativo e representativo de pacientes, pelo período de tempo que seria necessário para testar eventuais métodos terapêuticos. Neste estudo concluíram que: há um declínio da FM de 0,4 unidades por ano, em uma escala de zero a 10; as contraturas do grupamento iliotibial, dos flexores de quadris e dos tendões de Aquiles se desenvolvem antes dos seis anos de idade; as contraturas das demais articulações acompanham a

ampliação progressiva do uso de cadeiras de rodas; todas as crianças mantêm a marcha até aproximadamente oito anos de idade, com boa funcionalidade entre três e seis anos; quinze por cento dos pacientes, que os autores denominaram *outliers*, apresentam uma variação para menos na gravidade da doença; em diferentes crianças com DMD existe alguma variação de idade quanto a um determinado grau de FM, de contraturas e de habilidades funcionais, isto é, em crianças diferentes, o mesmo grau de comprometimento pode ocorrer em idades levemente discrepantes.

Ainda em 1993, Kilmer et al. analisaram os testes de FM em 63 garotos com média de idade de 11,5 anos até a primeira avaliação, sendo que nove apresentavam DMB e o restante, DMD. Os pacientes foram avaliados longitudinalmente com intervalos de seis meses, não estando especificado o tempo de seguimento. Seus resultados, que foram semelhantes aos de Brooke et al. (1981) e de Scott et al. (1982), destacaram a progressão linear da perda de força entre as idades de cinco e 14 anos, com uma média de declínio de $0,26 \pm 0,30$ unidades por ano.

Em 1995, Fowler et al. publicaram um protocolo de avaliação, resultante do acompanhamento prospectivo de 10 anos, de pacientes americanos com diferentes doenças neuromusculares, baseado na classificação de incapacidades da *World Health Organization*.

No mesmo ano, Mc Donald et al., apresentaram os dados provenientes de 10 anos de seguimento de 162 pacientes com DMD. Além das avaliações da FM e das habilidades motoras, registraram também as

medidas antropométricas, a evolução da escoliose, a capacidade vital (CV) e as alterações eletrocardiográficas. O acompanhamento motor foi realizado através do teste de FM manual, de amplitude articular de movimentos (AAM), bem como da cronometragem do tempo despendido para realizar funções como vestir uma jaqueta, cortar papéis e percorrer uma distância de nove metros. Os autores concluíram que: houve evidente perda de FM nas crianças entre cinco e 13 anos de idade e, principalmente, a partir de 13 anos; os músculos das extremidades inferiores eram mais fracos que os das extremidades superiores, nas quais os proximais eram mais fracos do que os distais; as contraturas articulares se instalaram a partir dos nove anos de idade, principalmente após o décimo-terceiro ano.

Em 1997, Leitão, em nosso meio, estudou a avaliação funcional e as medidas de parâmetros lineares e têmporo-espaciais da marcha em 20 crianças com DMD, entre oito e 12 anos de idade, dos quais oito receberam corticoterapia, (dado considerado irrelevante no trabalho); dois pacientes já não deambulavam. Utilizou o Teste Muscular Manual (TMM) de Daniels e Wortchingham (1981), que abrangia músculos do pescoço, tórax, abdome, MMSS e MMII; também utilizou a Escala Funcional de Vignos e Archibald (1977), bem como a análise videográfica quantitativa e qualitativa dos parâmetros básicos da marcha, tais como: velocidade, cadência e comprimento do passo. O autor concluiu que: nas crianças que deambulavam, a variável mais sensível foi a velocidade da marcha; a análise observacional da marcha com videografia permitiu identificar as alterações típicas da DMD; os músculos com maior grau de comprometimento foram:

psaos, glúteo máximo, glúteo médio, quadríceps da coxa e isquiotibiais, consecutivamente; a Escala Funcional de Vignos e Archibald não apresenta poder discriminatório quando aplicada a crianças que deambulam.

Em 2001, Escolar et al. avaliaram a confiabilidade de dois testes de FM, o TMM e o teste utilizando dinamômetro para pressão manual, em 12 meninos com diferentes doenças neuromusculares, dos quais sete apresentavam DMD. Os dois testes foram considerados confiáveis, entretanto o TMM representou um excelente método, quando usado por profissionais com treinamento específico, visto que existe subjetividade na avaliação, especialmente para os graus modificados do MRC, de (4-) até (4+).

Também em 2001, Nair et al. tentaram identificar e quantificar as dificuldades motoras de 31 crianças com DMD com idades entre quatro e 13 anos e correlacioná-las com suas incapacidades. Para isto, avaliaram a FM por meio do índice MRC para grandes grupos musculares, a função motora de MMSS e MMII de acordo com o protocolo sugerido por Brooke, o qual cronometrava o tempo para o desempenho de algumas funções, e as atividades de vida diária segundo o índice de Índice de Barthel. Os autores encontraram uma boa correlação entre escore total da FM, grau de função de MMSS e MMII e tempo gasto na realização das tarefas, assim como entre Índice de Barthel e avaliação funcional. Concluíram que tanto avaliações qualitativas como quantitativas são necessárias para estabelecer programas adequados de tratamento.

Em 2001 foi desenvolvida a escala EK - *Egen Klassifikation*- com o objetivo de quantificar o grau da limitação funcional de pacientes com DMD e amiotrofia espinhal progressiva (AEP), em fase avançada da doença, ou seja, pacientes que já tenham perdido a capacidade de deambulação independente. Permite identificar os diferentes níveis de habilidades funcionais entre sujeitos numa mesma fase da doença. No Brasil foi validada em 2006 e é usada para quantificar a limitação funcional dos pacientes com DMD em fase avançada da doença. Esta escala demonstra grande correlação com as medidas de FM mensuradas através do MRC. A escala é dividida em 10 categorias que expressam o cotidiano do indivíduo na cadeira de rodas. Cada categoria está dividida em quatro itens classificados de 0 a 3, sendo que o nível 0 traduz a melhor performance e o nível 3, a pior performance. Esta escala é aplicada por meio de perguntas e respostas em relação à forma como o paciente realiza determinada tarefa. Desta maneira, identifica-se o nível de desempenho do indivíduo por meio do valor associado a cada uma das categorias (Martinez, 2006).

Em 2001, na França e na Suíça, foi validada a primeira versão da *Motor Functional Measure Scale* (MFM). Em 2005, Bérard et al., membros participantes do grupo da versão inicial, realizaram a validação da versão final da MFM, após observarem que as doenças neuromusculares requerem instrumentos que avaliem de forma mais global a função motora das regiões axial, proximal e distal. A MFM consiste de um protocolo com 32 pontos, composto por diversas atividades que envolvem a funcionalidade do paciente e permite avaliar tanto pacientes cadeirantes como não

cadeirantes. A validação foi conseguida com a aplicação em 303 pacientes, entre os quais 72 com DMD, com idades variando entre seis e 62 anos. Em 2008 a escala foi traduzida para a língua portuguesa (Iwabe et al., 2008).

Em 2002 Steffensen et al. descreveram a avaliação das habilidades funcionais, FM, CVF em 19 pacientes com DMD de idade variando entre 13 e 24 anos e em 13 pacientes com AEP de idades variando entre 11 e 57 anos, todos não deambuladores; utilizaram a escala EK, grau funcional de MMSS, FM muscular e testes pulmonares. Nos dois grupos de pacientes todas as variáveis avaliadas apresentaram declínio no período de cinco anos de seguimento. Nos pacientes com DMD as avaliações EK, índice MRC e CVF apresentaram mudanças anuais. Já nos pacientes com AEP encontrou-se baixa correlação entre as variáveis da EK e índice MRC e nenhuma correlação entre CVF e EK ou CVF e índice MRC, o que pode ser explicado pelo fato de a evolução da AEP ser menos homogênea que a da DMD.

Em 2004, Uchikawa et al. avaliaram 27 crianças com DMD, de idade entre 7 e 14 anos, utilizando a MIF e a escala MRC, para mensurar respectivamente as AVDs e a FM. A MIF foi utilizada em função de apresentar maior sensibilidade do que a escala de Barthel. Embora ambas as escalas avaliem a independência nas AVDs, a última mostra a desvantagem de possuir graduação de apenas três pontos, quando comparada aos escores de sete pontos da MIF. Foi observada uma correlação positiva entre a soma da MIF e do índice MRC, indicando que a perda da capacidade de realizar as AVDs está diretamente relacionada com

a diminuição da FM. O grau 3 da escala MRC representa um importante ponto de referência para determinar a probabilidade de perda da independência nas AVDs que requerem FM de MMSS e MMII. Quando a FM é inferior a 3, as crianças com DMD tendem a apresentar maior necessidade de assistência, e quando a força é maior ou igual a 3, as chances de independência são maiores. Entretanto, isto não ocorreu em relação ao item alimentação, que apresentou escore maior ou igual a 5 independente da média da FM. Os resultados obtidos na MIF foram influenciados pelo nível cognitivo das crianças, o mesmo não ocorrendo para os resultados da escala MRC. Apesar da boa correlação entre as escalas utilizadas, a influência das contraturas musculares não foi avaliada, fator que pode ser uma das limitações do estudo.

Scott e Mawson, em 2006, reviram a literatura a respeito dos diferentes tipos de instrumentos avaliadores existentes para monitorar a evolução da DMD a fim de discutir os principais aspectos de algumas escalas funcionais e de medida da FM, tais como: classificação de Vignos, escala de Brooke para MMII, *Hammersmith, Gait stairs Gowers chair* (GSGC), índice MRC e dinamometria. Estes autores ressaltaram a importância de conhecer as indicações para o uso de escalas ordinais ou de intervalo, assim como sua sensibilidade, validade e confiabilidade, a fim de que seja possível detectar mudanças significantes na evolução da doença ao longo do tempo. Os autores aconselham que a FM e habilidades motoras sejam avaliadas e medidas em conjunto, principalmente para monitorar a doença e os efeitos do tratamento, em especial com glicocorticóides.

Em 2006, Martinez et al., em nosso meio, avaliaram 26 indivíduos com DMD, com idade entre sete e 7 e 22 anos, aplicando Índice de Barthel, medida da força de preensão palmar por meio do uso do dinamômetro Jamar, e escala EK. Verificaram uma forte correlação entre os escores da escala EK, as medidas da força de preensão palmar direita e esquerda, e os escores do índice Barthel, verificando que houve grande correlação entre as medidas de força periférica, a intensidade de retrações e o tempo de uso da cadeira de rodas. Este estudo teve também a finalidade de validar a escala EK para a língua portuguesa.

Em 2006, Silva et al. publicaram um artigo de revisão sobre os principais escalas utilizadas para avaliação de: FM, dor, equilíbrio, mobilidade e/ou locomoção, funcionalidade, AVDs, qualidade de vida, eficácia da tosse, bem-estar, integração social, comunicação, coordenação olho-mão, raciocínio, auto-cuidado, fadiga e sono. Foram encontrados 49 instrumentos de avaliação. Os autores destacaram que em relação à FM, a escala MRC foi a mais citada e considerada como mais adequada para estudos multicêntricos, apesar de sua subjetividade.

Em 2007, Brunnherotti et al. compararam as correlações existentes através da escala EK, Índice de Barthel, CVF, volume expiratório final (VEF1), VEF1/CVF, pressões respiratórias máximas e gasometria, em 26 pacientes com DMD (dezenove cadeirantes). Observaram que tanto a EK, como o índice de Barthel, apresentaram correlações significantes com a espirometria e FM respiratória. Contudo, a EK demonstrou ser a mais

indicada para identificar a necessidade da introdução de ventilação mecânica não invasiva.

2.3 Corticoterapia

Apesar das inúmeras pesquisas em andamento a respeito de métodos efetivos de tratamento, tais como terapia celular, terapia gênica e outros, o tratamento das distrofinopatias continua a se basear em métodos paliativos, tais como fisioterapia, cirurgias ortopédicas corretivas das retrações fibrotendíneas e das deformidades da coluna, além de corticoterapia, sobretudo em casos de DMD.

O mecanismo de ação dos corticóides na DMD ainda não está definido, apesar de diversos estudos em modelos animais e nos pacientes (Griggs et al., 1993; Connolly et al., 2002; Biggar et al., 2004, Henricksa, et al., 2004). Baltgalvis (2009) sugerem que os mecanismos de ação em camundongos em humanos são diferentes, o que dificulta ainda mais seu entendimento. A teoria mais aceita é a da ação anti-inflamatória, através da qual diminuiria o dano sobre a membrana (sarcolema) com a diminuição da cascata inflamatória e, conseqüentemente, da apoptose e necrose celular.

Apesar das incertezas sobre o mecanismo de ação dos corticóides, o seu efeito sobre a desaceleração da evolução da DMD é indiscutível. Desde os primeiros trabalhos foi evidenciado que o efeito da corticoterapia se

mantém por períodos de tempo variáveis (Mendel et al., 1989 e Griggs et al., 1991) e que esta pode ser considerada uma forma de "comprar tempo" para o doente, à espera de uma eventual terapia eficaz. É necessária uma monitoração cuidadosa dos numerosos efeitos colaterais, porém, de um modo geral, esses efeitos não são muito marcantes e raramente obrigam à suspensão da droga. Por outro lado, a perda da marcha costuma ser retardada de um a três anos e boa parte das crianças permanece ambulante até por volta dos 13 anos de idade. Em 1974 Drachman et al. foram os primeiros a publicar o resultado do tratamento de 14 pacientes tratados com 2mg/kg de prednisona por 28 meses, concluindo ter havido estabilização funcional e manutenção da marcha por mais tempo; salientaram que seu estudo tinha sido realizado com um número pequeno de pacientes e que seriam necessários estudos controlados em longa escala para confirmar os resultados. A partir da década de 80, novas pesquisas têm sido realizadas aplicando corticoterapia, as principais pesquisas estão resumidas no Anexo A.

