ILLORA ASWINKUMAR DARBAR

**Avaliação da força muscular e da habilidade
motora das crianças com amiotrofia espinhal
progressiva do tipo II e III medicadas
com ácido valpróico**

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

Área de Concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Umbertina Conti Reed

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Darbar, Illora Aswinkumar

Avaliação da força muscular e da habilidade motora das crianças com amiotrofia espinhal progressiva do tipo II e III medicadas com ácido valpróico / Illora Aswinkumar Darbar. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Neurologia.

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Descritores: 1.Atrofia muscular espinal 2.Ácido valpróico/administração & dosagem 3.Avaliação/métodos 4.Avaliação em saúde 5.Criança

USP/FM/SBD-007/09

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às crianças e seus familiares que com toda boa vontade participaram e me ajudaram a realizá-lo, e acima de tudo por me mostrar que a vida deve ser vivida com esperança e alegria.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Umbertina Conti Reed pela oportunidade e por ter guiado meus passos iniciais no mundo da pesquisa, meu respeito e admiração pela sua sabedoria e integridade.

À Dra. Maria Bernadete Dutra de Rezende, Dra. Rosana Cardoso Alves, Dr. Lucio Gobbo Ferreira, Dr. Paulo S. Gerritsen Plaggert e Dr. André Pessoa pela colaboração no atendimento médico das crianças e dedicação a ajudar ao próximo.

Às fisioterapeutas Marília Della Corte Peduto, Samara Lamounier Santana Parreira, Elaine Cristina da Silva, Darlene Lessa Machado e Erika Christina Gouveia da Conceição pela troca de experiência, incentivo e principalmente pela amizade.

Aos meus pais, Aswin e Marie por toda dedicação, carinho, incentivo e principalmente por estar presente em todas as etapas da minha vida.

Ao meu irmão Kethan, que mesmo longe, a amizade que nos une faz com que eu me sinta sempre forte.

Ao meu namorado Fernando pela paciência, compreensão e por estar ao meu lado em todos os momentos.

E principalmente a Deus por iluminar a minha vida possibilitando novas conquistas.

Apoio técnico: CAPES

SUMÁRIO

Listas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	06
2.1 Características clínicas e evolução da AEP por mutação do gene SMN (lôcus 5q12.2-q13.3).....	07
2.2 Tratamento.....	13
2.3 Instrumentos de avaliação.....	16
2.4 Testes Terapêuticos.....	25
3 OBJETIVOS.....	32
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	34
4.1 Casuística.....	35
4.2 Métodos.....	36
4.2.1 Avaliação da força muscular.....	37
4.2.2 Avaliação da habilidade motora.....	40
4.2.3 Avaliação da atividade da vida diária.....	40
4.2.4 Goniometria.....	41
4.2.5 Cronometragem de tempo.....	42
4.2.6 Questionário de fisioterapia/hidroterapia.....	42
4.3 Metodologia e análise estatística.....	47
5 RESULTADOS.....	49
5.1 Goniometria.....	54
5.2 Índice MRC - <i>Medical Research Council</i>	55
5.3 HMAS - <i>Hammersmith Motor Ability Score</i>	57
5.4 Índice Barthel.....	58
5.5 Marcha cronometrada.....	60

5.6 Comparações por faixa etária.....	62
5.6.1 MRC.....	62
5.6.2 HMAS.....	63
5.6.3 Índice de Barthel.....	64
5.7 Comparações dos sexos.....	65
5.7.1 MRC.....	65
5.7.2 HMAS.....	66
5.7.3 Índice de Barthel.....	67
5.8 Comparações da AEP tipo III com AEP tipo II.....	68
5.8.1 MRC.....	68
5.8.2 HMAS.....	69
5.8.3 Índice de Barthel.....	70
5.9 Correlação entre MRC e HMAS.....	72
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÕES.....	86
8 REFERÊNCIAS	88
9 ANEXOS.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS

Amiotrofia Espinhal Progressiva (AEP)

Amiotrofia Espinhal Progressiva tipo I (AEP tipo I)

Amiotrofia Espinhal Progressiva tipo II (AEP tipo II)

Amiotrofia Espinhal Progressiva tipo III (AEP tipo III)

Ácido Valpróico (AV)

Capacidade Vital Forçada (CVF)

Childhood health assessment questionnaire (CHAQ)

Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

Escala Egen Klassifikation (EK)

Gross Motor Function Measure (GMFM)

Hammersmith motor ability score (HMAS)

Medical Research Council (MRC)

Membros Inferiores (MMII)

Membros Superiores (MMSS)

Motor Function Measure (MFM)

PedsQL Neuromuscular Module for parents (QOL)

Short Form Health Survey (SF-36)

Survival motor neuron (SMN)

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: HMAS – Sentado sem apoio dos MMSS	45
Figura 2: HMAS – Apoiado em 4 pontos e cabeça elevada	45
Figura 3: MRC – Extensão do joelho direito	45
Figura 4: MRC – Flexão do ombro direito	45
Figura 5: Goniometria – Flexão do cotovelo direito	45
Figura 6: Reflexo patelar	45
Figura 7: Cronometragem de tempo	46
Gráfico 1: Gráfico de dispersão entre MRC e HMAS	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais testes clínicos em estudo e em andamento	31
Tabela 2: Dados gerais dos pacientes: sexo, idade atual e por ocasião do diagnóstico, tipo de AEP, peso e altura	51
Tabela 3: Distribuição dos pacientes de acordo com os dados gerais	52
Tabela 4: Evolução da média da goniometria dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento	54
Tabela 5: Evolução da média dos índices MRC dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento	56
Tabela 6: Comparação entre a média do índice MRC dos 22 pacientes na primeira avaliação e a média do índice MRC dos 22 pacientes em cada uma das avaliações subseqüentes	56
Tabela 7: Evolução da média do HMAS dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento	57
Tabela 8: Comparação entre a média do HMAS dos 22 pacientes na primeira avaliação e a média do HMAS dos 22 pacientes em cada uma das avaliações subseqüentes	58
Tabela 9: Evolução da média dos índices de Barthel dos 15 pacientes ao longo do período de tratamento	59
Tabela 10: Comparação entre a média do índice de Barthel dos 15 pacientes na primeira avaliação e a média do índice de Barthel dos 15 pacientes em cada uma das avaliações subseqüentes	59
Tabela 11: Evolução da média do tempo (em segundos) despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes ao longo do período de tratamento	61
Tabela 12: Comparação entre a média do tempo em segundos despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes na primeira avaliação e a média do tempo em segundos despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes em cada uma das avaliações subseqüentes	61
Tabela 13: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice MRC nos	63

dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento

Tabela 14: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do HMAS nos dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento 64

Tabela 15: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do HMAS nos dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento 65

Tabela 16: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice MRC nos dois grupos de pacientes, de um e outro sexo, ao longo do período de tratamento 66

Tabela 17: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do HMAS nos dois grupos etários de pacientes, de um e outro sexo, ao longo do período de tratamento 67

Tabela 18: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel nos dois grupos de pacientes, de um e outro sexo, ao longo do período de tratamento 68

Tabela 19: Média $\pm$ desvio padrão do MRC de acordo com o tipo de AEP 69

Tabela 20: Média $\pm$ desvio padrão do HMAS de acordo com o tipo de AEP 70

Tabela 21: Média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel de acordo com o tipo de AEP 71

RESUMO

DARBAR IA. *Avaliação da força muscular e da habilidade motora das crianças com amiotrofia espinhal progressiva do tipo II e III medicadas com ácido valpróico* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

A Amiotrofia Espinhal Progressiva (AEP) é uma doença autossômica recessiva que afeta os motoneurônios do corno anterior da medula espinhal, acarretando hipotonia e fraqueza muscular. A partir do conhecimento do mecanismo molecular da AEP, abriu-se um campo para testes clínicos com agentes farmacológicos que possam aumentar o nível da proteína SMN2. Diversas drogas com esta ação estão sendo testadas na tentativa de encontrar um possível tratamento para esta trágica doença. O ácido valpróico (AV), droga muito utilizada para o tratamento da epilepsia mostrou ter a propriedade de ativar o promotor do gene da proteína SMN2, aumentando a sua produção. Tendo em vista que não há uniformização do sistema de avaliação clínica dos resultados do tratamento em diferentes países, foi elaborado um protocolo selecionando métodos de avaliação fáceis, rápidos e já validados a fim de verificar se o AV é eficaz para manter ou melhorar a força muscular dos pacientes com AEP. Os métodos selecionados foram: escala *Medical Research Council* (MRC) para força muscular; *Hammersmith motor ability score* para habilidade motora; goniometria das principais articulações; cronometragem de tempo despendido para deambular, quando possível; índice de Barthel para atividades da vida diária e, por fim, um questionário para verificar as modalidades de fisioterapia e hidroterapia em uso. Vinte e dois pacientes com AEP tipo II e III, com idades variando de 2 a 18 anos, medicados com AV, foram avaliados a cada três meses durante um ano, totalizando cinco visitas, das quais a primeira ocorreu nos dias anteriores ao início do tratamento. Os resultados dos testes demonstraram que, durante o seguimento de um ano, os pacientes obtiveram melhora na habilidade motora, porém não na força muscular, o que é um resultado extremamente positivo. Crianças com idade menor ou igual a 6 anos mostraram melhores ganhos quanto à habilidade motora.

DESCRITORES: 1.Amiotrofia espinhal 2.Ácido valpróico 3.Métodos de avaliação 4.Hammersmith motor ability score (HMAS) 5.Medical Research Council (MRC).

SUMMARY

Darbar IA. *Evaluation of the muscle strength and motor ability in children with spinal muscle atrophy type II and III treated with valproic acid* [Dissertação]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009.

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder that affects the spinal motoneurons, resulting in hypotonia and muscle weakness. The knowledge of the molecular mechanism of SMA has originated new researches including clinical trials with pharmacological agents that increase SMN2 protein level. Many drugs with this action are being tested with the aim of finding a possible treatment for this severe disease. The valproic acid (VA), a well-known drug used to treat epilepsy has the property of activating the SMN2 gene promoter and then to increase SMN2 protein level. Since there isn't an uniform system for the clinical evaluation of the treatment results, we selected a set of easy, fast and already validated methods to evaluate if the VA is effective to stabilize or improve the motor function in patients with SMA. The selected methods were: Medical Research Council scale (MRC) to muscular strength; Hammersmith motor ability score to motor ability; goniometry of the main joints; time to walk when possible; Barthel index for daily activities, and a questionnaire to verify the types of physiotherapy and hydrotherapy in use. Twenty two patients with SMA II and III, aged between 2 and 19 years, and treated with VA were evaluated every three months during the period of one year; the first evaluation occurred immediately before the onset of the treatment. The results of the tests demonstrated that along the period of 12 months the patients didn't gain muscle strength but improved their motor ability, that can be considered a positive result. Children aged six years or younger had a higher gain in motor ability along the period of the study.

Descriptors: 1.Spinal muscular atrophy 2.Valproic acid 3.Methods of evaluation 4.Hammersmith motor ability score (HMAS) 5.Medical Research Council (MRC)

1 INTRODUÇÃO

A Amiotrofia Espinhal Progressiva (AEP) é uma doença autossômica recessiva, secundária à degeneração dos motoneurônios do corno anterior da medula espinhal e dos núcleos motores de alguns nervos cranianos, levando-os à apoptose; manifesta-se clinicamente por hipotonia e fraqueza muscular progressiva (Deymeer et al., 1997; Wang et al., 2002).