Em 1989 Mendell et al. divulgaram os resultados de um estudo duplo cego, que acompanhou por 6 meses 103 garotos com DMD, entre 5 e 15 anos de idade, tratados com prednisona. Como métodos de avaliação física foram utilizadas a escala do MRC, o teste de levantamento de peso com halteres, a cronometragem do tempo para realizar tarefas como rolar de supino para prono, andar 9 metros e subir 4 degraus, além da análise da capacidade pulmonar vital forçada. A melhora dos pacientes tratados ocorreu inicialmente no grau de FM, começando por volta do primeiro mês e

com pico no terceiro mês. Ao final do sexto mês, observaram melhora na capacidade funcional e diminuição do tempo necessário para realizar as tarefas propostas. Os autores concluíram que apesar de efeitos colaterais, tais como ganho de peso, aparência cushingóide e hipertricose, estariam indicadas novas pesquisas.

Em 1991 os mesmos autores, analisando dose/efeito da prednisona, concluíram que a dose ideal para produzir rápido ganho de força em pacientes com DMD é de 0,75 mg/kg/dia e que o esquema de tratamento em dias alternados promove ganhos de força que não se sustentam tanto quanto aqueles observados com o tratamento diário (Griggs et al. 1991). Em outro estudo, acompanhando os pacientes ao longo de três anos verificaram que o declínio de FM em todos os pacientes foi em média de 0,072 unidades por ano, valor considerado positivo quando comparado com a média do declínio da FM esperada na evolução natural da doença, que é de 0,341 unidades/ano. Concluíram que a utilização de prednisona retarda a progressão da fraqueza muscular por no mínimo três anos (Mendell et al., 1991).

Em 1994, Angelim et al. compararam outro esteróide, o deflazacort, com placebo e concluíram que a média da idade de perda da marcha nos pacientes tratados foi de 11,8 anos, enquanto para os pacientes do grupo placebo foi de 10,5 anos. Os efeitos colaterais observados foram um moderado ganho de peso e mudanças de comportamento.

Backman e Henrisson, 1994, compararam o uso de 0,3 mg/kg/dia de prednisolona com o uso de placebo e concluíram que o uso de prednisolona pode melhorar a FM e a funcionalidade, além de diminuir o processo de deterioração muscular; porém, consideraram que os métodos de avaliação da FM são pouco sensíveis e encontraram dificuldade para detectar a diferença de FM nos grupos de pacientes que usavam a medicação e depois o placebo ou vice-versa.

Em 1998, Dubrosky et al. reviram os estudos publicados até então sobre a utilização da corticoterapia nos pacientes com DMD, principalmente acerca dos resultados clínicos e dos efeitos colaterais. Destacaram algumas questões que foram levantadas durante o 47^o *International European Neuromuscular Centre (ENMC) Workshop*: qual a idade ideal para iniciar o tratamento?; quando a suspensão é apropriada?; está indicado o uso do esteróide em pacientes restritos à cadeira de rodas? Os autores concluíram que, apesar das diferenças de metodologia nos trabalhos analisados, existiam evidências na literatura de que os corticóides são eficientes para retardar o curso clínico da DMD, inclusive melhorando a função respiratória. Não encontraram correlação entre os procedimentos cirúrgicos ortopédicos e a possível diminuição da dose do medicamento. Reforçaram a necessidade de estudos colaborativos para o desenvolvimento de pesquisas nesta área que possam esclarecer as dúvidas existentes.

Bonifat et al. (2000) compararam o efeito do deflazacort com o da prednisona e, apesar de nos seis primeiros meses de tratamento terem

observado melhora de FM e de função nos dois grupos estudados, esta havia ocorrido principalmente no grupo de pacientes que receberam deflazacort, os quais mostraram estabilidade da FM e da função do 9º ao 12º mês.

Biggar et al. (2001) acompanharam 54 pacientes entre sete e 15 anos de idade, tratados com deflazacort por longo prazo, no período entre 1993 e 1999: entre os pacientes que perderam a marcha, a perda ocorreu significativamente mais tarde em relação ao grupo controle (12,3+/-2,7 versus 9,8+/-1,8 anos de idade, respectivamente); entre os pacientes que continuaram deambulando, 21 tinham mais do que 10 anos de idade e a marcha das crianças sob tratamento bem como a função pulmonar eram melhores do que as das crianças do grupo controle.

Em 2002, Kinali et al. relataram os resultados do acompanhamento de seis pacientes que iniciaram o tratamento com prednisolona, antes de cinco anos de idade. Quatro pacientes foram acompanhados durante 30 meses e dois por mais de cinco anos. Os autores descreveram a evolução longitudinal desses seis pacientes destacando que os valores do teste *Hammersmith* e de cronometragem do tempo para percorrer 9 m apresentaram grande melhora, os valores do índice MRC não apresentaram melhora tão significativa e não houve efeitos colaterais. A evolução dos pacientes que foram acompanhados por mais de cinco anos, foi muito peculiar e descrita neste artigo de forma superficial

No mesmo ano, o mesmo grupo de autores (Dubowitz et al.) descreveram detalhadamente a evolução daqueles dois pacientes. O primeiro paciente que iniciou o tratamento aos três anos e nove meses de idade com doses intermitentes de 0,75 mg/kg/dia de prednisolona nos 10 primeiros dias de cada mês, antes do início do tratamento apresentava sinal de Gowers positivo, dificuldade para subir degraus, dificuldade para pular e pontuação 32/40 na escala *Hammersmith motor ability*. A criança apresentou excelente evolução motora com manutenção muito satisfatória da FM, avaliada através do índice MRC: aos quatro anos de tratamento fez-se necessário um aumento da dose da medicação e, após seis anos de tratamento, aos nove anos e quatro meses de idade, o garoto apresentava excelentes condições, levantando-se em três segundos e mostrando melhora no escore de habilidades. O segundo paciente estava sendo tratado alternativamente pela mãe com erva chinesa (que sob análise revelou presença de esteróides) e esta referia aumento da FM. Após um período de alternância deste tratamento com o esquema de prednisolona (0,75 mg/kg/dia), 10 dias recebendo a medicação e 10 dias não, a mãe optou pela corticoterapia tradicional e a criança manteve ótima evolução durante quatro anos quando começou a apresentar deterioração motora e significativa perda funcional com grande dificuldade para andar no decorrer de mais um ano. Os autores chamam a atenção para a necessidade de entender melhor a janela de ação terapêutica provavelmente existente nas fases iniciais da doença, as causas e os mecanismos da súbita e rápida perda do benefício,

bem como a necessidade de novos estudos para determinar e uniformizar a conduta terapêutica nesta faixa etária das manifestações iniciais.

Muntoni et al. (2002) analisaram a literatura sobre a corticoterapia na DMD e destacaram diferentes aspectos que devem ser esclarecidos a fim de definir o esquema de tratamento eficaz e com menos danos colaterais: os efeitos em longo prazo; a dose ideal e em que regime; a idade de início do tratamento e o que esperar em termos funcionais, e o modo de ação do corticóide na DMD, com particular ênfase às razões pelas quais este reduz a perda de FM em músculos distróficos enquanto em indivíduos normais induz fraqueza.

Em 2003, Merlini et al. acompanharam por um período entre 47 e 63 meses oito meninos com DMD na faixa etária entre dois e quatro anos de idade: cinco foram medicados com doses pequenas de prednisolona e três não medicados. Os objetivos foram determinar se a prednisolona demonstra efeito benéfico em pacientes com DMD entre dois e quatro anos de idade, se o esquema de dias alternados funciona em longo prazo e avaliar os efeitos colaterais em longo prazo. A dosagem da medicação foi de 0,75mg/kg diariamente nas duas primeiras semanas e, após este período, de 1,25mg/kg em dias alternados. Nas crianças tratadas observou-se ganho de força isométrica em membros superiores de 60% e em membros inferiores de 85%, sendo que após 55 meses de tratamento os cinco pacientes tratados (média de idade de 8.3 anos) ainda podiam levantar-se do chão ao passo que dois entre os três não tratados haviam perdido tal habilidade. Os

efeitos colaterais não diferiram daqueles observados nos pacientes tratados em idades superiores, sendo os mais importantes declínio do crescimento e ganho de peso. Visto que a corticoterapia é efetiva em prolongar a função porém não em recuperá-la, os autores propuseram que, em dose baixa, pode ser iniciada nos pacientes com DMD assim que é definido o diagnóstico.

Em 2004, o 124th *International Workshop* do *ENMC* ressaltou serem essenciais estudos que avaliem com metodologia simples as respostas de longo prazo (8 a 10 anos) da corticoterapia. Preconizaram a avaliação das seguintes aspectos: tempo despendido para levantar do chão e caminhar em um percurso determinado; fase da progressão da doença em que ocorre a perda de algumas habilidades, tais como pular, levantar do chão, subir e descer degraus, bem como caminhar; *Hammersmith motor ability score*; MRC; dinamômetro; capacidade vital forçada; condição cardíaca; qualidade de vida (Bushby et al. 2004).

Em 2005 o Subcomitê de Padrão de Qualidade da Academia Americana de Neurologia e o Comitê Prático da Sociedade de Neurologia Infantil publicaram os resultados do levantamento dos artigos sobre DMD e corticoterapia publicados entre 1966 e 2004 (Moxley et al. 2005). Esta revisão concluiu que este tratamento realmente traz benefícios em relação à FM, função pulmonar e funcionalidade, porém traz efeitos colaterais importantes. Destaca ainda que não há dados suficientes para comparar diretamente o deflazacort com a prednisolona em termos de efeitos

colaterais. Preconizaram a necessidade de pesquisas que esclareçam os seguintes aspectos: dose e idade ideal para começar o tratamento, inclusive quanto à propriedade do tratamento nos estágios pré-sintomáticos; dose de manutenção que traga melhor ganho funcional; mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos dos corticosteróides; métodos de análise da qualidade de vida dos pacientes; estudos de longo prazo que comparem os resultados da corticoterapia com a evolução natural da doença quanto à marcha, qualidade de vida, sistema cardiorrespiratório; densidade óssea, deformidade da coluna, principalmente após os quinze anos de idade; dieta e exercícios adequados para prevenir o ganho de peso, bem como necessidade de reposição de cálcio.

Com o objetivo de determinar e comparar os efeitos em longo prazo da prednisona e do deflazacort em relação à função motora dos membros, função pulmonar e prevalência de cirurgia de escoliose, Balaban et al. (2005) re-avaliaram retrospectivamente entre 12 e 15 anos de idade um grupo de 49 meninos que estavam sendo acompanhados ao longo de um período de sete anos. Dezoito garotos haviam sido tratados com prednisona e doze com deflazacort por um período maior de dois anos antes de perderem a deambulação, ao passo que dezenove não haviam recebido tratamento medicamentoso. Nos pacientes tratados: a média de idade de início do tratamento, duração do tratamento e dose do medicamento foram respectivamente 7,45 anos, 5,85 anos e 0,9 mg/kg para o deflazacort, e 6,9 anos, 5,49 anos e 0,75 mg/kg/dia, para a prednisona. Aos 12 anos de idade, nenhum paciente do grupo controle conseguia realizar testes de função dos

MMII, enquanto dois meninos de cada grupo de esteróide ainda eram capazes de realizar todos os testes; apenas dois pacientes do grupo controle foram capazes de levantar os 2,5 quilos acima da cabeça, contra oito do grupo de deflazacort e nove do grupo de prednisona. Os valores da capacidade pulmonar e o número de pacientes que necessitaram de cirurgias corretivas de escoliose foram respectivamente maior e menor nos grupos de tratamento do que no grupo controle, sendo que, de uma maneira global o número de meninos capazes de realizar todos os testes foi significativamente maior nos grupos em tratamento. Os autores concluíram que o tratamento com prednisona ou deflazacort, apesar dos diferentes efeitos colaterais, tem efeito benéfico sobre a doença, abrandando a progressão da fraqueza muscular e da perda funcional, melhorando a função pulmonar e retardando a necessidade de intervenções sobre a coluna vertebral.

Em 2006 Biggar et al. analisaram do deflazacort, em longo prazo, em pacientes na segunda década de vida que haviam utilizado o medicamento por cinco anos em média. O estudo acompanhou 74 garotos com idade entre dez e dezoito anos, sendo que quarenta foram tratados com deflazacort e trinta não. Observaram que nestes pacientes maiores o tratamento em longo prazo retarda a evolução da escoliose e o uso de incentivadores respiratórios, além de prorrogar a capacidade de alimentação independente. Concluíram que além dos efeitos benéficos motores e cardiorrespiratórios, há grande impacto nos custos dos cuidados de saúde e qualidade de vida dos pacientes e familiares.