Werdnig e Hoffmann descreveram pela primeira vez a AEP em sua forma grave em 1891 e 1893. Já a descrição da forma leve data de 1956, por Kugelberg Welander (Kostova et al., 2007). Em 1964, Dubowitz definiu a forma intermediária da AEP da qual descreveu o quadro clínico em 12 crianças.

A AEP decorrente de mutações do gene SMN em 5q11.2-13.3 está entre as doenças neuromusculares mais frequentes em crianças, 8 por 100000 nascidos vivos, sendo a frequência de portadores de 1/40 a 1/60 (Zerres et al., 1999; Sakakihara et al., 2000; Petrusiewicz et al., 2005).

Clinicamente a AEP decorrente de mutações do gene SMN em 5q11.2-13.3 admite três tipos clínicos baseados na idade de início, curso e desempenho motor alcançado (Zerres et al., 1997).

No 59º Workshop do Centro Neuromuscular Europeu (ENMC), definiu-se a seguinte classificação (Zerres et al., 1999):

- 1- AEP tipo I – Werdnig-Hoffmann;
- 2- AEP tipo II - Intermediária
- 3- AEP tipo III – Kugelberg Welander (subdivididos em IIIA e IIIB).

Os sintomas clínicos dos três grupos de AEP's incluem (Chiarini, 2005, Petrusiewicz et al., 2005):

- Fraqueza e atrofia muscular simétrica, predominante na musculatura proximal das cinturas pélvica e escapular;
- Hipotonia grave na AEP tipo I;
- Tremor de dedos e mãos;
- Fasciculações da musculatura da língua;
- Reflexos miotáticos abolidos ou diminuídos;
- Contraturas de grupos musculares nos estágios avançados.

Embora a maior parte dos casos seja de herança autossômica recessiva e decorra de mutações do gene SMN em 5q11.2-13.3, a classificação oficial das doenças neuromusculares da “World Federation of Neurology” cataloga subtipos com diferentes tipos de herança, isolados ou associados a outras afecções sistêmicas (Reed, 2005).

O mecanismo genético das formas recessivas de predomínio proximal começou a ser estudado em 1995 por Lefebvre et al. e por Roy et al. e está ligado à mutação do gene SMN (survival motor neuron). No mesmo locus são identificados outros genes, sobretudo o gene NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) e paragenes (Reed, 2005). O mecanismo molecular da AEP pode ser assim resumido (Sumner, 2007): o gene SMN possui uma cópia telomérica, gene SMN1, e uma cópia centromérica, gene SMN2, que pode faltar em 5 a 10% da população normal, porém está sempre presente nos pacientes com AEP. A maior parte da proteína SMN completa vem do gene SMN1 porque durante a transcrição do gene SMN2 o exon 7 é freqüentemente excluído, o que codifica uma proteína truncada, que perde 16 amino-ácidos codificados pelo exon 7, e se torna rapidamente

degradável. O gene SMN2 possui diversas cópias e pelo mecanismo da dosagem gênica o número de cópias determina os diferentes fenótipos no indivíduo afetado:

- uma ou duas cópias: AEP tipo I (até 20% de proteína SMN);
- três cópias: forma intermediária;
- três a quatro cópias: AEP tipo III;
- cinco cópias: parentes portadores (60% de proteína SMN).

Não se conhece perfeitamente a função da proteína SMN, acreditando-se que esteja envolvida no processo de amadurecimento tanto do motoneurônio como do músculo: trata-se de um complexo macromolecular que além da proteína SMN inclui pelo menos outras seis proteínas chamadas gemina. Estas são expressas em todas as células tanto no citoplasma como no núcleo, onde recebem a denominação de gemas. Acredita-se que o complexo SMN seja regulado pelas geminas 2 e 6 e tenha papel essencial na formação e agrupamento de várias pequenas proteínas ribonucleares localizadas no núcleo implicadas não só na integridade do motoneurônio como de outras células (Gubitz et al., 2004; Feng et al., 2005).

A compreensão do mecanismo molecular e da função da proteína SMN bem como a viabilidade de novos agentes farmacológicos permitiram a abertura de um novo campo para testes clínicos (Iannaccone, 2002). Várias drogas estão sendo testadas em diferentes países, na tentativa de encontrar um possível tratamento para essa trágica doença (Bertini et al., 2005).

O ácido valpróico (AV), droga amplamente utilizada para o tratamento da epilepsia, inclusive no Brasil, mostrou em cultura de fibroblastos de

pacientes com AEP a propriedade de ativar o promotor do gene SMN2, aumentando o nível da proteína SMN2 e, possivelmente, induzindo a inclusão do exon 7 no transcrito SMN2 (Andreassi et al., 2001, 2004; Miller et al., 2001; Sumner et al., 2003).

Para verificar a eficácia do AV e de outras possíveis drogas tornam-se imprescindíveis instrumentos avaliativos eficazes e fidedignos. Entretanto, não há estudos que definam e uniformizem quais os melhores métodos de avaliação das crianças com AEP. Portanto, em vista dos protocolos de tratamento que estão sendo desenvolvidos, torna-se necessário testar e, possivelmente, definir uma forma de avaliação específica para a AEP que permita verificar e quantificar a eficácia de um determinado tipo de tratamento e que seja de fácil aplicação no paciente ambulatorial.

Utilizando as principais escalas conhecidas para a determinação de força muscular e habilidade motora, o objetivo do presente estudo foi estabelecer um protocolo de avaliação clínica para as crianças com AEP tipo II ou III submetidas ao tratamento com AV, através do qual verificar o resultado do tratamento. Durante o estudo as avaliações, médica e fisioterapêutica, foram conjuntas com a finalidade de também verificar os eventuais efeitos colaterais do tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Características clínicas e evolução da AEP por mutação do gene SMN (lócus 5q12.2-q13.3)

A AEP tipo I (ou doença de Werdnig-Hoffmann) é a forma mais grave da doença que se manifesta através de fraqueza muscular hipotonia e arreflexia antes dos seis meses de idade. Fasciculações, principalmente de língua, ocorrem em 30%. As crianças acometidas não desenvolvem a habilidade de sentar sem apoio e necessitam de suporte respiratório antes dos dois anos de idade. Todos os músculos são acometidos pelo processo de atrofia neurogênica ou secundária, ficando poupados praticamente só o diafragma, os músculos das extremidades e os músculos oculares.

A AEP tipo II é identificada antes dos 12 meses porque a criança não consegue progredir, além da habilidade máxima de sentar sem apoio. Em muitos casos o curso clínico é marcado por períodos de estabilidade. Além da habilidade de sentar sem apoio, podem ocorrer outras aquisições motoras: algumas crianças aprendem a gatinhar, outras conseguem ficar em pé sem suporte, embora nenhuma consiga andar sem apoio. A escoliose e as contraturas geralmente desenvolvem-se precocemente nos pacientes que são dependentes de cadeira de rodas e assim, posteriormente, pode ocorrer perda da habilidade de sentar. Contudo, os pacientes com AEP tipo II que conseguem ficar em pé apresentam melhor prognóstico do que aqueles que não conseguem, mostrando menor prejuízo respiratório, além de demorarem mais para desenvolver fraqueza distal nos membros superiores. Pode ocorrer atrofia e fasciculações da língua. Nesta forma, assim como na forma

III, é comum a observação de tremor irregular (minipolimioclonias) que é mais facilmente observado na hiperextensão de mãos e dedos.

Os pacientes com AEP tipo III (ou Kugelberg-Welander) normalmente andam sem auxílio e mostram grande variedade no início clínico que pode ocorrer desde o primeiro ano de vida até a terceira década. A ausência de fasciculações (que ocorrem em 30 a 50% dos casos), o comprometimento de nervos cranianos (acometidos em 33% dos casos), a presença eventual de pseudo-hipertrofia de panturrilha, a biópsia com características miopáticas e o possível aumento do nível de CPK, contribuem para dificultar o diagnóstico diferencial com determinadas formas de distrofia muscular progressiva. A expectativa de vida é a de uma pessoa normal e o curso é caracterizado por progressão lenta com períodos de estabilidade aparente. Por causa da grande heterogeneidade clínica as AEPs tipo III são divididas em dois grupos que mostram diferenças estatisticamente significantes quanto ao prognóstico: grupo IIIa (início antes dos três anos de idade) e IIIb (início entre três e 30 anos de idade), este último configurando menor gravidade. Considerando casuísticas extensas, entre esses dois tipos há uma grande diferença na probabilidade de continuar deambulando; porém, em relação a casos isolados não é possível estabelecer o prognóstico por ocasião do diagnóstico, pois existem pacientes tipo IIIa com curso estável durante décadas (Zerres et al., 1997; Reed, 2002). Entretanto, quando se dispõe de estudo molecular, é possível antecipar o prognóstico dos casos de AEP tipo III, de acordo com a dosagem do número de cópias do gene SMN2,

que é menor nos casos de início antes dos três anos, aumentando nos casos de início mais tardio (Wirth et al., 2006).

Na AEP tipo IV (forma adulta), a idade de início é além de 20 anos. Em 1997, um levantamento realizado por Zerres et al. com 445 pacientes com AEP de todos os tipos, observou que a probabilidade de sobrevivência aos dois, quatro, 10 e 20 anos de evolução foi: no caso da AEP tipo I, respectivamente de 32%, 18%, 8% e 0% e para a AEP tipo II, respectivamente de 100%, 100%, 98% e 77%; os pacientes com AEP tipo III têm sobrevida igual à de uma pessoa normal. Alguns pacientes foram “não classificáveis”: por exemplo, 46 entre 240 pacientes, inclusive com AEP tipo II, cuja doença se manifestou antes dos 18 meses de idade, desenvolveram a marcha.

Russman et al. (1996), avaliaram 159 pacientes com AEP e verificaram que 50% dos pacientes que podiam andar sem assistência e cujo início da doença havia sido aos dois anos de idade, perderam tal habilidade aos 12 anos de idade, ao passo que 50% dos pacientes que andavam e cujo início da doença havia ocorrido entre dois e seis anos de idade, perderam a habilidade de andar aos 44 anos de idade. Já, 50% dos pacientes que andavam com auxílio, perderam essa habilidade aos sete anos de idade e 75% dos que conseguiam sentar de maneira independente, assim permaneceram após a idade de sete anos. A partir desses resultados, concluiu-se que a perda funcional ocorre lentamente e é relacionada primariamente à máxima função alcançada e à época do início da doença, a qual fornece uma previsão quanto à perda da marcha independente.

Nos pacientes com acometimento neuromuscular, preservar a autonomia da marcha é um dos maiores objetivos, e o entendimento da doença facilita a abordagem terapêutica do paciente. Armand et al. (2005), realizaram uma comparação da marcha entre dois pacientes com AEP tipo III e dois com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Ambas causam fraqueza mais proximal do que distal e mais proeminente na musculatura extensora do que na flexora, além de afetar mais os membros inferiores do que os superiores, o que resulta na perda da deambulação. A avaliação dos pacientes foi feita por meio de análise de vídeo, cinemática e cinética, bem como de eletromiografia. Encontraram que os pacientes com AEP e aqueles com DMD empregam diferentes estratégias para realizar movimentos: os com AEP tipo III utilizam a rotação pélvica auxiliada pela propulsão da parte superior do corpo que opera como um pêndulo permitindo a postura em pé, além de iniciar o movimento de rotação. Aqueles com DMD por sua vez, mantêm a postura utilizando a hiperlordose e flexão plantar e para avançar o membro flexionam o quadril e circundam a perna. Essa diferença ocorre porque os pacientes com AEP têm abdutores de quadris mais fortes e aqueles com DMD possuem flexores de quadris mais fortes.

Casos surpreendentes, que não se enquadram no quadro clínico padrão, são chamados de “borderline” e podem ocorrer entre os três tipos clínicos. Para ilustrar, foi descrito um menino de dois anos e nove meses de idade, avaliado por apresentar distúrbio da marcha; havia sentado sem apoio aos nove meses de idade, engatinhou aos 11 e andou aos 18. Os exames clínicos e laboratoriais constataram AEP tipo IIIa. Durante o seguimento,

apresentou piora e quatro meses após a primeira avaliação não permanecia mais em pé. O que distingue esse caso é o tempo entre o início dos sintomas e a perda da deambulação de apenas 18 meses, o que implica em considerar que o início mais tardio da doença e a aquisição da marcha independente não são indicadores de que não possa ocorrer uma rápida deterioração motora (Lin et al., 2005).

Outro caso, porém da situação inversa foi de um paciente chinês com AEP tipo I que sobreviveu até os 35 anos de idade, com função respiratória estável, graças a um eficaz suporte ventilatório (Chung et al., 2004).

A fraqueza muscular não ocorre de forma homogênea nas AEPs, conforme foi comprovado através do estudo de Carter et al., em 1995, que avaliaram 45 indivíduos com AEP tipo II e III, ao longo de um período de 10 anos. Observaram contraturas, escoliose progressiva e afecções de restrição pulmonar na maioria dos casos de AEP tipo II, porém raramente naqueles de AEP tipo III. Setenta e oito por cento das AEPs tipo II apresentavam ângulo de Cobb da curvatura primária de 62 ± 37 graus, 41% apresentavam restrição pulmonar severa e 17%, restrição moderada. Em ambos os tipos, II e III, 63% dos pacientes mostravam eletrocardiogramas anormais. Nenhum tipo foi associado com significativa anormalidade em testes psicológicos e intelectuais. Segundo estes autores, os grupos musculares da extremidade superior mostraram-se significativamente mais fortes do que os da extremidade inferior. Os músculos extensores eram mais fracos que os grupos flexores, porém não houve diferença na força entre

flexores e extensores do tronco, dorsi e plantiflexores, bem como inversores e evertores do tornozelo.

Zerres et al. (1995), Russman et al. (1996) e Iannaccone et al. (2000) documentaram que não há progressão da fraqueza muscular, porém há deterioração das habilidades funcionais de acordo com o crescimento corporal. Assim, muitas crianças com AEP tipo III podem perder a habilidade de andar de forma independente.

Essa progressão ocorre por causa da perda de unidades motoras, que aparenta ser mais rápida nas fases iniciais da doença. Conceitualmente, a referida perda pode ser dividida em três fases: pré-clínica, subaguda e crônica. Durante a fase pré-clínica, embora as crianças pareçam normais, já ocorre perda das unidades motoras que pode ainda não ter atingido um limiar crítico, além de a reinervação mascarar os sintomas. Esta fase pode ser extremamente curta ou não existir nas AEPs tipo I, porém no tipo II e III pode durar meses ou anos. A fase subaguda é associada com uma perda de unidades motoras que já alcançou o limiar crítico, podendo ser exacerbada por stress, tal como ocorre em doenças, comprometimento nutricional ou crescimento; surgem os sintomas clínicos que variam de fraqueza a paralisia em pacientes com AEP tipo I, perda da habilidade de sentar e/ou rolar em casos mais graves do tipo II, ao passo que uma lenta aquisição da função motora grossa ocorre em pacientes com AEP tipos II e III menos afetados. Após o período subagudo, segue-se um período crônico e a perda das unidades motoras alcança um platô, a denervação progride, porém, com o decorrer dos anos. Essas observações têm implicações óbvias para testes

clínicos. Por exemplo, uma criança que está na fase crônica demonstra habilidades funcionais relativamente estáveis durante um período de pelo menos alguns meses, permitindo assim uma documentação e oferecendo a oportunidade de observar a potencialidade de uma terapia. Por outro lado, se a criança ainda está no período subagudo apresentará um declínio funcional mais evidente (Swoboda et al., 2007).

Deymeer et al., em 1997, examinaram 26 pacientes com AEP tipo III, submetidos à eletromiografia, subdividindo-os em dois grupos: menores de 11 anos e maiores de 16 anos. Verificaram a força através da escala MRC e encontraram-na mais preservada no grupo dos menores de 11 anos, assim como a condução nervosa, o que sugere que a doença progride de acordo com o avançar da idade e, portanto, com a fase da doença.

Continuando este estudo, Deymeer et al., em 2007, publicaram os resultados de um estudo de seis pacientes do sexo masculino com AEP do tipo IIIb, com idade de 10 a 18 anos, que foram examinados por três vezes durante 10 anos, utilizando a MRC para avaliação da força muscular; notaram que o declínio da força não era tão óbvio no quinto ano mas era evidente no décimo ano, apesar de não ter sido, na maioria dos casos, maior do que um (1) grau da MRC.

2.2 Tratamento

Ainda não existe um tratamento efetivo para as AEPs, porém há cuidados paliativos que dependem de atendimento multidisciplinar e

objetivam a prevenção de complicações, bem como a melhora da qualidade de vida dessas crianças.

O prognóstico e a abordagem terapêutica das AEP dependem do reconhecimento da gravidade da doença do paciente, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade a insuficiência respiratória restritiva de caráter progressivo. O tórax em forma de sino nas AEP tipo I, referido por Dubowitz et al. (1995), resulta da discrepância entre a paralisia dos músculos intercostais e a manutenção da função do diafragma. Na inspiração as costelas colapsam, criando a atelectasia. Problemas respiratórios durante o sono são tipicamente observados antes dos sintomas da insuficiência respiratória e na atualidade são tratados precocemente por meio de ventilação não invasiva. Nos pacientes com AEP tipo I, é freqüente a falha no *drive* respiratório, normalmente como resultado de fraqueza bulbar e aspiração ou refluxo. Essa falha deve ser tratada imediatamente porque exacerba qualquer fraqueza pré-existente. Pacientes com AEP tipo II tipicamente se apresentam com constipação intestinal por causa da hipotonia da musculatura abdominal e da imobilidade, podendo ser tratados pela adesão a uma dieta com fibras e mais água. Pacientes com AEP tipo III têm tendência de serem magros devido à alta exigência calórica necessária para manter sua mobilidade. Adicionalmente, muitas crianças apresentam problemas ortopédicos. Algumas nascem com deformidades congênitas nos pés e têm grande probabilidade de desenvolver escoliose e contraturas de membros inferiores. Outras nascem com escoliose congênita, o que dificulta o tratamento. Foi determinado que a maioria têm pontuação de QI normal ou

alto o que representa melhor resposta terapêutica. A depressão não é muito encontrada, talvez por causa da fase de platô, contudo há fatores familiares estressantes, especialmente aqueles de natureza financeira. Por último, qualquer tipo de infecção pode surgir nesses pacientes, então, vigilância e intervenção precoce são as chaves (Kostova et al., 2007).

Recentemente foi estabelecida uma padronização de alguns cuidados clínicos, pelos mesmos autores acima:

- as famílias devem ser aconselhadas geneticamente pelo neurologista ou geneticista. A correlação genótipo/fenótipo, ou seja, do número de cópias SMN2 com o tipo de AEP deve ser explicado aos pais especialmente em relação ao diagnóstico pré-natal;

- cuidados quanto ao acometimento respiratório são baseados no nível funcional do paciente, ou seja, pacientes que não sentam sem apoio, aptos a sentar ou aptos a andar. São importantes: a avaliação apropriada e completa da função pulmonar e os cuidados para manter as vias aéreas abertas e limpas;

- cuidados quanto às exigências nutricionais e gastrointestinais: são encontrados distúrbios na alimentação e na deglutição, mais comumente em crianças que não sentam e muitas vezes causando fadiga. Na alimentação, a comida deve ser consistente e sondas alimentares podem ser necessárias. O crescimento deve ser cuidadosamente monitorado, fazendo uso de suplementos quando necessário;

- problemas ortopédicos podem ser secundários à limitação da força muscular e à mobilidade limitada, ocorrendo diminuição de amplitude do

movimento, contraturas, escoliose e diminuição da densidade óssea. Intervenções incluem: órteses, tipóia, *splint* e aparelhos eletrônicos. Recomendações apropriadas para a reabilitação são feitas com base no nível funcional do paciente, porém objetivando sempre alcançar a máxima independência funcional.

2.3 Instrumentos de avaliação

Em vista do caráter progressivo da AEP e da intensa limitação que acarreta aos pacientes acometidos, os métodos de avaliação da funcionalidade e sua eficácia encontram-se amplamente registrados na literatura.

Scott et al., em 1982, avaliaram 25 pacientes com AEP do tipo II e 15 com AEP do tipo III e verificaram a força de 71 grupos musculares utilizando a MRC que classifica a força muscular com graduação de 0 (zero) que é a ausência de contração do músculo até 5, que é a contração muscular normal, podendo ocorrer variações de 4 para 4+. Os resultados mostraram que em ambos os tipos a musculatura do tronco e a musculatura ao redor dos quadris apresentavam menor força quando comparadas com a força encontrada nos flexores do cotovelo, flexores e extensores do punho, bem como flexores dos dedos.

Escolar et al. (2001), com o intuito de verificar qual o melhor método de avaliação da força muscular, compararam a confiabilidade de 12 avaliadores clínicos experientes ao aplicar o teste de força muscular manual

e muscular quantitativo (com auxílio de dinamômetro) em 12 crianças com distrofia muscular. O dinamômetro foi fidedigno principalmente para os testes de força de bíceps e preensão palmar com confiabilidade ICC > 0.9, enquanto o teste de força muscular manual para alcançar um nível de confiabilidade ICC > 0.75 exigiu treinos repetidos dos avaliadores. Dessa forma, concluíram que o dinamômetro permite maior confiabilidade e é mais fácil de ser utilizado do que o teste de força muscular manual, podendo ser considerado um meio melhor de testar a força de crianças com doenças neuromusculares. Entretanto, notou-se que o teste de força muscular manual, com ICC de 0.90, é confiável quando usado por um número limitado de fisioterapeutas experientes que trabalham juntos.

Kroksmark et al. (2001), consideraram que conhecer o grau e o padrão da fraqueza muscular bem como a relação entre força e função motora são essenciais para a análise e planejamento da intervenção terapêutica no programa de reabilitação. Em um grupo de 14 pacientes com AEP, com idade variando de 3.5 a 20 anos, utilizou-se um dinamômetro para avaliação da força muscular, comparando os resultados com dados normativos. Os pacientes foram separados nos seguintes grupos etários: 3.5-5; 5.5-7; 7.5-9; 9.5-11; 11.5-13 e 13.5-15; 17-18; 20-30 anos. Os grupos musculares testados foram: abdutores de ombro; flexores e extensores de cotovelo; extensores, abdutores e flexores de quadril; flexores e extensores de joelho e dorsiflexores do pé. Os autores verificaram que o uso do dinamômetro constitui um problema quando são testadas crianças muito fracas que não conseguem utilizá-lo. Além disso, os autores observaram que

a avaliação do flexor plantar não pode ser feita pelo dinamômetro, sendo este grupo muscular um dos mais importantes no levantar a partir do sentar, andar e subir escadas. Foi também avaliada a função motora utilizando uma escala desenvolvida por Scott et al. (1982), que é baseada no desenvolvimento motor normal. O posicionamento de ficar de pé a partir da posição deitada no chão foi alcançado por três crianças, com uma força de 15% do valor de referência dos extensores de joelho, 16% daquele dos extensores de quadril e 30% do valor dos abdutores de quadril. O posicionamento de ficar em pé a partir da posição sentada foi alcançado por quatro crianças, com 8% do valor de referência dos extensores de joelho, 4% daquele dos extensores de quadril, 10% daquele dos abdutores de quadril e 8% do valor de referência dos flexores de quadril. Todas as crianças avaliadas mostraram manobras compensatórias ao subir escadas. A marcha independente foi alcançada em cinco crianças, com 2% do valor de referência dos extensores de joelho, 12% daquele da abdução de quadril e 3% daquele da flexão de quadril. A redução da força muscular afetou a função motora em quase todas as crianças, com grande heterogeneidade entre elas. A grande diferença foi encontrada entre os usuários de cadeira de rodas e as crianças que deambulam.