No 145th ENMC, em 2006, foi criado um protocolo para orientar a aplicação da corticoterapia em diferentes centros. Este protocolo aborda três diferentes regimes de tratamento (prednisona 0,75 mg/kg/dia, deflazacort 0,9 mg/kg/dia e prednisona 0,75mg/kg/dia por períodos alternados de dez dias com e sem medicação), para serem aplicados em 300 pacientes com idade entre quatro e sete anos durante 36 meses. O estudo será desenvolvido ao longo de cinco anos, através de acompanhamento sistemático no terceiro e sexto mês e, posteriormente, a cada seis meses. As avaliações serão clínicas, laboratoriais, de imagem, cardiorrespiratórias, de qualidade de vida e física-funcionais. Os participantes da comissão consideraram que o controle e a normatização do tratamento fisioterápico é difícil, devido à sua aplicação em diferentes centros de diferentes países; portanto, elaboraram algumas diretrizes tais como: manutenção da simetria, prevenção das contraturas, estimulação de exercícios ativos e passivos, bem como uso de órteses noturnas. Tais diretrizes são divulgadas através de *sites* e de material ilustrativo para cada país (Bushby e Griggs, 2007).

Em 2007 apresentamos os resultados de um estudo realizado em nosso ambulatório (Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) que seguiu um protocolo de avaliação mensal durante os seis primeiros meses e bimestral até completar um período de 14 meses. Nosso objetivo foi quantificar e descrever evolutivamente a FM e as habilidades motoras de 32 pacientes com DMD deambulantes, com idades variando de 5 a 12 anos, submetidos à corticoterapia (com deflazacort, 1mg/kg/dia em dose única

diária ou prednisolona, 0,75mg/kg/dia em esquema intermitente ou em uso contínuo). Os testes empregados para a avaliação foram: escala MRC; *Hammersmith motor ability score*; levantamento da carga máxima de peso; cronometragem do tempo para levantar-se do chão e percorrer nove metros. Os resultados demonstraram que a perda da FM e das habilidades motoras foi mais lenta do que a observada na evolução natural da doença, e que os testes que se mostraram mais indicados para uma avaliação rápida e objetiva foram: a escala MRC para MMII e tronco, *Hammersmith motor ability score* e o levantamento de peso (Parreira et al., 2007).

Em 2007 Wagner et al. com base na revisão da literatura e na experiência de sua equipe multidisciplinar apresentaram os resultados dos cuidados a 23 pacientes adultos com DMD, com idade entre 19 e 38 anos, sendo que um quarto destes pacientes permaneceu com dose moderada, 0,75mg/kg/peso de prednisona por 10 anos. Os autores destacam que os pacientes estão vivendo até os 20 a 30 anos de idade e que as crianças afetadas de hoje poderão viver até a sua quarta década. Para os autores o aumento na expectativa e na qualidade de vida destes pacientes ocorre devido ao melhor nível de informações das equipes multidisciplinares quanto aos cuidados adequados, tais como: vacinação de rotina contra gripe por pneumococo, uso precoce de antibióticos, fisioterapia, ventilação noturna, indicação de cirurgia de coluna, abordagem das complicações cardíacas, respiratórias, gastrointestinais, urinárias, psicológicas e sociais, bem como uso prolongado de corticosteróides; destacam que não dúvida de que a utilização dos corticóides aumenta o número de anos de deambulação sem,

no entanto, ter sido demonstrada correlação entre a manutenção da marcha e a sobrevivência.

Houde et al. (2008) analisaram retrospectivamente os prontuários de 79 pacientes com DMD de um único centro canadense, com média de idade de 13,1 anos e tratados com deflazacort (0,9 a 1mg/kg) por um período médio de 66 meses. O levantamento abrangeu o período de oito anos, mostrando que a perda da marcha ocorreu em média aos 11,5 anos contra 9,6 anos da evolução natural da doença; mostrou também que houve um retardo do declínio da capacidade vital, adiando a necessidade de ventilação mecânica, e menor evolução da escoliose. Embora não tenha sido mensurada adequadamente, houve melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com deflazacort, apesar dos efeitos colaterais normalmente encontrados neste tipo de tratamento.

Em 2008 foi publicada uma revisão sistemática do *Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register* e das bases de dados Medline, Embase e Lilacs do período de 1996 a 2007 com o objetivo de avaliar os efeitos da corticoterapia. A conclusão foi que a corticoterapia melhora a FM e função motora em curto prazo, de seis meses a dois anos, que o esquema de 0,75mg/kg/dia de prednisolona parece ser mais eficaz, e que, apesar do benefício funcional, os efeitos colaterais são comuns, sendo imprescindíveis novas pesquisas sobre os efeitos em longo prazo do tratamento (Manzur et al., 2008).

Os mesmos autores em 2008 relataram os benefícios e as complicações da corticoterapia e salientaram a importância do acompanhamento fisioterápico e nutricional bem como da utilização de órteses e adequação postural, além da evolução dos tratamentos não paliativos e do estudos genéticos em modelos animais de DMD. Os autores também enfatizaram a necessidade de que a área médica, terapêutica e de assistência social busque novos caminhos para garantir a qualidade de vida desses pacientes que passaram a ter uma sobrevida mais longa, chegando à idade adulta com capacidade de participação social e profissional.

Muito recentemente, Bushby et al. apresentaram uma revisão detalhada sobre a DMD, dividida em duas partes. A primeira parte abordou os métodos de diagnóstico, corticoterapia e aspectos físicos-sociais, destacando que ainda não existe na literatura a definição de qual é o melhor momento de iniciar o tratamento, apesar dos incontestáveis benefícios. A segunda parte da revisão enfocou a abordagem multidisciplinar: medidas preventivas e medidas de intervenção ativa nos aspectos primários e secundários da doença (motores, cardiorrespiratórios, gastrointestinais, nutricionais, circulatórios, ortopédicos e cirúrgicos (Bushby et al., 2009).

3 OBJETIVOS

- 1- Comparar os resultados da avaliação de FM e habilidades motoras dos pacientes com DMD, submetidos à corticoterapia, com a evolução natural da doença descrita por Scott et al. (1982).

- 2- Avaliar se os resultados dos testes de força muscular e habilidades motoras obtidos em cada faixa etária auxiliam na identificação da idade ideal de início do tratamento.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Participaram deste estudo transversal, 90 pacientes com diagnóstico de DMD, com idades variando entre 5 e 12 anos atendidos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Clínica Neurológica do HC-FMUSP, no período de outubro de 2006 a fevereiro de 2009 e em corticoterapia, por períodos variando de um a sete anos (Anexo B).

O diagnóstico de DMD nos pacientes incluídos foi efetuado através de estudo molecular e/ou análise qualitativa (imunohistoquímica) e quantitativa (*Western blot*) da distrofina, realizada na biópsia muscular.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade entre 5 e 12 anos, em tratamento por no mínimo um ano, com variabilidade de 3 meses para mais ou para menos; que compreendiam comandos verbais e orientações necessárias para executar as manobra, não foram incluídos pacientes que foram submetidos à cirurgia ortopédica corretiva, bem como aqueles que interromperam a corticoterapia em algum momento, desde o início do tratamento.

Não houve grupo controle, visto que todos os pacientes do ambulatório específico de DMD que se encontram em condições clínicas adequadas e idade óssea igual ou superior a 4 anos iniciam a corticoterapia com prednisolona ou deflazacort.

Tabela 1 - Descrição da amostra segundo, idade de início da corticoterapia, idade na avaliação, tempo de tratamento, deambulação, tipo de corticóide

Número de pacientes	n = 90
Idade de início da corticoterapia (anos)	
Média ± desvio padrão	7,6 ± 1,6
Mínimo – Máximo	4,1 – 10,9
Idade na avaliação (anos)	
Média ± desvio padrão	9,3 ± 1,6
Mínimo – Máximo	5,3 – 11,9
Tempo de tratamento (anos)	
Mediana (Q1 – Q3)	1,1 (1,0 – 2,2)
Mínimo – Máximo	0,8 – 6,8
Deambulação	
Deambulantes	86 (95,6%)
Não Deambulantes	4 (4,4%)
Corticóide empregado	
Deflazacort	58 (64,4%)
Prednisolona	32 (35,6%)

4.2 Materiais

- Escada de metal com dois degraus (45 cm de altura, 40 cm de largura)
- “Step” de madeira (12 cm de altura, 70 cm de comprimento, 40 cm de largura)
- Dois bancos de madeira (30 e 40 cm de altura com 45 cm de largura e 45 cm de comprimento)
- Máquina fotográfica digital (Olympus X-750)
- Maca hospitalar

4.3 Coleta de dados e avaliação

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq – da Diretoria do HC-FMUSP, sob o nº: 0090/07, existindo termo de consentimento livre e esclarecido que foi apresentado aos pais ou responsáveis, sendo assinado pelos mesmos (AnexoC).

Em todos os atendimentos, os pais ou acompanhantes foram ouvidos e orientados sobre frequência e desempenho dos pacientes no tratamento de fisioterapia em solo e em piscina. Caso houvesse dúvidas, estas eram

esclarecidas e, se necessário, entrava-se em contato com os fisioterapeutas responsáveis pelo tratamento de reabilitação, para possíveis orientações e troca de informações.

Os dados foram coletados através da aplicação do protocolo de avaliação física-funcional criado especificamente para tal população e já utilizado em nossa pesquisa anterior. Os testes foram aplicados sempre pela mesma examinadora.

A avaliação constou dos seguintes testes:

- Teste de Força Muscular Manual: escala da MRC. (Medical Research Council, 1976)
- Teste de Habilidades Motoras: *Hammersmith motor ability score* (Scott et al., 1982)

Os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Neurologia do HC-FMUSP, com período de tratamento de corticoterapia variando de no mínimo um ano e de no máximo até sete anos, com variabilidade de três meses para mais ou para menos. As avaliações foram realizadas no dia de consulta médica.

O paciente passava inicialmente pela avaliação fisioterápica, durante a qual era aplicado o teste de FM seguido pelo teste *Hammersmith motor ability score*, e posteriormente pela avaliação médica.

4.3.1 Teste de Força Muscular Manual: escala MRC

A escala MRC, aplicada a 30 grupos musculares, analisa o grau de contração dos músculos. Sua graduação é de 0 a 5, sendo (Anexo D):

0 = não contrai;

1 = traço de contração;

2 = movimento ativo, com eliminação da ação da gravidade;

3 = movimento ativo, com ação da gravidade;

4 = movimento ativo, com ação da gravidade e resistência;

5 = força normal.

Após a avaliação, calcula-se o percentual de FM, através do Índice MRC.

$$\text{Índice MRC} = \frac{\text{soma da pontuação} \times 100}{\text{n}^{\circ} \text{ de músculos testados} \times 5}$$

4.3.2. Teste de Habilidades Motoras: *Hammersmith motor ability score*

O teste *Hammersmith motor ability score* é composto de 20 itens de atividades funcionais que envolvem os membros superiores, inferiores, tronco e pelve em tarefas simples como rolar até atividades mais complexas como saltitar em uma perna e subir degraus. As respostas são pontuadas da seguinte forma:

- 2 – completa o movimento sem auxílio;
- 1 – necessita de auxílio para realizar o movimento;
- 0 – não realiza o movimento.

A somatória dos pontos totaliza no máximo 40 pontos.

4.4 Metodologia estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão e valores de mínimo e máximo, enquanto as variáveis qualitativas por meio de frequência absoluta e relativa.

Foram construídos gráficos de dispersão (“scatter plots”) para avaliar a relação entre a idade na avaliação com as escalas de *Hammersmith* e MRC. A magnitude dessa relação foi quantificada pelo cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson (r) e seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Em seguida, foi construído um modelo de Regressão Linear

com o respectivo intervalo de confiança a 95% para a reta ajustada. Com o objetivo de comparar os resultados do presente estudo com aqueles apresentados pelo estudo de Scott et al. (1982), todos os gráficos de dispersão apresentam, além do ajuste do modelo do estudo atual, o ajuste do modelo proposto por Scott et al. (1982).

A influência do tempo de tratamento, da idade de início e da idade na avaliação sobre os valores obtidos para os escores do teste *Hammersmith* e índice MRC, foi avaliada através de uma análise de variância (ANOVA) com um fator de variação.

Toda análise estatística foi realizada no software SPSS 16.0 for Windows (1989 – 2007) e os intervalos de confiança a 95% para o coeficiente de correlação linear de Pearson foi calculado através do software Confidence Interval Analysis (CIA) version 2.1.2.

Em toda análise estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

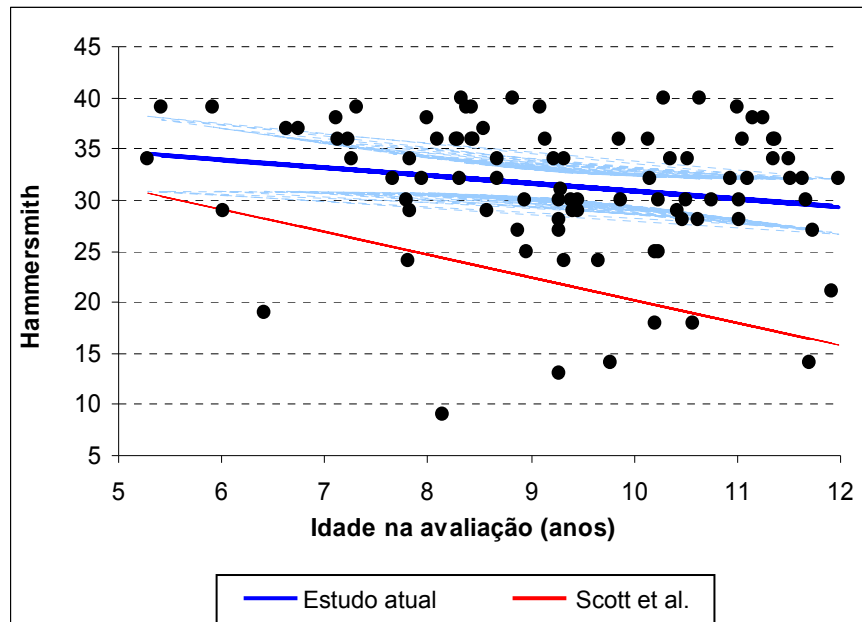
5 RESULTADOS

5.1 Análise comparativa entre os pacientes do presente estudo e do estudo de Scott et al. (1982)

5.1.1 Relação da idade na avaliação com o escore do teste *Hammersmith*

A figura 1 mostra a relação entre a idade na avaliação e o escore do teste *Hammersmith* nos dois estudos. Pôde-se observar que o decréscimo na linha ajustada do modelo do presente estudo foi menos acentuado do que o apresentado pelo modelo de Scott et al. Neste último, a cada ano de aumento na idade da avaliação observou-se decréscimo de 2,23 no escore do teste *Hammersmith*, enquanto no presente estudo, o decréscimo observado foi de 0,76, ou seja, a relação entre a idade na avaliação e o escore de *Hammersmith* não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,079$). Apesar da característica transversal do estudo (análise feita em uma única avaliação), tal informação sugere que além da perda das habilidades motoras ter sido menor do que na evolução natural da doença, nos pacientes tratados os valores do teste de habilidades motoras variou muito pouco em relação à idade.

Figura 1 - Gráfico de dispersão dos escores do teste *Hammersmith* e a idade na avaliação no presente estudo e no estudo de Scott et al.



O coeficiente de correlação de Pearson (r) dos dados do presente estudo (*Hammersmith* X idade) ($r = -0,19$ [-0,35; -0,01]) (modelo de regressão = $38,5 - 0,76 x$) foi estatisticamente menor do que o apresentado pelo estudo de Scott et al. ($r = -0,63$ [-0,74; -0,48]) (modelo de regressão publicado = $42,5 - 2,23 x$), pois não houve sobreposição entre os dois intervalos de confiança a 95%. Tal achado indica que nas crianças tratadas com corticóide a evolução da doença é mais lenta.

A fim de identificar a faixa etária em que os valores do teste de *Hammersmith* do presente estudo mais se diferenciaram do estudo de Scott et al. foi estabelecida a diferença entre os resultados de ambos os estudos através da análise percentual. Quanto maior a idade, maior é a diferença entre os resultados dos dois estudos.

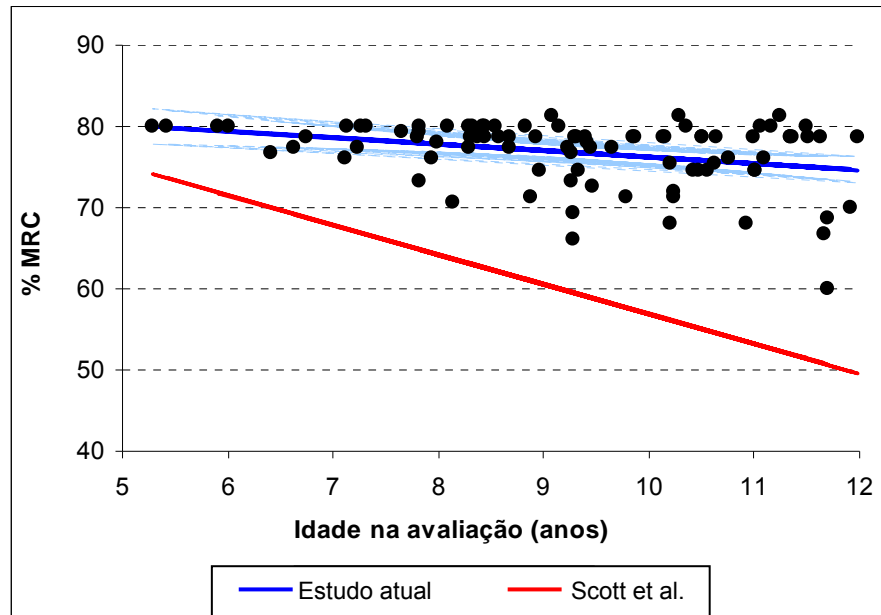
Tabela 2- Valor ajustado do escore do teste *Hammersmith* em cada um dos estudos de acordo com a idade no momento da avaliação e a diferença percentual entre os dois estudos

Idade na avaliação	<i>Hammersmith</i>		
	Estudo atual	Estudo de Scott et al.	Diferença estudo atual / Scott et al.
5 anos	34,7	31,4	10,5%
6 anos	33,9	29,1	16,5%
7 anos	33,2	26,9	23,4%
8 anos	32,4	24,7	31,2%
9 anos	31,6	22,4	41,1%
10 anos	30,9	20,2	53,0%
11 anos	30,1	18,0	67,2%

5.1.2 Relação da idade na avaliação com os valores do índice MRC

A figura 2 mostra a relação entre a idade na avaliação e os valores do índice MRC nos dois estudos. Pôde-se observar que o decréscimo na linha ajustada do modelo do presente estudo foi menos acentuado do que o apresentado pelo modelo de Scott et al. Neste último a cada ano de aumento na idade da avaliação observou-se um decréscimo no valor do índice MRC de 3,65, enquanto no presente estudo o decréscimo observado foi de 0,80. No presente estudo a relação entre a idade e o índice MRC mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,002$). Tal informação sugere que a perda de FM foi significativa, apesar de ter sido menor do que evolução natural da doença.

Figura 2 - Gráfico de dispersão dos valores do índice MRC e a idade na avaliação no presente estudo e no estudo de Scott et al.



O coeficiente de correlação de Pearson (r) dos dados do presente estudo (FM x idade) ($r = -0,32$ (IC 95% [-0,47; -0,16]) (modelo de regressão = $84,2 - 0,80 x$) foi estatisticamente menor do que o apresentado no estudo de Scott et al. ($r = -0,77$ (IC 95% [-0,85; -0,67]) (modelo de regressão publicado = $93,4 - 3,65 x$), pois não houve sobreposição entre os dois intervalos de confiança. Tal achado indica que nas crianças tratadas com corticóide a evolução da doença é mais lenta.

Para a identificação da faixa etária, em que os valores do índice MRC do presente estudo mais se diferenciam daqueles do estudo de Scott et al., foi estabelecida a diferença entre os resultados de ambos os estudos através da análise percentual. Quanto maior a idade, maior é a diferença entre os dados do estudo atual e do estudo de Scott et al. (Tabela 3).

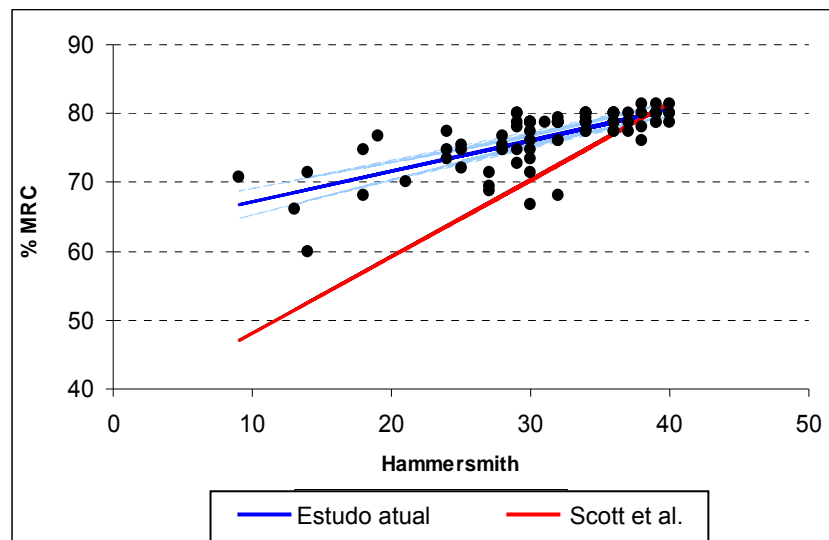
Tabela 3 - Valor ajustado dos valores do índice MRC em cada um dos estudos de acordo com a idade no momento da avaliação e a diferença percentual entre os dois estudos

Idade na avaliação	MRC		
	Estudo atual	Estudo de Scott et al.	Diferença estudo atual / Scott et al.
5 anos	80,2	75,2	6,6%
6 anos	79,4	71,5	11,0%
7 anos	78,6	67,9	15,8%
8 anos	77,8	64,2	21,2%
9 anos	77	60,6	27,1%
10 anos	76,2	56,9	33,9%
11 anos	75,4	53,3	41,5%

5.1.3 Relação entre o escore do teste *Hammersmith* e o valor do índice MRC

A figura 3 mostra, por meio de um gráfico de dispersão, a relação existente entre o escore do teste *Hammersmith* e o índice MRC tanto para o presente estudo como para o estudo de Scott et al. pôde-se observar que à medida que o valor do índice MRC aumenta, também ocorre um aumento no escore do teste *Hammersmith*. A linha ajustada do modelo do presente estudo foi menos acentuada do que no estudo de Scott et al., no qual a cada acréscimo de um ponto no escore do teste *Hammersmith* houve acréscimo de 1,1 no valor do índice MRC. No modelo do presente estudo, observou-se que a cada unidade de acréscimo do escore do teste *Hammersmith* ocorreu um acréscimo no valor do índice MRC de 0,45. A mesma relação foi mantida para a perda da FM e habilidades motoras. Tal informação sugere que a corticoterapia teve influência mais positiva sobre os valores do teste *Hammersmith* do que sobre os valores do teste de FM.

Figura 3 - Gráfico de dispersão que representa a relação entre o escore do teste *Hammersmith* e o valor do índice MRC no presente estudo e no estudo de Scott et al.



O coeficiente de correlação de Pearson (r) dos dados do presente estudo (MRC x *Hammersmith*) ($r = 0,73 [0,64; 0,80]$) (modelo de regressão $=62,8 + 0,45 x$) foi menor do que o apresentado pelo estudo de Scott et al. ($r = 0,83 [0,75; 0,89]$) (modelo de regressão publicado $= 93,4 + 3,65 x$). Apesar do valor menor, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois coeficientes, uma vez que houve sobreposição entre os dois intervalos de confiança a 95%.

5.2 Análise da influência do tempo de tratamento e das idades de início e de avaliação sobre os valores do teste *Hammersmith* e do índice MRC

Com a finalidade de identificar a faixa etária ou o tempo de tratamento em que ocorreram os melhores resultados do teste *Hammersmith* e do índice MRC, a amostra foi dividida em subgrupos. Apesar de termos um número expressivo de pacientes, a amostra é heterogênea quanto ao tempo de tratamento e às diferentes faixas etárias de início de tratamento e avaliação, o que impossibilitou dividir os subgrupos com intervalo anual de tempo. Portanto, estabelecemos critérios para a caracterização dos subgrupos, de modo que os mesmos pudessem ser o mais homogêneo possível e agregar um número suficiente de pacientes para viabilizar a análise.

Visto que dois anos constitui o período de tempo mais comum de prolongamento da capacidade para a marcha (Mendel et al., 1989; Griggs et al., 1991; Mansur et al., 2008), os pacientes foram divididos em dois subgrupos de acordo com o tempo de tratamento: aqueles com menos de dois anos de tratamento e aqueles com dois ou mais anos de tratamento.

Visto que na evolução natural da doença, a idade aproximada de nove anos é aquela em que os pacientes mais comumente perdem a capacidade de marcha independente (Forst e Forst, 1999), os pacientes foram divididos em dois subgrupos, em relação à idade na avaliação: aqueles com menos de nove anos de idade e aqueles com nove anos ou mais.

Em relação à idade de início da corticoterapia, visto que em nossa casuística 64% dos pacientes iniciaram o tratamento a partir de sete anos de idade, os pacientes também foram subdivididos em dois subgrupos: aqueles que iniciaram o tratamento com menos de sete anos de idade e aqueles que iniciaram o tratamento com sete anos ou mais.

5.2.1 Influência do tempo de tratamento e idade do paciente na avaliação sobre as variáveis analisadas

A fim de analisar a influência do tempo de tratamento e a idade na avaliação sobre os resultados dos testes, foram definidos quatro subgrupos: Subgrupo 1 – idade na avaliação menor do que nove anos e menos do que dois anos de tratamento (n = 30); Subgrupo 2 – idade na avaliação menor do que nove anos e dois anos ou mais de tratamento (n = 6); Subgrupo 3 – idade na avaliação de nove anos ou mais e menos do que dois anos de tratamento (n = 36); Subgrupo 4 – idade na avaliação de nove anos ou mais e dois anos ou mais de tratamento (n = 18).