Ainda utilizando o dinamômetro, Merlini et al. (2002), recrutaram 33 pacientes com AEP tipo II e III com idade de cinco a 65 anos, que foram testados independentemente por dois avaliadores, um fisioterapeuta e um neurologista, e depois reavaliados pelo fisioterapeuta. Foram testados os músculos responsáveis pela preensão palmar, os flexores e extensores de

cotovelo, os extensores de joelho e os dorsiflexores do pé. O paciente desempenhou cada movimento três vezes, com 30 segundos de pausa, em posições padronizadas. Os resultados inter-examinadores foram excelentes com ICC > 0.90. Apesar da alta confiabilidade, foi recomendado treino rigoroso e padronização para diminuir a variabilidade dos resultados. A confiabilidade inter-examinadores é mais baixa do que a intra-examinadores e parece não melhorar com a prática, recomendando-se então que os pacientes sejam avaliados pelo mesmo profissional.

Posteriormente, Merlini et al. (2004), a fim de estudar a relação entre força e habilidade motora, realizaram um estudo em 120 pacientes com idades a partir de cinco anos. Para testar a força muscular utilizaram dinamômetro para avaliar o máximo de força no aperto de mão, flexão de cotovelo, flexão e extensão de joelho conseguido pelo paciente. Para testar a função motora marcaram o tempo despendido para levantar-se do chão, subir seis degraus e correr uma distância de 10 metros, o mais rapidamente possível. Observaram que a redução da força foi acompanhada pela redução da função motora e que os jovens pacientes com AEP tinham melhor desempenho que os adultos, sendo a perda de função idade-relacionada dos pacientes com AEP dependente da perda progressiva da força, que ocorre mais rapidamente nos membros inferiores; também salientaram que o dinamômetro é um excelente instrumento a ser utilizado para avaliar a força muscular dos pacientes com AEP em estudos longitudinais.

Wang et al., em 2004, observaram que 90% dos pacientes com AEP tipo II apresentavam limitação na extensão do joelho e mais de 50%, limitação para dorsiflexão do tornozelo e extensão do quadril. Em relação à AEP tipo III, 53% dos participantes do estudo mostraram limitação na dorsiflexão do tornozelo, assim demonstrando o alto risco de contraturas nas articulações citadas. Foi observado também que os pacientes maiores geralmente têm restrição mais freqüente de movimentos do que pacientes mais jovens. Para avaliá-los, os pesquisadores utilizaram um goniômetro transparente nas articulações dos ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos, além das escalas de Vignos *Lower-extremity Scale* e Brooke *Upper-Extremity Scale*.

Relativamente à função motora, Main et al., em 2003, adaptaram a escala Hammersmith *motor ability score*, amplamente utilizada para analisar função motora em crianças com doenças neuromusculares, para avaliar crianças com AEP tipo II e III, em particular aquelas com mobilidade limitada, a fim de obter informações objetivas sobre habilidade motora e progressão clínica em estudos longitudinais. A aplicação da escala, que inclui 20 atividades, cada uma com três pontuações possíveis (0, 1 e 2), não exige nenhum equipamento e todos os seus itens podem ser executados por uma criança de dois anos com desenvolvimento motor normal; portanto tem a vantagem de ser explanatória, rápida, fácil de usar, reproduzível e confiável. No caso de crianças pequenas que não colaborarem totalmente, parte das atividades poderão ser avaliadas por observação. Para obter resultados fidedignos os autores aplicaram 120 vezes a escala em 51

pacientes com AEP tipo II e III, ao longo de um período de dois anos. A confiabilidade foi testada em 35 crianças, com dois terapeutas para pontuar cada paciente, sendo a concordância inter-observador > 99%.

Após três anos, Krosschell et al. (2006) modificaram a escala motora funcional Hammersmith a fim de estabelecer uma medida padrão da habilidade funcional em crianças AEP tipo II e III que não deambulam, incluir crianças menores de 30 meses e também as que têm ângulo poplíteo maior que 20°.

Berard et al. (2005), desenvolveram outra escala para avaliar a função motora nas doenças neuromusculares, a *Motor Function Measure* (MFM). Essa escala é dividida em três dimensões: posição em pé e transferências, função motora proximal e axial, bem como função motora distal. Contém 32 itens, pontuados de 0 a 3, é fácil de administrar e gasta em média 35 minutos de execução. Foi aplicada em pacientes com DMD, Distrofia Fascio-escápulo-umeral, Neuropatia hereditária, Distrofia Muscular de Becker, Distrofia Muscular tipo Cinturas, Distrofia Miotônica, Miopatia Congênita, Distrofia Muscular Congênita e AEP, sendo este últimos apenas 35 de uma amostra de 303.

Outra escala funcional é o índice de Barthel, amplamente usado, desde 1955, para avaliar a capacidade de realização de 10 atividades básicas da vida diária, assim obtendo-se uma estimativa quantitativa do grau de dependência do paciente. É fácil de aplicar e interpretar tem alto grau de confiabilidade/validade e permite detectar alterações (Cid-Ruzafa et al., 1997).

No Brasil, Cunha et al., em 1996, aplicaram o índice de Barthel em conjunto com a escala MRC para avaliar 50 crianças com AEP tipo II e III, submetidas a um tratamento de hidroterapia durante dois anos. Observou-se, através do índice de Barthel, melhora nas atividades da vida diária dessas crianças.

A habilidade funcional é definida como a habilidade do indivíduo de interagir com o seu meio ambiente, de modo que consiga realizar as tarefas da vida diária. Com o aumento da fraqueza muscular, essa independência se torna cada vez mais comprometida e essas alterações afetam a funcionalidade, além do fato que o estágio não deambulante da doença, freqüentemente, representa a maior parte da vida dessas crianças. Portanto, é importante dispor de um método de avaliação para habilidades funcionais nessa fase tardia. A escala Egen *Klassifikation* (EK) foi então validada para pacientes com DMD ou AEP que não deambulam. Trata-se de uma escala ordinal, onde 0 (zero) representa o nível mais alto de independência e 30 o nível mais baixo. A avaliação consiste de 10 categorias, com quatro itens cada, e foi baseada na interação da força muscular com a amplitude de movimento e a competência respiratória (Steffensen et al., 2001).

Dando continuidade a esses estudos, os mesmos autores publicaram em 2002, os resultados do seguimento entre 1995 e 2000 de 32 pacientes, sendo 18 com DMD (13 a 24 anos) e 14 com AEP (11 a 57 anos), que foram examinados pelo mesmo avaliador, com intervalos de um ano, utilizando a EK, a Escala Brooke, a MRC e a medida da Capacidade Vital Forçada (CVF). Notaram que dos 18 pacientes com DMD todos perderam a marcha

com a idade média de 12 anos e cinco faleceram, enquanto que dos 14 com AEP, 11 nunca andaram independentemente e nenhum faleceu. As variáveis MRC e CVF se deterioraram de forma significativa durante os cinco anos, tanto nos pacientes com DMD como naqueles com AEP, porém a média anual de perda da força foi três vezes maior nos pacientes com DMD. As escalas EK e Brooke se alteraram de forma significativa somente nos pacientes com DMD. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à capacidade física, porém apresentaram grande diferença quanto à ocorrência de eventos clínicos secundários. A DMD tem progressão mais rápida envolvendo o coração, o que não ocorre com a AEP e, embora pareça que os pacientes com estas doenças tenham nível de habilidade funcional similar, as perspectivas e necessidades médicas são diferentes. Quatorze das 18 crianças com DMD apresentaram distúrbios cardiorrespiratórios, ao passo que somente quatro dos 14 participantes com AEP tiveram intercorrências (Steffensen et al., 2002).

Desde a década de 90 e na atualidade, os trabalhos mais detalhados sobre a avaliação funcional dos pacientes com AEP vêm sendo apresentados por Ianaccone et al. (1993) e Russmann et al. (1996), do mesmo grupo de pesquisa. Ianaccone et al., em 2002 e 2003 avaliaram força muscular, função motora, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com AEP, utilizando instrumentos tais como MRC, Richmond *Quantitative Measurement System*, escala *Gross Motor Function Measure* (GMFM) e *PedsQL Neuromuscular Module for parents* (QOL). Estes testes analisam respectivamente: as funções de músculos isolados, a habilidade

para realizar movimentos mais complexos de deitar, rolar, sentar, engatinhar, ajoelhar-se, levantar-se, andar, correr e saltar, bem como, de acordo com a faixa etária, por meio de questionários aos pais e aos próprios pacientes, a percepção da doença, frustrações e esperanças. Concluíram que a GMFM é a medida mais confiável e consideraram que uma forma de avaliação da função muscular parece ser mais eficaz do que avaliar a força muscular.

Em outro trabalho, Ianaccone et al. (2003), consideram que em crianças que são extremamente fracas as escalas de avaliação de habilidades funcionais e de atividades da vida diária parecem ser mais indicadas do que a medida da força muscular. Apesar de a GMFM ter sido originariamente empregada para avaliar pacientes com paralisia cerebral, os autores concluem que é facilmente adaptável aos casos de AEP, oferecendo informações precisas que, no entanto, ainda precisam de maior validação.

Nelson et al. (2006), do mesmo grupo de pesquisa, compararam a GMFM com os resultados de testes musculares quantitativos através do dinamômetro em 40 pacientes de cinco a 17 anos, sendo avaliados: flexores e extensores de punho, flexores e extensores de joelho, bem como flexores de cotovelo bilateralmente. Constataram que a GMFM é válida a partir dos dois anos de idade e os testes musculares quantitativos, apenas a partir dos cinco anos.

Quanto às escalas pediátricas de qualidade de vida, os resultados da sua aplicação ainda estão em fase preliminar e de validação, podendo ser citadas a PedsQL apresentada por Haynes (EUA) que contém um módulo

específico para doenças neuromusculares, e está sendo traduzida em várias línguas, bem como a escala SOLE, desenvolvida por Messina especificamente para crianças com doenças neuromusculares como parte de um estudo multicêntrico italiano que envolve mais de 130 pacientes (Mercuri et al, 2008).

Tendo em vista que a participação dos pais na vida da criança é de suma importância, Finkel & Bertini, em 2007, aplicaram um questionário, composto de 70 questões ainda sob forma preliminar, para avaliar a opinião dos pais. Os tópicos foram: diagnóstico, função motora, função pulmonar, nutrição, terapias, testes clínicos e outros recursos. Este questionário foi disponibilizado por via eletrônica, através das associações regionais de familiares de pacientes com AEP, em inglês, espanhol, alemão, italiano e francês. Obtiveram 583 respostas: 40% de familiares de pacientes do tipo I, 42% do tipo II e 18% do tipo III. Como exemplos de resposta citam que: cuidados na saúde foram afetados pela situação financeira em 36%; o diagnóstico molecular foi obtido em 85%; teste molecular para pais portadores foi obtido em 33%; cirurgia para escoliose e para alongamento do tendão de Aquiles foi realizada em 40% e 12%, respectivamente, e 79% dos pais concordariam em participar de testes clínicos.