A tabela 4 foi elaborada com os quatro subgrupos acima definidos e os valores médios dos escores avaliados. A análise de variância (ANOVA) com um fator de variação (subgrupo) demonstrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos escores do teste *Hammersmith* dos quatro subgrupos avaliados (p=0,007). Ao prosseguir a análise através de comparações múltiplas pelo método de Tukey, pode-se observar que os subgrupos 1, 3 e 4 não se diferenciaram em termos de

média de escores do teste *Hammersmith* ($p=0,218$). Também não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as médias de escores do teste *Hammersmith* dos subgrupos 1, 2 e 4 ($p=0,778$). A única diferença significativa observada na média de escores do teste *Hammersmith* foi na comparação entre os subgrupos 2 e 3 ($p=0,020$).

Em relação ao índice MRC, observou-se que os pacientes cuja idade de avaliação foi de nove anos ou mais (subgrupos 3 e 4) foram os que apresentaram menor média de valor do índice MRC, independentemente do tempo de tratamento. Por meio do teste ANOVA com um fator de variação (subgrupo) pôde-se observar que houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do índice MRC ($p=0,014$). Ao prosseguir a análise com as comparações múltiplas de Tukey, observou-se que o Subgrupo 3 apresentou média do índice MRC significativamente menor do que a apresentada pelo Subgrupo 1 ($p=0,016$) e pelo Subgrupo 2 ($p=0,035$). Não foram detectadas outras diferenças significantes nas comparações entre os subgrupos.

Tabela 4- Média \pm desvio padrão dos escores nos testes aplicados de acordo com os subgrupos constituídos segundo o tempo de tratamento e a idade na avaliação

	Subgrupo 1 (n=30)	Subgrupo 2 (n=6)	Subgrupo 3 (n=36)	Subgrupo 4 (n=18)	p-valor
<i>Hammersmith</i>	33 \pm 7	35 \pm 3	29 \pm 7	33 \pm 5	* 0,007
MRC	78,3 \pm 2,5	78,6 \pm 1,6	75,6 \pm 4,4	76,2 \pm 4,9	* 0,014

* valor significante
n= número de pacientes

5.2.2 Influência do tempo e idade de início do tratamento sobre as variáveis analisadas

A fim de analisar a influência do tempo e idade de início do tratamento sobre os resultados dos testes, foram definidos quatro subgrupos: Subgrupo 5 – idade de início do tratamento menor do que sete anos e menos do que dois anos de tratamento (N = 17); Subgrupo 6 – idade de início do tratamento menor do que sete anos e dois anos ou mais de tratamento (N = 15); Subgrupo 7 – idade de início do tratamento de sete anos ou mais e menos do que dois anos de tratamento (N = 49); Subgrupo 8 – idade de início do tratamento de sete anos ou mais e dois anos ou mais de tratamento (N = 9).

A tabela 5 foi elaborada com os quatro subgrupos acima definidos e os valores médios dos escores avaliados. A análise de variância (ANOVA) com um fator de variação (subgrupo) demonstrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos escores do teste *Hammersmith* dos quatro subgrupos avaliados ($p=0,035$). Ao aprofundar a análise através de comparações múltiplas pelo método de Tukey, foi possível observar que a única comparação que se mostrou estatisticamente significativa foi entre o Subgrupo 6 e o Subgrupo 7 ($p= 0,040$). Quanto às demais comparações, não foram observados valores estatisticamente significantes.

Em relação ao MRC, ao se aplicar o teste ANOVA com um fator de variação (subgrupo), pôde-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de valores do índice MRC

($p=0,130$). Como não foi encontrado resultado estatisticamente significativo no teste global, não se prosseguiu a análise.

Tabela 5- Média \pm desvio padrão dos escores dos testes aplicados de acordo com os subgrupos constituídos segundo o tempo e a idade de início do tratamento

	Subgrupo 5 (n=17)	Subgrupo 6 (n=15)	Subgrupo 7 (n=49)	Subgrupo 8 (n=9)	p-valor
Hammersmith	33 \pm 6	35 \pm 4	30 \pm 7	31 \pm 5	* 0,035
MRC	78,7 \pm 1,9	77,5 \pm 3,7	76,1 \pm 4,2	75,6 \pm 5,4	0,130

* valor significativa
n= número de pacientes

5.2.3 Influência do tempo e idade de início do tratamento bem como idade na avaliação sobre as variáveis analisadas

Com a finalidade de analisar os valores das duas escalas de acordo com a idade de início do tratamento, idade na avaliação e tempo de tratamento, a amostra foi novamente dividida, desta vez em oito subgrupos. A maior concentração de pacientes foi daqueles que iniciaram o tratamento com sete anos de idade ou mais, que realizaram a avaliação com idade maior ou igual a nove anos e apresentaram tempo de tratamento menor do que dois anos – 36 pacientes, o que representa 40% do total de 90 pacientes avaliados. Os subgrupos foram caracterizados conforme descrito na tabela 6.

A análise de variância ANOVA com um fator de variação (subgrupo) demonstrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos escores do teste *Hammersmith* ($p=0,020$) e resultado não significativo na comparação entre as médias de valores do índice MRC. Apesar do resultado significativo em relação à escala *Hammersmith*, ao se prosseguir a análise através das comparações múltiplas de Tukey, o teste não mostrou poder suficiente para, na comparação dois a dois, apresentar pelo menos um resultado significativo.

Tabela 6 - Média \pm desvio padrão dos escores do teste *Hammersmith* e do valor do índice MRC de acordo com a idade de início e tempo do tratamento bem como idade na avaliação (anos)

Subgrupo	N de pacientes	Idade de início	Idade na avaliação	Tempo de tratamento	<i>Hammersmith</i>	MRC
Subgrupo 9	17	<7 anos	<9 anos	<2 anos	33 \pm 6	78,7 \pm 1,9
Subgrupo 10	6	<7 anos	<9 anos	\geq 2 anos	35 \pm 3	78,6 \pm 1,6
Subgrupo 11	9	<7 anos	\geq 9 anos	\geq 2 anos	35 \pm 5	76,7 \pm 4,5
Subgrupo 12	13	\geq 7 anos	<9 anos	<2 anos	33 \pm 8	77,7 \pm 3,1
Subgrupo 13	36	\geq 7 anos	\geq 9 anos	<2 anos	29 \pm 7	75,6 \pm 4,4
Subgrupo 14	9	\geq 7 anos	\geq 9 anos	\geq 2 anos	31 \pm 5	75,6 \pm 5,4
p-valor					* 0,020	0,070

* valor significativo

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, além de ter confirmado o efeito benéfico do uso dos corticosteróides sobre a progressão da DMD, também mostrou os detalhes da análise da FM e habilidades motoras em uma casuística expressiva em que todos os pacientes estavam em corticoterapia. Os estudos que avaliaram ao longo dos anos o efeito da corticoterapia, alguns com número semelhante ao nosso de pacientes, incluíam grupo controle ou uso de placebo (Mendel et al., 1989 e 1991; Fenichel et al., 1991; Griggs et al., 1993; Biggar et al., 2001, 2004 e 2006; Pradan et al., 2006). No presente estudo, a utilização de grupo controle já não possuiria suporte ético, visto que o nosso objetivo foi tentar determinar o momento mais adequado para a introdução da medicação. A fim de avaliar estes dados, foram comparados os resultados do tratamento medicamentoso sobre a FM e das habilidades motoras dos pacientes do estudo com os dados dos pacientes de Scott et al. (1982) que também através da medição da FM com índice MRC e das habilidades motoras com o *Hammersmith motor ability score* descreveram de forma objetiva o padrão da evolução natural da doença.

Esta comparação constou de uma análise transversal das medições da FM e das habilidades motoras em diferentes faixas etárias, com a expectativa de identificar os momentos em que os valores dos testes aplicados em nosso estudo mais se diferenciaram dos valores dos mesmos testes na evolução natural da doença descrita por Scott et al. (1982).

Seguindo o modelo do trabalho de Scott et al. (1982), analisamos em nosso estudo a relação entre a idade da criança no momento da avaliação e o escore do teste *Hammersmith*, observando-se tendência decrescente dos valores obtidos, ou seja, à medida que a idade dos pacientes aumentava os escores diminuía; no entanto, a intensidade do decréscimo foi menor do que a observada no estudo de Scott et al. Esse fato também foi comprovado através do coeficiente de correlação de Pearson que mostrou que a perda da função motora em relação à idade foi significativamente menor em nosso estudo (Altman et al., 1991).

Apesar dos pacientes maiores em idade apresentarem escores menores que os pacientes mais novos, o decréscimo no escore do teste *Hammersmith* não mostrou variação significativa. Com base nessa análise é possível afirmar que a progressão da doença em relação às habilidades motoras nos pacientes em corticoterapia, além de ser menos acentuada do que em pacientes não tratados, demonstra baixa variação dos valores do teste *Hammersmith* nas diferentes faixas etárias.

Ao realizar a análise percentual comparativa entre os resultados do nosso estudo e do estudo de Scott et al., foi possível observar que em todas as faixas etárias os valores do teste *Hammersmith* do presente estudo são superiores aos valores obtidos no estudo de Scott et al., e também que quanto maior a idade, maior é a diferença entre os dois estudos. Isso deve ocorrer porque nas crianças mais novas os sinais e sintomas da doença são

menos evidentes e com o passar do tempo a diferença clínica entre a evolução dos pacientes tratados e não tratados vai ficando marcante.

A análise da relação entre a idade do paciente no momento da avaliação e o índice MRC demonstrou um decréscimo dos valores do índice MRC em relação à idade, ou seja, à medida que a idade dos pacientes aumentava a FM diminuía. Esse fato também foi comprovado através do coeficiente de correlação de Pearson que mostrou que a perda da FM em relação à idade foi estatisticamente menor em nosso estudo (Altman et al., 1991). Apesar de no presente estudo existir diferença significativa na comparação do índice MRC entre os pacientes mais novos em relação aos pacientes de maior idade, o decréscimo de FM demonstrado em cada faixa etária foi menor em comparação com o estudo de Scott et al. Ao realizar uma análise percentual comparativa dos resultados de ambos os estudos foi possível observar que em todas as faixas etárias os valores do índice MRC do presente estudo foram superiores aos valores obtidos no estudo de Scott et al., além de que quanto maior a idade maior foi a diferença entre os dois resultados. Assim como discutido acima para o teste *Hammersmith*, isto ocorre porque em crianças de maior idade as diferenças clínicas ficam mais evidentes.

Na análise da relação entre os escores do teste *Hammersmith* e os valores do índice MRC, o coeficiente de correlação de Pearson indicou forte correlação positiva entre as duas variáveis, significando que em ambos os estudos a habilidade motora foi dependente da FM. No entanto, o presente

estudo mostrou que a habilidade motora foi menos dependente da FM do que foi observado por Scott et al. Essa afirmação vem de encontro com o que foi demonstrado na análise do teste *Hammersmith* e do MRC em diferentes idades, separadamente, na qual os valores do *Hammersmith* apresentaram menor variação do que os valores do MRC, apesar dos valores de ambos os testes terem sido sempre superiores aos valores descritos na evolução natural da doença por Scott et al. Segundo Scott e Mawson (2006), deve-se ter cuidado na análise da correlação entre FM e habilidades motoras, pois apesar dos dois parâmetros estarem relacionados, não são diretamente dependentes; devendo-se considerar as compensações. Esses dados foram constatados no presente estudo que mostrou que os valores do índice MRC decresceram mais rapidamente do que os valores do escore funcional.

Tanto a análise da correlação entre os valores do índice MRC e do *Hammersmith* com a idade no momento da avaliação, quanto a análise da diferença percentual entre os dois estudos, mostraram que a função motora avaliada através do teste *Hammersmith* teve melhores resultados que a FM mensurada através do índice MRC. Esses dados estão de acordo com o estudo de Kinali et al. (2002) que avaliaram seis pacientes com idade inicial abaixo de cinco anos dos quais quatro foram acompanhados durante trinta meses e dois ao longo de mais de cinco anos de corticoterapia, e destacaram a impressionante melhora da funcionalidade medida através do *Hammersmith* e o ganho não tão importante em relação à FM mensurada através do índice MRC.

O estudo comparativo entre os pacientes tratados e não tratados permitiu observar: que nos pacientes tratados as habilidades motoras são mais preservadas do que FM, que quanto maior a idade maior é a diferença entre os resultados dos dois estudos e que a evolução da doença, embora mais lenta nos pacientes tratados, é linear em ambos os grupos, não sendo possível, portanto, afirmar qual a idade ideal de início da corticoterapia. Consequentemente, procurando responder a esta questão, analisamos a influência da idade de início do tratamento, idade na avaliação e do tempo de tratamento sobre os valores dos testes aplicados.

6.1 Análise da influência do tempo de tratamento e da idade de início do tratamento sobre os valores do teste *Hammersmith* e do índice MRC

Estudos que analisam os efeitos da medicação iniciada em diferentes faixas etárias ainda não foram divulgados, apesar de ter sido discutida no 145th *ENMC International Workshop* a necessidade e as dificuldades em se estabelecer a idade ideal para o início do tratamento (Bushby e Griggs, 2007). Muito recentemente, os mesmos autores, em um artigo de revisão, destacaram que ainda não há na literatura definição do melhor momento para iniciar o tratamento, apesar dos incontestáveis benefícios (Bushby et al., 2009).