Finalmente, como foi citado anteriormente, há ainda diversas escalas e métodos de avaliação que estão sendo utilizados em diferentes países.

2.4 Testes terapêuticos

Tzeng et al. (2000) usaram o hormônio tireotrofina, num estudo randomizado duplo cego, no qual seis pacientes tomaram 0,1 mg/Kg da droga através de cateter intravenoso por 29 dias, e um grupo de três recebeu o placebo. Foram avaliados por eletromiografia e dinamômetro no deltóide, bíceps, tríceps, extensor de punhos, flexor de quadris e preensão palmar. Houve uma melhora da força nos seis sujeitos que receberam o medicamento.

Miller et al. (2001) realizaram um estudo randomizado e duplo cego que avaliava a possível ação terapêutica da gabapentina, na dose de 1200 mg três vezes por dia ao longo de um ano, em pacientes com AEP tipo II e III. Os autores adotaram: dinamômetro para mensurar bilateralmente a força muscular na flexão de cotovelos e no aperto de mãos; escala funcional adaptada da escala padronizada em 1996 nos EUA para Esclerose Lateral Amiotrófica (Anonymous); verificação da habilidade funcional dos membros inferiores sem testes específicos, e um questionário de impacto da doença sobre a qualidade de vida (Mc Guire, 1996). Oitenta e quatro pacientes, todos maiores de 21 anos de idade, participaram dessa pesquisa: não houve diferença entre o grupo placebo e o grupo que usou o medicamento nos resultados de qualquer dos métodos adotados.

No estudo de Kinali et al. (2002), 13 crianças com 5 e 6 anos de idade, receberam albuterol por via oral, na dosagem de um mg, 3 vezes ao dia. Cada paciente foi avaliado no terceiro e sexto mês de terapia através de escala MRC, dinamômetro e CVF. Verificaram que a droga pode aumentar

discretamente a força dos pacientes com AEP, principalmente no terceiro mês.

Em 2003, Russman et al, administraram riluzole, um inibidor de glutamato já utilizado em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, durante nove meses a sete crianças com AEP, sendo que três receberam placebo. Apesar da droga ter sido segura em crianças, não houve nenhum ganho na função motora.

Recentemente, um novo ensaio com o albuterol, administrado durante um ano a 23 crianças com AEP provenientes de diferentes centros italianos, mostrou que a droga foi eficaz a partir do sexto mês de tratamento, induzindo melhora da função motora, verificada através da escala HMAS, sem efeitos colaterais relevantes (Pane et al, 2008). Os autores sugerem a necessidade de ulteriores estudos com esta droga.

A partir de 2001, os avanços no conhecimento sobre a natureza e a função da proteína SMN, bem como sobre novos agentes farmacológicos estão abrindo um campo vasto para testes clínicos em pacientes com AEP (Iannaccone et al., 2002).

Inicialmente, verificou-se que aclarubicina e butirato de sódio aumentavam o nível de SMN em cultura de células, porém nenhuma das drogas se ajustou ao uso humano (Chang et al., 2001).

Em 2003, Brichta et al. demonstraram que em cultura de fibroblastos de pacientes o tratamento com AV em doses terapêuticas aumenta o nível da SMN2 de dois a quatro vezes.

Brahe et al., em 2005, demonstraram que o 4-fenilbutirato de sódio, que pode alterar a expressão do gene regulando o mecanismo de transcrição do DNA, aumenta a expressão do gene SMN *in vitro* e nos leucócitos de pacientes que receberam o sal por via oral.

Ainda em 2005, Wolstencroft et al. verificaram que o tratamento da cultura de fibroblastos de pacientes com tobramicina e amikacina resulta em aumento do número de gemas com a proteína SMN.

O mecanismo de ação do AV será revisto de forma resumida. O AV, assim como outros preparados ainda em estudo (Singh et al, 2008 e Thurmond et al, 2008) pode aumentar a transcrição do gene SMN2 e/ou presumivelmente atuar no padrão de “splicing” do gene, conseqüentemente aumentando o nível da proteína SMN2. O AV é um inibidor das histonas-deacetilases, um tipo de composto químico, biologicamente presente, que ativa o promotor do gene SMN2, aumentando o nível da respectiva proteína. A modulação da expressão gênica do SMN2 se dá através de acetilação e deacetilação de histonas no promotor SMN2: a acetilação através de histonas-acetilases aumenta a disponibilidade de DNA no processo de transcrição, portanto aumenta a expressão gênica; o oposto acontece quando atuam as histonas-deacetilases; dessa forma, drogas que inibem as histonas-deacetilases podem favorecer a acetilação aumentando a expressão gênica (Hauke et al, 2008; Sumner et al, 2007; Andreassi et al, 2004; Brahe et al, 2005; Sumner et al, 2003; Brichta et al, 2003; Avila et al, 2007; Hahnen et al, 2006; Tsai et al, 2006). Novos inibidores das histonas-deacetilases estão sendo investigados na procura por possíveis agentes

terapêuticos não tóxicos e eficientes para o tratamento da AEP (Riessland et al, 2006; Tsai et al, 2006). Camundongos com AEP tipo III tratados com AV mostraram menor degeneração dos motoneurônios espinais e melhor função motora do que aqueles não tratados (Tsai et al, 2008).

Estudos clínicos preliminares com o AV começam a ser desenvolvidos (Weihl et al, 2006; Ghezzi et al, 2007; Tsai et al, 2007), porém estudos de fase III ainda não foram concluídos e a eficácia do AV ainda é controversa (Brichta et al, 2006).

Quando as novas opções terapêuticas começaram a ser efetivamente empregadas nos pacientes ficou claro que não existe uniformização dos métodos de avaliação dos resultados do tratamento.

Mercuri et al. (2004), empregaram a escala Hammersmith *motor ability score* como forma de avaliar a resposta de 10 pacientes com AEP ao tratamento com fenilbutirato, 500 mg/kg/dia em cinco doses, durante um período de nove semanas, obtendo resultados indicativos do aumento de força muscular; consideraram tal escala ideal para crianças com AEP tipo II, nas quais as medidas da força muscular podem ser dificultadas pelas retrações fibrotendíneas.

Devido ao resultado positivo, Mercuri et al. (2007) realizaram um estudo com o mesmo medicamento e a mesma escala de avaliação, desta vez reunindo 10 centros italianos em um estudo duplo-cego, com controle placebo. Participaram 94 pacientes, tratados durante 13 semanas, sendo sete dias com o medicamento e sete dias sem, avaliados na quinta e décima-terceira semana: concluíram que o fenilbutirato não é eficaz.

Considerando que o número de cópias do gene SMN2 correlaciona-se inversamente com a gravidade da doença, Tiziano et al. (2007) avaliaram o número de cópias SMN2 e a habilidade funcional através da escala Hammersmith *motor ability score* em 87 pacientes com AEP tipo II. Os resultados mostraram uma variabilidade relativa, porém uma correlação significativa entre o número de cópias do gene SMN2 e o nível funcional. Quarenta e um (47%) pacientes tinham duas cópias de SMN2 e 46 (53%) tinham três cópias: dos 41 pacientes com duas cópias, 12 (29%) tinham função abaixo de 5 e estavam aptos apenas para sentar, 15 (37%) tinham pontuação acima de 10 e conseguiam rolar, e seis (15%) obtiveram pontuação acima de 18 e conseguiam ficar em pé com apoio; dos 46 pacientes com três cópias, oito (17%) tinham pontuação abaixo de 5, 28 (61%) obtiveram pontuação acima de 10 e 15 (33%) conseguiam ficar em pé com apoio. A pontuação funcional através da escala Hammersmith foi significativamente mais baixa em pacientes com duas cópias do que em pacientes com três cópias de SMN2. Entretanto, nem sempre o número de cópias isoladamente pode explicar a gravidade dos fenótipos, sendo que a idade de início, fatores genéticos e fatores ambientais também devem ser levados em conta.

Weihl et al (2006) trataram sete pacientes adultos com AEP do tipo III/IV, utilizando o AV durante oito meses e avaliando-os por meio de dinamômetro; constaram que os pacientes tratados apresentaram melhora significativa, mas que são necessários novos estudos nessa população específica.

Merlini et al. (2007), representando o grupo EUROSMART, realizaram um estudo duplo cego com controle placebo, utilizando a acetil L-carnitina (ALC) em 110 pacientes com AEP do tipo II e III, com idades a partir de quatro anos e recrutados em seis centros de pesquisa. Os pacientes foram randomizados, sendo que 53 receberam a droga (50 mg/Kg/ dia) e 57 o placebo, durante nove meses. A cada três meses foram assim avaliados: força de flexão dos cotovelos, preensão palmar, flexão e extensão de joelhos através do dinamômetro; tempo despendido para andar 10 metros e levantar do chão, bem como CVF. A qualidade de vida foi mensurada pela SF-36 ou CHAQ (Feldman et al., 1995; Ciconelli et al., 1999). Houve aumento significativo da força muscular ($p = 0.0124$) nos pacientes ($n=12$) que deambulavam e que receberam a ALC quando comparados ao grupo controle ($n=21$).

Já Ghezzi et al. (2007), usaram o AV (20 mg/Kg por dia em duas doses), ALC (1 g por dia), ácido fólico (10 mg por semana) e vitamina B12 (0.8 mg por semana) em crianças com AEP tipo II ($n=8$) e III ($n=7$) em um estudo aberto, com um ano de seguimento. A avaliação incluiu a Hammersmith *motor function scale*, dinamômetro e medida da CVF. A tolerância aos medicamentos foi avaliada através de exames clínicos e laboratoriais e a determinação de SMN1 e SMN2 através de PCR. Após seis meses de terapia, os pacientes tratados melhoraram a função e a força, sem apresentar efeitos adversos significativos, especialmente referentes ao peso, perda de cabelo, gastrite e tolerância metabólica. Portanto, segundo este

estudo ainda em andamento, o conjunto desses medicamentos pode ser benéfico para esses pacientes.

Tsai et al (2007), avaliaram a força muscular de seis pacientes com AEP tipo II, entre elas duas crianças com cinco e seis anos de idade, respectivamente, tratadas com AV; utilizaram a escala MRC e encontraram aumento significativo da força muscular.

Além das perspectivas terapêuticas baseadas na ativação do gene SMN2, outros mecanismos terapêuticos estão sendo amplamente pesquisados (Sumner, 2006; Wirth et al, 2006; Swoboda et al, 2007; Darras & Kang, 2007; Kaufmann & Iannaccone, 2008; Lunn & Wang, 2008) e todos demandam uma uniformização dos métodos de avaliação dos resultados.

Tabela 1 - Principais testes terapêuticos estudados e em andamento (ref. Swoboda et al, 2007)

Droga	Mecanismo Proposto	Local	Estudo	Tipo de Sujeitos	Duração do Tratamento	Método de Avaliação Primário	Método de Avaliação Secundário	Resultados
Alburetol	β- Adrenoreceptor agonista	UK	Aberto	13 tipo II/III (s idade)	6 meses	Dinamômetro	PFT e massa corpórea	Pouco benefício na força
Gabapentin		EUA	Placebo controlado, randomizado	84 tipo II/III (idade 21-?)	12 meses	Dinamômetro	FVC, EIF,SIP	Negativo
Gabapentin	Neuroproteção	Itália	Drogas x Tratamento randomizado	120 II/III (idade 5 – 60)	12 meses	Dinamômetro	FVC, testes funcionais cronometrados	Pouco benefício na força
Riluzole	Neuroproteção	EUA	Placebo-conrolado	7 do tipo I, 3 placebo (idade 4-15 meses)	9 meses	Avaliação Médica	Sobrevivência	Seguro, possível aumento na sobrevivência
Riluzole	Neuroproteção	EUA	Aberto	44 do tipo I (idade 0-2)	6 meses	farmacocinéticos	TIMP, sobrevivência	Análise pendente
Fenilbutirato	Regulação SMN2	Itália	Aberto	10 tipo II (idade 2.6 -12.7)	9 meses (7 dias com e sem)	Avaliação Médica	HFMS	Aumento do mRNA
Fenilbutirato	Regulação SMN2	Itália	Placebo controlado randomizado	94 tipo II (idade 2.7 -12.9)	13 semanas (7 dias com e sem)	HFMS, dinamômetro	-----	Negativo
Fenilbutirato	Regulação do SMN2	EUA	Aberto	20 tipo I/II (idade 0-2)	12 a 24 meses	Avaliação Médica	TIMP e M-HFMS	Análise Pendente
Acetil-L-carnitina	Neuroproteção	Europa	Placebo controlado, randomizado	110 tipos I/II(idade 4-57)	9 meses	Dinamômetro, CVF, testes	_____	Análise pendente
Creatina	Neuroproteção, otimização do metabolismo energético	EUA	Placebo controlado randomizado	55 tipo II/III (idade 2-18)	6 meses	funcionais cronometrados GMFM	QMT,PFT, QOL	Negativo
Hydroxyurea	Regulação do SMN2	EUA	Placebo controlado randomizado	Tipo I/II/III(idade?)	6 meses	Avaliação médica	-----	Em andamento
Hydroxyurea	Regulação do SMN2	Taiwan	Aberto	33 tipo II/III (idade 4-36)	8 semanas	SMN mRNA,	FVC,	Publicação pendente
Ácido valpróico	Regulação do SMN2	EUA	Aberto	7 tipo III/IV(idade 17-45)	1-15 meses	dinamômetro	HFMS,dinamômetro	
Ácido valpróico	Regulação do SMN2	EUA	Aberto	42 tipo I/II/III (idade2-31)	12 meses	Dinamômetro	PFT, M-HFMS	Pouco Benefício na força
Ácido valpróico	Regulação do SMN2	EUA	Aberto	60 tipo II (idade 2-8)/30 tipo III (idade 3-17)	6-12 meses	Avaliação médica	PFTs, M-HFMS	Análise Pendente

Siglas: PFT = pulmonary function test; FVC= forced vital capacity; SMA-FRS= functional rating scale; SIP= mini-sickness impact profile; TIMP= testo f infant motor performance; HSMS= Hammersmith functional motor scale; M-HFMS= modified hammersmith functional motor scale; GMFM= Gross motor function measure; QOL= quality of life parent questionnaire neuromuscular module.

3 OBJETIVOS

1. Quantificar os resultados do tratamento com ácido valpróico na força muscular e habilidade funcional dos pacientes.
2. Verificar qual ou quais métodos de avaliação fisioterápica mostram-se mais eficazes e práticos para avaliar pacientes com AEP do tipo II e III.
3. Contribuir para o tratamento paliativo de suporte da qualidade de vida dos pacientes.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Durante o período de um ano, foram avaliadas 35 crianças ou adolescentes em acompanhamento médico no Ambulatório de Doenças Neuromusculares e de Neurologia Infantil da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com diagnóstico molecular de AEP tipo II ou III, idade variando de dois a 19 anos, todas submetidas ao tratamento com AV na dose de 20 mg/Kg (em duas ou três tomadas diárias). Não houve grupo controle devido à procura espontânea de tratamento pela maioria dos pais e responsáveis. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A - AEP tipo II e Grupo B - AEP tipo III.

Um termo de consentimento livre e esclarecido foi aplicado e assinado pelos pais e/ou responsáveis e previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisas – CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP, sob o número 290/06 (Anexo 1) e (Anexo 2). Participaram do estudo os pacientes aptos a colaborar nos testes aplicados e foram excluídos aqueles que não tomaram a medicação regularmente, que haviam realizado qualquer cirurgia recentemente e aqueles que, por motivos próprios ou pessoais não quiseram passar pelos testes.

4.2 Métodos

Trata-se de estudo aberto, comparativo e longitudinal da eficácia do tratamento com AV em crianças com AEP do tipo II e III. Os pacientes foram avaliados cinco vezes ao longo de um ano, na primeira avaliação sem o medicamento e depois da introdução do AV no terceiro, sexto, nono e décimo segundo meses, sempre pelos mesmos profissionais, neurologista infantil e fisioterapeuta. O medicamento foi receitado seguindo o protocolo clínico sobre o emprego do AV em pacientes com AEP tipo II e III acompanhados em nossa Instituição (Anexo 3). Na consulta médica foi verificado o uso do medicamento, efeitos colaterais e avaliação geral do estado do paciente. Na avaliação fisioterapêutica foram fornecidas orientações para exercícios em casa, uso correto de órteses, cadeiras e adaptações, bem como encaminhamento à fisioterapia, hidroterapia e terapia ocupacional para os pacientes que ainda não eram submetidos à reabilitação, estabelecendo-se também contato com a equipe responsável pelos pacientes já em reabilitação.

Os testes foram efetuados pela mesma fisioterapeuta em todas as avaliações, tendo sido aplicados em um estudo piloto prévio, que ocorreu de setembro/2005 a dezembro/2005, com a participação de cinco crianças que freqüentavam o Ambulatório, com diagnóstico confirmado de AEP tipo II ou III.

Para os indivíduos do grupo A (AEP tipo II) aplicou-se: escala de força MRC, escala Hammersmith *motor ability score*, cronometragem de tempo

despendido para deambular nove metros (quando possível), índice de Barthel para pacientes com idade de cinco anos ou mais, goniometria, e questionário de fisioterapia/hidroterapia.

Para os indivíduos do grupo B (AEP tipo III) foram aplicadas: escala MRC, escala Hammersmith *motor ability score*; cronometragem de tempo despendido para deambular nove metros, índice de Barthel para os pacientes com idade de cinco anos ou mais, goniometria e questionário de fisioterapia/hidroterapia.

Os testes foram aplicados sempre na mesma ordem: escala de força MRC, escala Hammersmith *motor ability score*, pesquisa de reflexos profundos, goniometria, índice de Barthel e cronometragem de tempo.

Descrição dos testes

4.2.1 Avaliação da força muscular baseado no índice Medical Research Council (MRC)

O grau de força muscular foi avaliado através da aplicação de testes de força muscular utilizando a escala MRC que gradua a força muscular de 0 a 5 (Anexo 4): quanto maior a pontuação melhor o desempenho na tarefa solicitada. A técnica de exame manual de força foi executada segundo o manual de Hislop e Montgomery (1996).

Os movimentos avaliados nos membros foram:

- Ombro: flexão a 90°; extensão; abdução 90°; abdução horizontal; adução horizontal;
- Cotovelo: flexão (bíceps); extensão;
- Punho: flexão; extensão;
- Tronco: flexão; extensão;
- Quadril: flexão; extensão; abdução; adução;
- Joelho: flexão; extensão;
- Tornozelo: dorsiflexão e plantiflexão.

Após a avaliação foi calculado o percentual de força muscular pelo índice MRC de membros superiores e de tronco, através da fórmula:

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

O cálculo do índice MRC foi feito para os sete grupos musculares acima descritos (ombro, cotovelo, punho, tronco, quadril, joelho e tornozelo); foram somadas as pontuações de ambos os lados do corpo a fim de evitar que o tipo de dominância manual pudesse representar um viés no estudo.

Durante a aplicação dos testes, principalmente nos testes de força muscular, foram encontradas as mesmas dificuldades relatadas no estudo de Scott et al. (1982) e, portanto, foram feitas as mesmas adequações de alguns testes na aplicação da escala já realizadas por Parreira (2005), que são as seguintes:

- adutores de quadril: crianças e adultos, mesmo saudáveis, não conseguem realizar o teste proposto por Daniels e Wortchingham (1981). Segundo eles, para obter score grau 3 de força muscular, o paciente, em decúbito lateral, deve realizar, sem resistência porém

contra a gravidade, o movimento de adução da perna que está posicionada em baixo. Para obter score grau 2 de FM deve realizar a adução sem a ação da gravidade, portanto em decúbito dorsal. Neste estudo, observou-se que aquelas que não conseguiam alcançar o score grau 4, na maioria das vezes também não conseguiam alcançar o score grau 3, apresentando, facilidade em obter o grau 2. O teste foi adaptado: a criança executava o movimento no posicionamento descrito para caracterizar o grau 2 de FM, porém com resistência manual imposta pelo avaliador, ou seja, um procedimento intermediário entre a caracterização do déficit de FM grau 2 e 3, de acordo com a classificação de Daniels e Wortchingham (1981).

- flexores plantares: foi feita a opção de posicionamento em que o paciente fica em pé e repete o movimento de flexão plantar com o peso sobre apenas uma das pernas, assim minimizando o fator contratura que pode interferir na AAM.
- flexores de tronco: optou-se pela postura em decúbito dorsal com pernas fletidas e pés apoiados na maca, a fim de que não houvesse interferência dos flexores de quadris no movimento.
- extensão de quadril: o teste foi realizado com a flexão de joelho, para conseguir o máximo isolamento do músculo glúteo.

Embora o uso da escala MRC não seja aconselhável para crianças menores de cinco anos de idade, como neste trabalho havia crianças de dois e três anos de idade e precisávamos avaliar o ganho de força das mesmas, a fisioterapeuta avaliou a força através da MRC em seis crianças normais

(três com dois anos e três com três anos de idade) para ter um parâmetro de comparação com as crianças com AEP.

4.2.2 Avaliação da habilidade motora

Para avaliar a função motora das AEPs tipo II foi utilizada a escala Hammersmith *motor ability score* (anexo 5).

Para avaliar a função motora das AEPs tipo III foi utilizada a escala Hammersmith *motor ability score* for Duchenne muscular dystrophy (Anexo 6).

As duas escalas, compostas por 20 itens e pontuação total variando de 0 a 40, apresentam dificuldade progressiva e permitem constatar a máxima função alcançada. São pontuadas da seguinte forma:

- 2- Completa o movimento sem auxílio;
- 1- Necessita de auxílio para realizar o movimento;
- 0- Não realiza o movimento.

4.2.3 Avaliação da atividade da vida diária

Foi utilizado o índice de Barthel que avalia o grau de independência nas atividades da vida diária (AVD) através de valores que podem ser representados por 0, 5, 10 e 15; quanto maior o valor alcançado pelo indivíduo, maior será sua independência na tarefa solicitada.

Para o índice de Barthel foram avaliadas as atividades abaixo:

- Banho;
- Toalete;
- Alimentação;
- Vestimenta;
- Controle função intestinal;
- Controle vesical;
- Uso do vaso sanitário;
- Ato de subir escadas;
- Transferências (cama/cadeira);
- Locomoção.

Cada uma dessas atividades possui definições específicas dos valores que significam independência (Anexo 7).

4.2.4 Goniometria

Para verificar contraturas e encurtamentos das principais articulações acometidas, foi utilizado um goniômetro transparente da marca Carci.