Na tentativa de avaliar a idade ideal para início do tratamento, procuramos investigar a influência da idade no início do tratamento e no

momento da avaliação, bem como do tempo de tratamento sobre a FM e as habilidades motoras em diferentes faixas etárias. Ao se tentar classificar grupos por idade e tempo de tratamento ano a ano, observou-se que o número de pacientes em cada categoria tornava-se muito pequeno, o que impossibilitava uma análise estatística adequada. Portanto, optou-se por ampliar a extensão da faixa etária e do tempo de tratamento, classificando os pacientes em diferentes subgrupos.

6.2 Influência do tempo de tratamento e da idade do paciente na avaliação sobre as variáveis analisadas

Para a análise da influência do tempo de tratamento e da idade no momento da avaliação sobre as variáveis analisadas foram definidos quatro subgrupos (1, 2, 3 e 4). 1 - idade na avaliação menor que nove anos e menos que dois anos de tratamento; 2 - idade na avaliação menor que nove anos de idade e dois anos ou mais de tratamento; 3 - idade na avaliação nove anos ou mais e menos que dois anos de tratamento; 4 - idade na avaliação de nove anos ou mais e dois anos ou mais de tratamento.

As médias de desvio padrão dos escores do teste *Hammersmith* e do índice MRC mostraram que na comparação de indivíduos na mesma faixa etária, entre os subgrupos 1 e 2 e os subgrupos 3 e 4, aqueles com mais tempo de tratamento obtiveram melhores resultados. A análise estatística constatou que a única diferença significativa observada na média de escores

do teste *Hammersmith*, foi na comparação entre os subgrupos 2 e 3; porém, este resultado não pôde ser considerado do ponto de vista clínico, por se tratar de subgrupos com faixas etárias diferentes (Altman et al., 1989). Como a doença é progressiva, espera-se que as crianças de maior idade apresentem resultados piores que as crianças mais novas. Para que este tipo de resultado fosse considerado, a diferença estatisticamente significativa deveria ser encontrada entre os subgrupos da mesma faixa etária, ou seja 1 e 2, e 3 e 4. Em relação ao teste MRC as diferenças estatisticamente significativas também foram encontradas entre grupos não equiparáveis. No entanto, as médias de desvio padrão mostraram que os subgrupos submetidos a mais tempo de tratamento foram mais favorecidos. Apesar de não aparecer significância, a análise descritiva mostrou que nas duas faixas etárias definidas (idade na avaliação menor do que nove anos e idade na avaliação igual ou maior que nove anos), os subgrupos de pacientes com mais tempo de tratamento obtiveram valores mais altos, ou seja, foram mais beneficiados pelo tratamento.

6.3 Influência do tempo de tratamento e da idade do início do tratamento sobre as variáveis analisadas

Com a finalidade de descrever a influência do tempo de tratamento e da idade da avaliação, sobre as variáveis analisadas foram definidos mais quatro subgrupos: 5 - idade de início do tratamento menor que sete anos e

menos do que dois anos de tratamento; 6 - idade de início do tratamento menor que sete anos e dois anos ou mais de tratamento; 7 - idade de início do tratamento de sete anos ou mais e menos que dois anos de tratamento; 8 - idade de início do tratamento de sete anos ou mais e dois anos ou mais de tratamento.

As médias de desvio padrão dos escores do teste *Hammersmith* mostraram que na comparação entre os subgrupos 5 e 6, e os subgrupos 7 e 8, aqueles pacientes que tinham mais tempo de tratamento obtiveram resultados melhores quando comparados com indivíduos da mesma faixa etária. Entretanto, o mesmo não foi observado com as medidas do índice MRC.

A análise estatística constatou que a única comparação que se mostrou significativa foi entre os subgrupos 6 e 7; novamente, este resultado não pode ser considerado, por se tratar de subgrupos com faixas etárias diferentes. Em relação ao MRC, a análise estatística não detectou diferença entre os grupos (Altman et al.,1989). Também neste caso, a análise descritiva mostrou que nas duas faixas etárias definidas (idade de início do tratamento menor do que sete anos e idade de início igual ou maior que sete anos), os pacientes com mais tempo de tratamento obtiveram valores mais elevados no teste *Hammersmith*. Tal achado confirma que pacientes com tempo maior de uso da medicação são mais beneficiados em relação à funcionalidade do que a FM, o que vem de encontro com observações

anteriores tanto pessoais (Parreira et al., 2007) como de outros autores (Kinali et al., 2002; Scott e Mawson, 2006).

6.4 Influência do tempo de tratamento, da idade de início do tratamento e da idade no momento da avaliação sobre as variáveis analisadas

Ainda com o objetivo de verificar a influência da idade de início, da idade no momento da avaliação e do tempo de tratamento sobre os escores do teste *Hammersmith* e do índice MRC, foi realizada a análise do comportamento das duas escalas de acordo com o conjunto dos três parâmetros, definindo-se mais seis subgrupos: 9 - idade de início menor que sete anos, idade na avaliação menor que nove anos, tempo de tratamento menor que dois anos; 10 - idade de início menor que sete anos, idade na avaliação menor que nove anos, tempo de tratamento maior ou igual a dois anos; 11 - idade de início menor que sete anos, idade na avaliação maior ou igual a nove anos, tempo de tratamento maior ou igual a dois anos; 12 - idade de início maior ou igual a sete anos, idade na avaliação menor que nove anos, tempo de tratamento menor que dois anos; 13 - idade de início maior ou igual a sete anos, idade na avaliação maior ou igual a nove anos, tempo de tratamento menor que dois anos; 14 - idade de início maior ou igual a sete anos, idade na avaliação maior ou igual a nove anos, tempo de tratamento maior ou igual a dois anos.

Nesta categorização de subgrupos, não foram identificados dados estatisticamente significantes (Altman et al., 1989). No entanto, as médias de desvio padrão, mostraram que os pacientes do subgrupo 10 tiveram os melhores resultados nas duas escalas, mesmo quando comparados aos pacientes do grupo 9 que só diferenciava em relação ao tempo de tratamento. Por outro lado, os pacientes do grupo 13 mostraram os piores resultados nas duas escalas, inclusive quando comparados com pacientes do grupo 14 que só diferenciava do subgrupo 13 em relação ao tempo de tratamento. Além disso, os pacientes do grupo 11, apesar de apresentarem índice MRC inferior ao grupo 10, mantiveram os valores do escore funcional, ou seja, mesmo estando com maior idade conseguiram manter boa funcionalidade, apesar da FM ter diminuído. Neste caso, é importante destacar a capacidade dos pacientes de usarem os mecanismos de compensação, conforme discutido por Scott e Mawson (2006).

Com a metodologia utilizada não ficou clara a influência da idade de início do tratamento sobre os valores dos testes empregados, porém houve evidências da influência do tempo de tratamento sobre a progressão da doença. Conseqüentemente, podemos aventar que a criança que começa o tratamento mais precocemente, obviamente terá mais tempo de tratamento, sendo, portanto, mais beneficiada. Com base nessas observações é possível concluir que o tempo de tratamento é determinante na evolução dos pacientes.

6.5 Considerações Gerais

Quanto à corticoterapia, os dois esteróides utilizados no presente estudo, deflazacort e prednisolona, não foram considerados como variáveis, porque em nosso meio o que determina a escolha do medicamento é a condição clínica do paciente, avaliada pelo médico responsável. Baladan et al. e Moxley et al.(2005) procuraram determinar estatisticamente qual dos corticosteróides, deflazacort, prednisona ou prednisolona, seria a melhor opção; entretanto, não conseguiram obter valores estatisticamente significantes, embora tendo destacado que o deflazacort aparentemente apresenta menos efeitos colaterais.

Quanto à escolha dos instrumentos de avaliação dos resultados da corticoterapia, nos baseamos em trabalho anterior (Parreira et al., 2007) em que selecionamos os testes de avaliação mais objetivos, de fácil aplicação e baixo custo. Apesar de sua subjetividade, o índice MRC é considerado o mais indicado para avaliação da FM em pacientes com DMD, é o mais citado e sugerido como o mais adequado para estudos multicêntricos (Mendel et al., 1989; Griggs et al., 1993; Backman e Henrisson, 1994; Bonifat et al., 2000; Escolar et al., 2001; Schara et al., 2001; Biggar et al., 2001; Kinali et al., 2002; Conolly et al., 2002; Dubowitz et al., 2002; Silva et al., 2006; Scott. e Mawson, 2006; Peduto, 2008)

Em relação ao *Hammersmith motor ability score*, é importante destacar que é o teste de habilidades motoras mais utilizado no Reino Unido

(Scott et al., 1982, Bonifat et al., 2000; Muntoni et al., 2002; Kinali et al., 2002; Bushby, 2004; Scott e Mawson, 2006; Silva et al., 2006). Além disso, este teste foi desenvolvido para o estudo de Scott et al., de 1982, sendo utilizado juntamente como instrumento associado ao MRC, no referido estudo.

Quanto aos tipos de tratamento fisioterapêutico, não os consideramos como variáveis por serem fatores muito heterogêneos e de difícil controle: de fato, são atendidas crianças de diferentes regiões do país, com diferentes modalidades, tempos de duração e frequência semanal da reabilitação. Quando necessário, todos os pacientes recebem encaminhamento para serviços de fisioterapia em solo e em piscina em suas respectivas regiões, bem como é estabelecido contato com os profissionais que os atendem para possíveis sugestões e esclarecimentos. No ambulatório, no dia da consulta médica, são orientados exercícios e posicionamentos que visam melhorar ou manter a FM, as habilidades motoras, a capacidade respiratória, e a independência funcional. Também são orientadas prescrições de goteira anti-equino, talas de lona, cadeiras de rodas e adequação postural. A dificuldade de uniformização do tratamento paliativo é vivenciada em outros centros. Segundo Bushby e Griggs (2007), no 145th *International Workshop do European Neuromuscular Center*, foi criada uma comissão de especialistas com o objetivo de elaborar um protocolo internacional para normatização e controle da corticoterapia, incluindo o tratamento fisioterápico nos diferentes centros referenciados.

Finalmente, comentaremos alguns dados específicos dos quatro únicos pacientes (casos 14, 73, 74 e 76) entre os 90 da casuística que não deambulavam de forma independente.

Segundo Fenichel et al. (1993), o valor de 60% do índice MRC representa o percentual de FM com o qual os pacientes ainda conseguem utilizar mecanismos de compensação e manter a capacidade de marcha; eles enfatizam que a partir deste percentual o mínimo aumento de deformidade precipita o término da deambulação. Em nossa amostra, entre os pacientes que não deambulavam, apenas um (caso 73) apresentava MRC igual a 60% (Anexo B); os demais apresentavam valores superiores (pacientes 14, 74 e 76), porém exibiam problemas associados, respectivamente deformidade de tornozelo, comportamento passivo sem iniciativa para participar da reabilitação e fratura em membro inferior que precipitaram a perda da marcha.

Os pacientes não deambulantes (casos 14 e 74) iniciaram o tratamento aos oito anos e foram avaliados aos nove anos de idade (com 1,1 e 0,9 anos de duração do tratamento). O paciente 73 iniciou o tratamento com 10 anos e foi avaliado aos 11 anos de idade. Estes pacientes perderam a capacidade de marcha independente, dentro do período considerado normal pela evolução natural da doença, devido à presença de deformidades articulares, principalmente em tornozelos. O paciente 76 perdeu a marcha ainda mais precocemente devido à fratura do membro inferior direito. Após o período de imobilização o paciente não conseguiu recuperar a postura

ortostática e, conseqüentemente, a capacidade de deambulação, o que justifica um valor de *Hammersmith* tão baixo (9 pontos) e índice MRC relativamente alto (70%).

7 CONCLUSÕES

- A progressão da perda da FM e das habilidades motoras nos pacientes em corticoterapia é mais lenta do que na evolução natural da doença, descrita por Scott et al. (1982).
- A perda da FM foi mais intensa do que a perda funcional.
- A metodologia utilizada permite afirmar que as crianças que tiveram mais tempo de tratamento foram mais beneficiadas pela corticoterapia.