Foram avaliadas por meio de goniometria as seguintes articulações: extensoras de joelho; extensoras, adutoras e abdutoras do quadril; dorsiflexoras, flexoras, abdutoras de ombro; extensoras de cotovelo. Não foram avaliadas as demais articulações porque isso aumentaria o tempo de avaliação, cansando o paciente e deixando-o sem condições de completar os outros testes. Selecionaram-se as articulações acima citadas, pois segundo a pesquisa bibliográfica são as mais acometidas.

A goniometria foi executada de acordo com a metodologia proposta pelo Manual de Goniometria (Marques, 2003).

4.2.5 Cronometragem de tempo

Foi solicitado, quando possível, que a criança realizasse um percurso de nove metros verificando-se o tempo por meio de cronômetro. O teste inicia-se com o paciente em posição ortostática, encostado à parede. O cronômetro é disparado e o paciente inicia a marcha em linha reta, parando quando o avaliador dá a voz de comando. O paciente realiza a marcha em máxima velocidade, não podendo correr, o que se caracteriza pela elevação simultânea dos pés do solo.

4.2.6 Questionário de fisioterapia/hidroterapia

Como os pacientes provinham de vários locais do estado de São Paulo e de outros estados, portanto, de diferentes centros de reabilitação, eram submetidos a técnicas heterogêneas de reabilitação em doenças neuromusculares. Assim, foram solicitados relatórios (anexo 8 e 9) dos centros de reabilitação que descrevessem a metodologia aplicada, registrando-se para cada paciente (dentro das informações disponíveis) os tipos de exercícios preconizados, em cinesioterapia convencional de solo, hidroterapia ou ambos, assim como número de sessões/semana e tempo de

cada sessão. Os relatórios foram baseados nas descrições de tratamento fisioterapêutico, de acordo com Zanoteli (2005), a saber:

- Manter a força – exercícios ativos, ativos-assistidos e resistidos, onde o terapeuta irá graduar a força exercida na atividade proposta, sabendo se que os principais grupos acometidos são os anti-gravitacionários;

- Aumentar ou manter a amplitude de movimento articular – exercícios de alongamento muscular nas principais articulações acometidas e já citadas;

- Estimular o desenvolvimento neuropsicomotor – exercícios de trocas posturais, pois os pacientes apresentam déficit em controle cervical e de tronco que podem ter sido perdidas ou não adquiridas ao longo da patologia;

- Estimular as reações de equilíbrio, proteção e retificação – Exercícios de transferência de peso, utilizando diversos tipos de equipamentos como: prancha de equilíbrio, atividades com bola, circuitos, cama elástica;

- Estimular a locomoção e a marcha – Apresentam um padrão de marcha miopático onde ocorrem a anteversão pélvica, com membros inferiores em abdução, rotação externa, apoio em antepé, aumento da lordose lombar, abdome protuso, ombros elevados e escapula alada. Para minimizar essas alterações serão trabalhados os grupos musculares envolvidos para restabelecer um maior equilíbrio muscular, realizando

exercícios de alongamento e fortalecimento. Além da prescrição de auxiliares para a marcha;

- Prevenir ou minimizar a instalação de encurtamentos musculares ou deformidades (nas principais articulações já citadas)- exercícios de alongamento;

- Melhorar a capacidade respiratória – exercícios de reexpansão e higiene brônquica;

- Favorecer o posicionamento adequado através do uso de adaptações e órteses;

- Orientar a família quanto ao manuseio adequado e posicionamento.

Outros pacientes não utilizavam a fisioterapia convencional, mas sim a hidroterapia.

Esta modalidade contempla os mesmos objetivos, com a diferença que se utiliza de um ambiente aquático com as seguintes técnicas: método Bad ragaz, Halliwik e Hidrocinesioterapia e manobras do reequilíbrio toraco abdominal.

Não incluímos testes de função respiratória mesmo sendo relevantes por dois motivos: (1) pela interferência das infecções que impedem o uso sistemático desses testes; (2) pela dificuldade metodológica, resultante da virtual impossibilidade de determinar a altura dos pacientes, em virtude das deformidades ortopédicas, como escoliose e contraturas em flexão; sem esses valores fica essencialmente prejudicada a avaliação da função respiratória.

Figura 1: Item Sentar sem apoio dos MMSS - HMAS

Figura 2: Item Apoiado em 4 pontos e cabeça elevada – HMAS

Figura 3: Extensão de joelho direito - MRC

Figura 4: Flexão de ombro direito - MRC

Figura 5: Goniometria de flexão do cotovelo direito

Figura 6: Pesquisa de reflexo patelar à direita

Figura 7: Cronometragem de tempo

4.3 Metodologia da análise estatística

Foram utilizadas as seguintes estimativas estatísticas:

(1) Para as variáveis qualitativas foi calculada a frequência absoluta e relativa (número de casos e porcentagens);

(2) Para as variáveis quantitativas foi utilizada a mediana, variação inter-quartil expressa pelo 1º e 3º quartil (Q1 – Q3) e os valores de mínimo e máximo;

(3) Para as variáveis quantitativas avaliadas ao longo do tempo foi calculado a média, o desvio padrão, a mediana e os valores de mínimo e máximo em cada um dos instantes de avaliação.

Foram construídos os gráficos de perfis individuais (dados não apresentados) que mostraram “paralelismo” entre os perfis das crianças avaliadas sugerindo uma possível correlação entre as medidas realizadas no mesmo indivíduo. Com base nos perfis individuais foi construído o perfil médio (com barras verticais representando erros padrões)

Para a modelagem dos dados foi utilizada técnicas de análise de dados longitudinais (ver Crowder; Hand, 1990 ou Singer; Andrade, 1999, por exemplo). Entre estes modelos foi utilizada Análise de Variância (ANOVA) com medida repetida. Este modelo permitiu um ajuste levando em conta a correlação dos dados avaliados. Para comparação tanto entre as médias das medidas nos tempos avaliados como entre grupos foram construídos contrastes que permitiram avaliar possíveis diferenças existentes.

Para avaliar a relação entre variáveis de interesse foi calculado o

coeficiente de correlação de Pearson e seu respectivo intervalo de confiança com coeficiente de confiança de 95% (IC 95%). Também foram construídos os diagramas de dispersão entre essas variáveis com o respectivo ajuste através de um modelo de regressão linear.

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

5 RESULTADOS

No período de setembro de 2005 a janeiro de 2008 foram acompanhadas 35 crianças e adolescentes com diagnóstico molecular confirmado de AEP tipo II ou III, que iniciaram o tratamento com AV. No entanto, 13 pacientes não completaram o estudo (cinco não compareceram regularmente no dia das avaliações, sete não tomaram o medicamento corretamente e um se recusou a tomar o medicamento). Assim, apenas 22 pacientes completaram o período de seguimento do estudo.

A Tabela 2 contém os dados dos pacientes: número total, idade no início do protocolo, sexo, idade na qual foi diagnosticada a doença, tipo de AEP, tipo de reabilitação, número de sessões, peso inicial e final. Não foi possível verificar a altura inicial e final de alguns pacientes porque eram cadeirantes, não tinham força suficiente para se manter nas posturas para efetuar a medida, ou apresentavam deformidades na coluna, bem como retrações fibrotendíneas.

Tabela 2: Dados gerais dos pacientes: sexo, idade atual e por ocasião do diagnóstico, tipo de AEP, peso e altura

Casos	Iniciais	Idade atual (anos)	Tipo de AEP	Sexo	Idade ao diagnóstico	Peso inicial (Kg)	Peso final (Kg)	Altura inicial (m,cm)	Altura final (m,cm)
1	<i>BSS</i>	9	II	F	8 anos	29	34,05	-----	-----
2	<i>CGTF</i>	3	II	F	1 ano	15	16	-----	-----
3	<i>CEGM</i>	5	III	M	4 anos	23,300	25,80	1,13	1,17
4	<i>CSF</i>	18	III	F	4 anos	46	46	1,54	1,54
5	<i>DOVS</i>	13	III	M	4 anos	28	30,20	1,56	1,57
6	<i>DVS</i>	3	II	F	1 ano	13	13,50	-----	-----
7	<i>ESM</i>	2	III	F	2 anos	13,400	17	86	92 cm
8	<i>FNAN</i>	6	II	M	3 anos	21	27	1,23	1,30
9	<i>GNC</i>	6	II	M	2 anos	25,500	25,70	-----	-----
10	<i>HLR</i>	5	II	M	10 meses	15	14,80	-----	-----
11	<i>JAN</i>	15	II	F	2 anos	33	40,05	-----	-----
12	<i>JPOF</i>	5	III	M	4 anos	24,850	25,10	1,22	1,23
13	<i>LVC</i>	13	II	F	3 anos	56,100	53	-----	-----
14	<i>MEFB</i>	3	III	F	8 meses	15,500	17,20	85cm	88 cm
15	<i>MHAS</i>	3	II	M	1 ano	11	14	-----	-----
16	<i>MSRS</i>	8	III	M	1 ano	33,300	43,20	1,33	1,34
17	<i>PGC</i>	11	II	M	1 ano	22,250	21	-----	-----
18	<i>PHGM</i>	2	II	M	2 anos	25,800		-----	-----
19	<i>PKGS</i>	3	II	F	8 meses	20	23,90	-----	-----
20	<i>PMM</i>	15	II	F	2 anos	38,700	41	-----	-----
21	<i>TVP</i>	5	III	M	1 ano	25,500	28,20	1,22	1,24
22	<i>VHBS</i>	16	II	M	7 anos	68	68,30	-----	-----

Tabela 3: Distribuição dos pacientes de acordo com os dados gerais

Nº pacientes	n=22
Idade (anos)	
Mediana (Q1 – Q3)	5,5 (3 – 13)
Mínimo – Máximo	2 – 18
Peso	
Mediana (Q1 – Q3)	25.18 (início)- 25.80 (final)
Mínimo	11 (início) – 13.50 (final)
Máximo	68 (início) – 68.30 (final)
Altura (m)	
Mediana	1,22 (início) – 1,24 (final)
Q1	0,93 (início) – 0,98 (final)
Q3	1, 49 (início) – 1,49 (final)
Mínimo	0,85 (início) – 0,88 (final)
Máximo	1,56 (início) – 1,57 (final)
Sexo	
Feminino	10 (45,5%)
Masculino	12 (54,5%)
Idade por ocasião do diagnóstico (anos)	
Mediana (Q1 – Q3)	2 (1 – 4)
Mínimo – Máximo	8 meses – 8
Tipo	
II	14 (63,6%)
III	8 (36,4%)
Reabilitação	
Nenhuma	4 (18,2%)
Fisioterapia	10 (45,5%)
Hidroterapia	1 (4,5%)
Fisioterapia + Hidroterapia	6 (27,3%)
Natação	1 (4,5%)
Nº sessões de reabilitação / semana	
Mediana (Q1 – Q3)	2 (1 – 3)
Mínimo – Máximo	0 – 5

De acordo com a Tabela 3 pode-se observar que a idade dos pacientes variou de dois a 18 anos e a maioria foi do sexo masculino. A idade por ocasião do diagnóstico da doença variou de 8 meses a 8 anos e o tipo II foi o mais freqüente ocorrendo em aproximadamente 64% dos pacientes.

Em apenas um paciente não se obteve o peso final; excluindo este paciente foi feita uma comparação para saber se essa variação de peso foi estatisticamente significativa. Através do teste t-pareado observa-se que houve um acréscimo médio no peso dos pacientes estimado em $2,3 \pm 0,7$ Kg sendo que este acréscimo foi estatisticamente significativo ($p=0,002$).