ANEXO A

Tabela 1. Resumo dos artigos publicados sobre corticoterapia: número de pacientes, faixa etária, tempo de tratamento e dosagem

Autor	Número pacientes	Faixa etária	Tempo de tratamento	Medicação	Dose mg/kg/dia
Mendell 1989	36: placebo 33: 75mg/Kg 34: 1,5 g/Kg	5 a 15 anos	6 m	prednisona	2 grupos: 0,75 mg e 1,5 mg/Kg
Angelini 1994	28	Média de 10,3 anos	2 anos	deflazacort	14 : placebo 14: deflazacort, 2,0mg/Kg em dias alternados
Backman 1994	41	4 a 19 anos	1 ano	prednisolona	6 meses: metade com placebo e metade com 0,3mg/Kg; 6 meses: grupos inversos
Dubrosky 1998					Analisa os estudos realizados até 1998
Bonifati 2000	18	5 a 14 anos	1 ano	9 deflazacort 9 prednisona sem medicação	9 crianças: deflazacort, 0,9mg/Kg 9 crianças: prednisona, 0,75mg/Kg
Muntoni 2002					Analisa e questiona estudos sobre a corticoterapia em DMD
Dubowitz 2002	2	3 a 9 anos 4 a 8 anos	6 anos 4 anos	prednisolona	0,75mg/kg
Kinali 2002	6	Menos que 5 anos	30 meses e pacientes por 5 anos	prednisolona	0,75mg/kg

continua

Tabela 1. Resumo dos artigos publicados sobre corticoterapia: número de pacientes, faixa etária, tempo de tratamento e dosagem (continuação)

Autor	Número pacientes	Faixa etária	Tempo de tratamento	Medicação	Dose mg/kg/dia
Merline 2003	8	2 a 4 anos	63 meses	prednisolona	Duas primeiras semanas doses de 0,75mg, dias alternados a seguir, 1,25mg/Kg em dias alternados
Bushby 2004	124 th ENMC International Workshop				Relataram resultados de pesquisas e diretrizes para novos estudos.
Moxley 2005					Levantamento bibliográfico do período de 1966 a 2004. Analisou os benefícios e efeitos colaterais do deflazacort e prednisolona
Baladan 2005	18: 0,75mg/kg prednisona 12: 0,9 mg/kg deflazacort 19: controle	7 a 15 anos	7 anos	prednisona deflazacort	0,75mg/kg prednisona 0,9 mg/kg deflazacort
Biggar 2006	40 tratados 34 controle	10 a 18 anos	5 anos em média	deflazacort	0,9 mg/kg
Bushby 2007					145 ENMC: criação de protocolo com 3 regimes de tratamento
Parreira 2006	32	5 a 12 anos	14 meses	deflazacort prednisolona	1mg/kg deflazacort 0,75 mg/kg prednisolona
Wagner 2007	23	19 a 38 anos	10 anos	prednisona	0,75mg/kg
Houde 2008	37	média de 13,1 anos	6 anos	deflazacort	0,9 a 1 mg/kg

continua

Tabela 1. Resumo dos artigos publicados sobre corticoterapia: número de pacientes, faixa etária, tempo de tratamento e dosagem (conclusão)

Autor	Número pacientes	Faixa etária	Tempo de tratamento	Medicação	Dose mg/kg/dia
Manzur 2008					Revisão de literatura sobre estudos randomizados e não randomizados de pacientes tratados com corticóides
Manzur 2008					Relatam os avanços no diagnóstico e tratamento da DMD e chamam a atenção para a necessidade de busca de novos caminhos, para garantir a qualidade de vida dos pacientes
Bushby 2009					Revisão de literatura sobre DMD, a primeira parte abordou os métodos de diagnóstico, tratamento farmacológico, com corticóides e aspecto físico-social. A segunda parte enfocou a abordagem multidisciplinar, para medidas preventivas, medidas de intervenção ativa nos aspectos primários e secundários da patologia

ANEXO B

Tabela 2 - Dados dos pacientes

Paciente	Idade Início	Idade Avaliação	Anos TTO	Hammersmith	MRC	Deambulante
1	6,10	8,3	2,2	36	77,33	Sim
2	8,20	9,3	1,1	24	74,67	Sim
3	4,20	9,1	4,9	39	81,33	Sim
4	9,90	11,0	1,1	30	74,67	Sim
5	5,50	6,7	1,2	37	78,67	Sim
6	6,00	7,1	1,1	36	80,00	Sim
7	6,50	9,3	2,8	30	73,33	Sim
8	5,20	11,0	6,8	39	78,67	Sim
9	7,10	9,4	2,3	30	78,67	Sim
10	5,20	11,2	6,1	38	81,33	Sim
11	9,40	10,4	1,1	29	74,67	Sim
12	8,30	10,2	2,0	25	72,00	Sim
13	7,70	8,8	1,1	40	80,00	Sim
14	8,70	9,8	1,1	14	71,33	Não
15	6,80	10,9	4,2	32	68,00	Sim
16	7,60	11,7	4,1	30	66,67	Sim
17	9,20	10,5	1,3	30	78,67	Sim
18	5,20	8,3	3,1	36	80,00	Sim
19	5,60	10,6	5,1	40	78,67	Sim
20	5,90	9,1	3,3	36	80,00	Sim
21	7,00	9,0	1,9	25	74,67	Sim
22	7,00	8,0	1,0	38	78,00	Sim
23	4,50	8,5	4,1	37	80,00	Sim
24	5,90	8,7	2,8	32	78,67	Sim
25	9,20	10,2	1,0	25	75,33	Sim
26	5,70	9,5	3,8	29	72,67	Sim
27	8,90	11,9	3,0	21	70,00	Sim
28	5,50	7,7	2,2	32	79,33	Sim
29	8,80	10,8	2,0	30	76,00	Sim
30	8,30	10,3	2,0	40	81,33	Sim
31	6,80	7,8	1,0	34	79,33	Sim
32	9,20	10,2	1,0	18	68,00	Sim
33	9,50	10,4	0,9	34	80,00	Sim
34	9,50	10,6	1,1	28	75,33	Sim
35	6,90	7,9	1,1	32	76,00	Sim
36	8,40	11,6	3,2	32	78,67	Sim
37	6,50	7,8	1,3	24	73,33	Sim
38	8,40	9,9	1,4	30	78,67	Sim
39	7,40	8,4	0,9	39	78,67	Sim
40	8,70	9,8	1,1	36	78,67	Sim
41	7,90	11,2	3,3	38	80,00	Sim
42	8,40	9,5	1,1	30	77,33	Sim
43	6,90	9,3	2,4	28	76,67	Sim
44	8,40	11,5	3,1	32	78,67	Sim
45	4,10	5,3	1,2	34	80,00	Sim
46	9,80	10,6	0,8	18	74,67	Sim

Continua

Tabela 2 - Dados dos pacientes (conclusão)

Paciente	Idade Início	Idade Avaliação	Anos TTO	Hammersmith	MRC	Deambulante
47	5,10	7,1	2,1	38	76,00	Sim
48	7,60	8,4	0,8	39	80,00	Sim
49	7,50	8,3	0,9	32	78,67	Sim
50	9,10	10,1	1,0	36	78,67	Sim
51	9,60	11,7	2,5	27	68,67	Sim
52	9,30	10,2	1,0	30	71,33	Sim
53	7,60	8,9	1,3	27	71,33	Sim
54	6,20	7,3	1,1	39	80,00	Sim
55	4,60	5,9	1,3	39	80,00	Sim
56	5,20	6,0	0,8	29	80,00	Sim
57	10,20	11,0	0,8	28	74,67	Sim
58	9,10	10,2	1,1	32	78,67	Sim
59	10,90	12,0	1,1	32	78,67	Sim
60	4,60	5,4	0,8	39	80,00	Sim
61	6,30	7,3	1,0	34	80,00	Sim
62	7,30	9,3	2,0	27	69,33	Sim
63	9,40	11,4	2,0	36	78,67	Sim
64	6,20	7,2	1,0	36	77,33	Sim
65	8,30	9,3	1,0	34	78,67	Sim
66	9,60	10,5	1,0	34	78,67	Sim
67	9,20	10,5	1,3	28	74,67	Sim
68	7,40	8,6	1,2	29	78,67	Sim
69	8,40	9,3	0,9	31	78,67	Sim
70	6,80	7,8	1,0	29	80,00	Sim
71	8,20	9,2	1,0	34	77,33	Sim
72	7,10	8,1	0,9	36	80,00	Sim
73	10,40	11,7	1,3	14	60,00	Não
74	8,40	9,3	0,9	13	66,00	Não
75	5,30	6,4	1,1	19	76,67	Sim
76	7,10	8,1	1,0	9	70,67	Não
77	10,30	11,3	1,1	34	78,67	Sim
78	5,60	6,6	1,0	37	77,33	Sim
79	6,50	7,8	1,3	30	78,67	Sim
80	8,60	9,7	1,1	24	77,33	Sim
81	7,20	8,3	1,2	40	80,00	Sim
82	8,40	9,4	1,0	29	78,00	Sim
83	7,60	8,7	1,1	34	77,33	Sim
84	7,30	8,4	1,2	36	78,67	Sim
85	7,90	8,9	1,0	30	78,67	Sim
86	6,60	8,4	1,9	36	80,00	Sim
87	8,50	11,3	2,9	36	78,67	Sim
88	10,30	11,5	1,2	34	80,00	Sim
89	7,30	11,1	3,7	36	80,00	Sim
90	10,00	11,1	1,1	32	76,00	Sim

ANEXO C

Anexo I

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: Estudo evolutivo da força muscular e capacidade funcional de pacientes com distrofia muscular de Duchenne submetidos a corticoterapia por períodos variando de um a cinco anos.

2. PESQUISADOR: Samara Lamounier Santana Parreira

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N: CREFITO: 18008

UNIDADE DO HCFMUSP Neurologia:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO X RISCO MÍNIMO 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: Três 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 um estudo sobre a evolução da força muscular e habilidades motoras, em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, em tratamento com corticoterapia.

Para sabermos se o tratamento com corticóide deflazacort ou prednisolona está tendo bom resultado, é necessário medir a força muscular e a habilidade motora de ano em ano, através de testes específicos descritos a seguir:

- Teste de Força Muscular Manual: é um grupo de exercícios físicos que é usado nos centros de fisioterapia há muitos anos, do tipo de contrair diferentes músculos e anotar se a força de cada contração está boa, média ou ruim.
- Teste de Habilidades Motoras: é um grupo de movimentos, do tipo que se fazem todos os dias para levantar-se, andar, levantar os braços para se vestir, carregar objetos e pegar objetos no alto, sendo que o fisioterapeuta vai verificar se o movimento está sendo feito de modo certo para render mais.
O estudo não oferece risco, se a criança reclamar que não consegue e que está cansada, ela poderá descansar e tentar de novo, ou então desistir, sempre de acordo com sua vontade, colaboração e conforto.

Esperamos poder decidir se o corticóide realmente está adiantando para melhorar a força e se deve ser continuado e por quanto tempo. Além disso, esperamos determinar qual é a melhor idade para o início do tratamento.

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

Os médicos já explicaram quais são os efeitos colaterais, ou seja os incômodos que o remédio pode trazer e também já explicaram que esses efeitos podem ser menores e aí vão ser suportados no caso de o remédio estar dando uma boa melhora; já quando os efeitos colaterais forem maiores, o próprio médico vai decidir se é caso de interromper o medicamento e então suspender os exercícios. Tem que ficar bem claro

que estes exercícios de medida de força não substituem as sessões de fisioterapia ou hidroterapia que a criança faz na ABDIM, na AACD ou em outros locais de reabilitação. Os pais ou responsáveis têm total liberdade para estarem presente no momento da aplicação dos testes, acompanhar os resultados, tirar suas possíveis dúvidas e solicitarem orientações.

A qualquer momento os pais podem decidir que não irão mais dar o remédio e portanto não vão mais comparecer para os testes de força, mas somente para as consultas médicas, continuando porém a fisioterapia duas a três vezes por semana.

O fato de o paciente estar ou não participando da pesquisa vai interessar somente aos responsáveis e aos outros profissionais da área médica ou de reabilitação que cuidam da criança.

A pesquisa em si não causa danos, mas a Dra. Samara ou a Dra. Umbertina estarão disponíveis no dia do ambulatório ou nos outros dias na sala 5131 do Instituto Central para esclarecer dúvidas.

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

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, 10 de agosto de 2008

assinatura do responsável legal

assinatura do pesquisador

ANEXO D

FICHAS DE AVALIAÇÃO

TESTE DE FORÇA MUSCULAR

NOME:								
DATA AVALIAÇÃO:								
DATA INÍCIO:								
DN:								
MED:								
OBSERVAÇÕES:								
MRC: MOVIMENTO	D	E	D	E	D	E	D	E
FLEXÃO DE OMBRO								
EXTENSÃO DE OMBRO								
ABDUÇÃO DE OMBRO								
ADUÇÃO DE OMBRO								
FLEXÃO DE COTOVELO								
EXTENSÃO DE COTOVELO								
FLEXÃO DE TRONCO								
EXTENSÃO DE TRONCO								
FLEXÃO DE QUADRIL								
EXTENSÃO DE QUADRIL								
ABDUÇÃO DE QUADRIL								
ADUÇÃO DE QUADRIL								
FLEXÃO DE JOELHO								
EXTENSÃO DE JOELHO								
DORSIFLEXÃO DE TORNOZELO								
FLX PLANTAR DE TORNOZELO								

HAMMERSMITH				
NOME:				
DATA:				
1. LEVANTAR A CABEÇA				
2. SUPINO PARA PRONO À DIREITA				
3. SUPINO PARA PRONO À ESQUERDA				
4. PRONO PARA SUPINO À DIREITA				
5. PRONO PARA SUPINO À ESQUERDA				
6. PASSAR PARA SENTADO				
7. FICAR SENTADO				
8. LEVANTAR DO REPOUSO				
9. FICAR EM PÉ				
10. EM PÉ - CALCANHARES				
11. EM PÉ - PONTA DOS PÉS				
12. EM PÉ SOBRE PERNA DIREITA				
13. EM PÉ SOBRE A PERNA ESQUERDA				
14. PULAR COM A PERNA DIREITA				
15. PULAR COM A PERNA ESQUERDA				
16. LEVANTAR DA CADEIRA				
17. SUBIR DEGRAU PERNA DIREITA				
18. SUBIR DEGRAU PERNA ESQUERDA				
19. DESCER DEGRAU PERNA DIREITA				
20. DESCER DEGRAU PERNA ESQUERDA				
TOTAL:				

9 REFERÊNCIAS

1. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistics with confidence*. London: BMJ Books, 1989. 5th edition 2000.
2. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall, 1991.
3. Angeline C, Pegoraro E, Turella E, Intino M, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve*. 1994;17:386-91.
4. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve*. 2007;36:424-35.
5. Backman E, Henriksson G. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurom Disord*. 1995;5:233-41.
6. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne Muscular Dystrophy. Long term effect. *Am J Phys Med Rehabi*. 2005;84(11):843-50.
7. Baltgalvis KA, Call J, Jason B, Nikas JB, Lowe DA. Effects of prednisolone on skeletal muscle contractility in mdx mice. *Muscle Nerve*. 2009;40:443-454.
8. Beenakker EA, Maurits NM, FockJM, Brouwer OF, Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J P Neurol*. 2005;9:387-93.

9. Bérard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F, Groupe d'Etude MFM. La mesure de fonction motrice, outil d'évaluation clinique des maladies neuromusculaires. Etude de validation. *Rev Neurol.* 2006;162:485-93.
10. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. The MFM Collaborative Study Group. A motor functional measure scale for neuromuscular disease. Construction and validation study. *Neurom Disord.* 2005;15:463-70.
11. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neurom Disord.* 2006;16:249-55.
12. Biggar WD, Politano L, Harris VA, Passamano L, Vajsar J, Alman B, Palladino A, Comi LI, Nigro G. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neurom Disord.* 2004;14:476-82.
13. Biggar WD, Gingas M, Flebings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2001;138:45-50.
14. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Birardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2000;23:1344-47.
15. Brooke M, Fenichel GM, Griggs RC. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve.* 1983;6:91-103.

16. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR. Clinical trial in Duchenne dystrophy. The design of the protocol. *Muscle Nerve*. 1981;4:186-97.
17. Brunnherotti MA, Sobreira C, Rodrigues ALJ, Assis MR, Filho JT, Martinez AB. Correlation of Egen Klassikation and Barthel Index scores with pulmonary function parameters in Duchenne muscular dystrophy. *Heart Lung*. 2007;36:132-39.
18. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. The Lancet [Internet]. 2009 November 30. Available from: www.thelancet.com/neurology.
19. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. The Lancet [Internet]. 2009 November 30. Available from: www.thelancet.com/neurology.
20. Bushby K, Griggs R. 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Trial of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD) 22-24th October 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:423-428.
21. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:526-34.
22. Cohen L, Moergan J, Babbs R, Karrison MS, Giacomoni MAT. Fast walking velocity in health and Duchenne Muscular Dystrophy: A statistical analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(10):573-79.

23. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med.* 2007;13:204-10.
24. Connolly A, 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.
25. Daniels MA, Worthingham C. Provas de função muscular. Traduzido por: Dr. Giuseppe Taranto. Interamericana: Rio de Janeiro; 1981. 165p. Tradução de: Muscle Testing.
26. Drachman DB, Toyka KV. Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *Lancet.* 1974;14:1409-12.
27. Dubowitz V, Kinali M, Main M, Mercur E, Muntoni F. Remission of clinical signs in early Duchenne Muscular Dystrophy on intermittent low-dosage prednisolone therapy. *Neuromuscul Disord.* 2002;6:153-9.
28. Dubowitz V. Special Centennial Workshop–101st ENMC International Workshop: Therapeutic Possibilities in Duchenne Muscular Dystrophy, 30th November–2nd December 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:421-31.
29. Dubowitz V. 75th European Neuromuscular Center International Workshop: 2nd workshop on the treatment of muscular dystrophy 10-12 December, 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:313-20.
30. Dubrowsky AL, Angelini C, Bonifati MD, Pegoraro E, Mesa L. Steroids in muscular dystrophy: where do we stand? *Neuromuscul Disord.* 1998;8:380-4.

31. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, Straub V, Bushby K. Managing Duchenne muscular dystrophy – The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:470-75.
32. Eagle M, Baudouin SV, 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;12:926-29.
33. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey. *Neuromusc Disord.* 1991;1:19-29.
34. Emery AEH. Duchenne Muscular Dystrophy. 2^a ed. Oxford, New York, Tokio: *Oxford University Press*; 1993.
35. Escolar DM, Henricson EK, Pasquali L, Gorni K, Hoffman EP. Collaborative translational research leading to multicenter clinical trials in Duchenne muscular dystrophy: the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG). *Neuromuscul Disord.* 2002;12 Suppl 1:S147-54.
36. Escolar DM, Henricson MPH, Mayhew J, Florence J, Leshner R, Patel KM, Clemens PR. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve.* 2002;24:787-93.
37. Escolar DM, Scacheri CG. Pharmacologic and genetic therapy for childhood muscular dystrophies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001;1:168-74.
38. Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP, Robinson J, King W, Signore L,

- Pandya S, Schierbecker J, Wilson B. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*. 1991;41:1874-7.
39. Florence JM, Pandyas KWM, Robinsin JD, Baty J, Miller PJ, Schierbecker J, Signore LC. Intrater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's Muscular Dystrophy. *Phys Ther*. 1992;72:115-26.
40. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1999;9:176 -81.
41. Gardner-Medwin D. Neuromuscular disorders in infancy and childhood. In Walton JN. Disorders of voluntary muscles. Edinburgh: Churchill; 1988. p. 666.
42. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP, Cwik VA, Robison J, King W, Signore L, Schierbecker, Florence J, Matheson-Burden N, Wilson B. Duchenne Distrophy. Randomized controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine. *Neurology*. 1993;93:520-7.
43. Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and response. *Arch Neurol*. 1991;48:383-8.
44. Henricks MW, Lee JJ, Tidbal JG. Prednisolone decreases cellular adhesion molecules required for inflammatory cell infiltration in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Neuromuscul Disord*. 2004;14: 483-490.

45. Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, Harris JB. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology*. 1989;39:1011-17.
46. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987a;51:919-28.
47. Hoffman EP, Knudson CM, Campbell KP, Kunkel LM. Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle. *Nature*. 1987b;30:754-58.
48. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dubé J, D'Arcy S, Bérubé D, Brousseau Y, Lapierre G, Vanasse M. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy. *Ped Neur*. 2008;38(3):200-6.
49. Hsu J, Furumasu BS. Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy Child. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:1100-1107.
50. Huard J, Cao B, Qu-Petersen Z. Muscle-derived stem cells: potential for muscle regeneration. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2003;69:230-7.
51. Iwabe C, Miranda PBH, Nucci A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. *Rev Bras Fisioter*. São Carlos. 2008;12:417-24.
52. Johnson EW. Pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: Implications for management. *Arch Phys Med Rehabil*. 1977;58:4-7.
53. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Músculos – Provas e funções*. Traduzido por: Lilia Breternitz Ribeiro. São Paulo: Manole; 1995. 412 p. Tradução de: *Muscles, Testing and Function*.

-
54. Khan MA. Corticosteroid therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neurol Sci.* 1993; 120; 8-14.
 55. Kilmer DD, Abresch RT, Fowler WM. Serial manual muscle testing in Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74: 1169-71.
 56. Kinali M, Mercuri E, Main M, Muntoni F, Dubowitz V. An effective, low-dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early cases of Duchenne dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12 Suppl 1:S169-74.
 57. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD), cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell.* 1987;50:509-17.
 58. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell.* 1988;53: 219-26.
 59. Kuehn BM. Studies point way to new therapeutic prospects for muscular dystrophy. *JAMA.* 2007;298:1385-86.
 60. Leitão AVNA. Avaliação funcional e medidas de parâmetros lineares e tempo espaciais da marcha na distrofia muscular progressiva: forma clínica de Duchenne. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1997. 92p.
 61. Manzur AY, Kinali M, Muntoni. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2008;93:986-990.

62. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: 1-91. CD003725.
63. Manzur AY, Hyde SA, Rodillo E, Heckmatt JZ, Bentley G, Dubowitz V. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1992;2:379-87.
64. Martinez JI. Validação da escala motora funcional EK para a língua portuguesa. *Rev Ass Med Bras.* 2006;52:347-51.
65. Mc Donald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Profiles of neuromuscular diseases – Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995;74:S70-S92.
66. Medical Research Council. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. London, England: Her Majesty's Stationery Office. 1976.
67. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC. Randomized double-blind six month trial of prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *N Engl J Med.* 1989;320:1592-7.
68. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:894-903.
69. Merlini L, Cicognani A, Malaspina E, Gennari M, Gnudi S, Talim B, Franzoni E. Early prednisone treatment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve.* 2003;27:222-7.

70. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Fallati S. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of DMD locus. *Genomics*. 1988;2:90-95.
71. Monaco AP, Bertelson CK, Colletti, Feener C. Localization and cloning of Xp21 deletion break points involved in muscular dystrophy. *Hum Genet*. 1987;75:221-27.
72. Moxley RT, Ashwal S, Pandya MS, Connolly A, Florence J, Mathews K, Baumbach L, McDonald C, Sussman M, Wade C. Practice Parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64(1):13-20.
73. Muntoni F, Fisher I, Jennifer EM, Abraham D. Steroids in Duchenne Muscular Dystrophy from clinical trials to genoma research. *Neuromuscul. Disord*. 2002;12:s162-5.
74. Nair KPS, Vasanth A, Gourie DM, Taly AB, Rao S, Gayathri N, Murall T. Disabilities in children with Duchenne Muscular Dystrophy: A profile. *J Rehabil Med*. 2001;33:147-49.
75. Parreira SLS, Reed UC, Resende MR, Peduto MDC. Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne Muscular Dystrophy on steroid therapy. *Arq Neuro-Psiq*. 2007;65:245-250.
76. Peduto MDC. Acometimento da força e funcionalidade dos membros superiores em pacientes com distrofia muscular de Duchenne em corticoterapia. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008. 85p.

77. Perry JK. Gait analysis systems: Normal and pathological function. Thorofare, NJ: Slack. 1992;542-/9-38/294-299/353-411.
78. Petrof BJ. Molecular pathophysiology of myofiber injury in deficiencies of the dystrophin-glycoprotein complex. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):S162-74.
79. Pradhan S, Ghosh D, Srivastava NK, Mittal B, Pandey CM, Singh U. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy with imminent loss of ambulate. *J Neurol.* 2006;253:1309-1316.
80. Radley HG, Davies MJ, Grounds MD. Reduced muscle necrosis and long-term benefits in dystrophic mdx mice after cV1q (blockade of TNF) treatment. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:227-38.
81. Rando TA. Oxidative stress and the pathogenesis of muscular dystrophies. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):S175-86.
82. Rando TA. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2001;24:1575-94.
83. Reed UC. Miopatias. In: Diament A. e Cypel S. *Neurologia Infantil.* 4^a edição. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu; 2005. p.1385-1429.
84. Schara U, Mortier J, Mortier W. Long-term steroid therapy in Duchenne Muscular Dystrophy – positive versus side effects. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001;2:179-83.
85. Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with an unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol.* 1962;68:52-57.

86. Scott E, Mawson SJ. Measurement in Duchenne muscular dystrophy: considerations in the development of a neuromuscular assessment tool. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:540-44.
87. Scott OM, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: A prospective study in Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve.* 1982;5:291-301.
88. Siegel IM. Pathomechanics of stance in Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch Phys Med Rehab.* 1972;53:403-406.
89. Silva M B, Asa SKP, Maria NNS, Zanella EM, Fávero FM, Fukujima MM, Fontes SV, Oliveira ASB. Análise dos instrumentos de avaliação na miopatia. *Neurociências.* 2006;14(2):29-43.
90. Spence HJ, Chen YJ, Winder SJ. Muscular dystrophies, the cytoskeleton and cell adhesion. *Bioessays.* 2002;24:542-52.
91. Steffensen BF, Lyager S, Werge B, Rahbek J, Mattsson E. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne Muscular Dystrophy or Spinal Muscular Atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:623-32.
92. Sutherland DH, Olshen R. The pathomechanics of gait in Duchenne Muscular Dystrophy. *Develop Med Child Neurol.* 1981;23:3-22.
93. Tews DS. Apoptosis and muscle fibre loss in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:613-22.
94. Uchikawa K, Liu M, Hanayama K, Tsuji T, Fujiwara T, Chino N. Functional status and muscle strength in people with Duchenne Muscular Dystrophy in the community. *J Rehabil Med.* 2004;36:124-29.

95. Vignos PJ, Spencer GE, Archibald KC. Management of Progressive Muscular Dystrophy of Childhood. *JAMA*. 1963;184(2):103-8.
96. Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78:1844-52.
97. Wagner KR. Approaching a new age in Duchenne Muscular Dystrophy treatment. *Neurotherapeutics*. 2008;5:583-91.
98. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772:229-237.
99. Wagner KR. Genetic diseases of muscle. *Neurol Clin*. 2002;20:645-78.
100. Wong BL, Christopher C. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J Child Neurol*. 2002;17:183-90.