Apenas nove pacientes apresentavam valor de altura; com base nestes foi realizada uma comparação para verificar se a variação observada apresentava resultado significativo do ponto de vista estatístico. Através do teste t-pareado observa-se que houve um acréscimo médio na altura destes pacientes, estimado em $0,03 \pm 0,01$ m, sendo que este acréscimo foi estatisticamente significativo ($p=0,009$).

A forma de reabilitação mais freqüentemente empregada foi a fisioterapia (46%); 50% dos pacientes eram submetidos a duas sessões por semana. Entre os seis pacientes em fisioterapia e hidroterapia, observou-se que três freqüentavam cinco sessões/semana.

Houve grande variação quanto ao tipo de terapia, duração e número de sessões por semana, bem como características dos diferentes centros de reabilitação; entretanto, todos os profissionais que atendiam os pacientes

nos diferentes centros afirmaram trabalhar de acordo com os objetivos citados acima.

5.1 Goniometria

Tabela 4: Evolução da média da goniometria dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento

Goniometria	Lado Direito		p-valor	Lado Esquerdo		p-valor
	Início	Fim		Início	Fim	
Flexão ombro	169,9 ± 22,0	169,2 ± 23,4	0,176	173,5 ± 16,4	173,5 ± 16,4	1000
Abdução ombro	168,9 ± 21,8	168,0 ± 24,6	0,329	166,5 ± 25,9	166,5 ± 25,9	1000
Extensão cotovelo	3,3 ± 24,6	3,2 ± 13,9	0,329	5,7 ± 16,9	5,7 ± 16,9	1000
Extensão quadril	8,7 ± 2,1	8,1 ± 2,6	0,030	8,8 ± 1,9	8,4 ± 2,1	0,042
Abdução quadril	37,0 ± 11,5	36,0 ± 12,1	0,096	37,6 ± 10,9	36,5 ± 11,8	0,172
Adução quadril	12,6 ± 3,9	12,4 ± 3,8	0,329	12,9 ± 3,3	12,9 ± 3,3	1000
Flexão joelho	120,9 ± 26,7	120,4 ± 27,3	0,248	124,3 ± 26,2	124,3 ± 26,2	1000
Extensão joelho	12,3 ± 18,1	12,3 ± 18,1	1000	11,9 ± 14,7	11,8 ± 14,6	0,329
Dorsiflexão tornozelo	13,7 ± 5,3	12,6 ± 5,8	0,019	13,6 ± 6,1	13,4 ± 5,9	0,329

De acordo com a Tabela 4, pode-se observar que no hemisfério direito somente a extensão de joelho não variou do início ao fim do tratamento. Já no hemisfério esquerdo observou-se que flexão de ombro,

abdução de ombro, extensão de cotovelo adução de quadril e flexão de joelho não apresentaram nenhuma variação do momento inicial para o momento final da avaliação.

Nos demais parâmetros da goniometria foi observado um decréscimo na média, do momento inicial para o momento final da avaliação. Este decréscimo não se mostrou significativo na flexão de ombro, abdução de ombro, extensão de cotovelo, abdução de quadril, adução de quadril e flexão de joelho do lado direito ($p>0,05$).

Na extensão do quadril e dorsiflexão do tornozelo do lado direito o decréscimo observado foi estatisticamente significativo ($p=0,030$ e $p=0,019$, respectivamente).

No hemisfério esquerdo, a abdução de quadril, extensão de joelho e dorsiflexão de tornozelo apresentaram um decréscimo na média, que não se mostrou estatisticamente significativo ($p>0,05$). Somente a extensão de quadril apresentou decréscimo estatisticamente significativo na média ($p=0,042$).

5.2 Índice MRC – *Medical Research Council*

A Tabela 5 apresenta as medidas descritivas do índice MRC referente aos 22 pacientes ao longo das avaliações. Pode-se observar que a variação do MRC na primeira avaliação foi de 28 a 81, enquanto que na última avaliação esse índice variou de 26 a 87. (os resultados individuais podem ser visto no Anexo 12).

Tabela 5: Evolução da média dos Índices MRC dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento

	Avaliação				
	1	2	3	4	5
Média	56,3	56,3	56,4	56,7	57,3
Desvio padrão	16,0	16,2	16,6	16,9	16,9
Mediana	55,0	54,7	54,3	55,0	55,1
Mínimo	28,2	27,1	27,1	25,9	25,9
Máximo	80,6	82,4	84,4	85,6	87,4

Tabela 6: Comparação entre a média do índice MRC dos 22 pacientes na primeira avaliação e a média do índice MRC dos 22 pacientes em cada uma das avaliações subsequentes

Avaliação	Diferença média estimada	p-valor
1 x 2	-0,0 ± 0,4	0,999
1 x 3	-0,1 ± 0,6	0,947
1 x 4	-0,4 ± 0,7	0,600
1 x 5	-1,0 ± 0,8	0,267

Os valores negativos indicam que o valor médio do índice MRC da primeira avaliação foi menor do que o obtido nas demais avaliações. Ainda de acordo com a tabela, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das comparações ($p > 0,05$).

5.3 HMAS - *Hammersmith Motor Ability Score*

A Tabela 7 apresenta as medidas descritivas do HMAS referentes aos 22 pacientes ao longo das avaliações. De acordo com a tabela, pode-se observar que em relação cada avaliação, na primeira, segunda e quinta, a variação do HMAS foi de 2 a 36, enquanto que na terceira e quarta avaliação os valores mínimo e máximo observados foram 2 e 35, respectivamente. (os resultados individuais podem ser visto no Anexo 13)

Tabela 7: Evolução da média do HMAS dos 22 pacientes ao longo do período de tratamento

	Avaliação				
	1	2	3	4	5
Média	17,7	18,5	18,7	19,1	19,1
Desvio padrão	9,8	10,3	10,0	9,9	10,2
Mediana	20,0	22,0	21,0	22,0	22,0
Mínimo	2	2	2	2	2
Máximo	36	36	35	35	36

De acordo com a Tabela 7, pode-se observar que tanto em termos de média como em termos de mediana o HMAS no grupo de 22 pacientes como um todo apresentou pouca variação ao longo das avaliações.

A Tabela 8 apresenta as diferenças dos valores médios estimados do HMAS para os 22 pacientes entre a primeira avaliação e cada uma das demais avaliações.

Tabela 8: Comparação entre a média do HMAS dos 22 pacientes na primeira avaliação e a média do HMAS dos 22 pacientes em cada uma das avaliações subsequentes

Avaliação	Diferença média estimada	p-valor
1 x 2	-0,8 ± 0,4	0,038
1 x 3	-1,0 ± 0,5	0,056
1 x 4	-1,4 ± 0,6	0,039
1 x 5	-1,4 ± 0,7	0,063

De acordo com a Tabela 8, observa-se que todas as estimativas apresentam valores negativos indicando que o valor médio do HMAS da primeira avaliação foi menor do que o obtido nas demais avaliações. Ainda de acordo com a Tabela 9 pode-se observar que houve diferença estatisticamente significativa do HMAS na comparação da primeira avaliação com a segunda e a quarta avaliação ($p=0,038$ e $p=0,039$, respectivamente).

5.4 Índice Barthel

O índice de Barthel foi calculado para as crianças que apresentavam idade maior ou igual a quatro anos.

A Tabela 9 apresenta as médias das medidas descritivas do índice de Barthel referentes aos 15 pacientes ao longo das avaliações. (os resultados individuais podem ser vistos no Anexo 14).

Tabela 9: Evolução da média do índice de Barthel dos 15 pacientes ao longo do período de tratamento

	Avaliação				
	1	2	3	4	5
Média	52,0	52,0	53,3	54,3	54,7
Desvio padrão	29,6	29,6	31,3	32,4	32,3
Mediana	40	40	40	40	40
Mínimo	10	10	10	10	10
Máximo	100	100	100	100	100

De acordo com a Tabela 9, pode-se observar que a mediana do Índice de Barthel no grupo de 15 pacientes não apresentou variação ao longo de todas as avaliações. Já a média apresentou-se constante da primeira para a segunda avaliação e, a partir da terceira avaliação, houve um discreto aumento na média do índice de Barthel. Este padrão pode ser visualizado no Gráfico 3.

A Tabela 10 apresenta as diferenças dos valores médios estimados do índice de Barthel dos 15 pacientes entre a primeira avaliação e cada uma das demais avaliações.

Tabela 10: Comparação entre a média do índice de Barthel dos 15 pacientes na primeira avaliação e a média do índice de Barthel dos 15 pacientes em cada uma das avaliações subsequentes

Avaliação	Diferença média estimada	p-valor
1 x 2	-0,0 ± 0,7	>0,999
1 x 3	-1,3 ± 0,9	0,153
1 x 4	-2,3 ± 1,1	0,043
1 x 5	-2,7 ± 1,3	0,045

De acordo com a Tabela 10, observa-se que todas as estimativas apresentam valores negativos, indicando que o valor médio do índice de Barthel da primeira avaliação foi menor do que o obtido nas demais avaliações. Ainda de acordo a tabela pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre a primeira avaliação com a segunda e terceira avaliação ($p>0,05$). Na comparação da primeira com a quarta e quinta avaliação observou-se diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$), ou seja, as médias do índice de Barthel da quarta e quinta avaliação mostraram-se maiores do que a apresentada na primeira avaliação.

5.5 Marcha cronometrada

Dos 22 pacientes avaliados observou-se que somente oito (36%) apresentavam marcha independente; assim, o teste da marcha cronometrada foi avaliado somente nestes oito pacientes.

A Tabela 11 apresenta as médias do tempo despendido em segundos na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes ao longo das avaliações. De acordo a tabela, pode-se observar que, tanto em termos de média como em termos de mediana, houve um decréscimo nos valores medidos, ou seja, o tempo gasto para realizar essa tarefa apresentou pequeno decréscimo ao longo do tempo (os resultados individuais podem ser visto no Anexo 15).

Tabela 11: Evolução da média do tempo (em segundos) despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes ao longo do período de tratamento

	Avaliação				
	1	2	3	4	5
Média	21,9	21,8	19,8	17,9	18,0
Desvio padrão	12,1	12,5	11,4	12,7	13,0
Mediana	18,0	17,5	16,5	11,5	11,5
Mínimo	9	9	9	9	9
Máximo	40	40	45	46	47

A Tabela 12 apresenta as diferenças dos valores médios de tempo despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes entre a primeira avaliação e cada uma das demais avaliações.

Tabela 12: Comparação entre a média do tempo em segundos despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes na primeira avaliação e a média do tempo em segundos despendido na marcha cronometrada no grupo de oito pacientes em cada uma das avaliações subseqüentes

Avaliação	Diferença média estimada	p-valor
1 x 2	0,1 ± 1,5	0,936
1 x 3	2,1 ± 2,1	0,332
1 x 4	4,0 ± 2,6	0,135
1 x 5	3,9 ± 3,0	0,200

De acordo com a Tabela 12, observa-se que no teste estatístico não houve diferença significativa na média do tempo despendido na marcha cronometrada em nenhuma das comparações entre a primeira avaliação e cada uma das avaliações subseqüentes ($p > 0,05$).

Com o objetivo de avaliar se variáveis, tais como capacidade de andar de forma independente, idade e sexo, apresentavam alguma influência nos perfis descritos acima, foi realizada uma nova análise comparando os perfis descritos para cada uma dessas variáveis.

Conforme já foi mencionado anteriormente, dos 22 pacientes avaliados, 14 não apresentavam marcha independente desde o início da avaliação. Com relação à faixa etária, foram criados dois grupos, sendo adotado como ponto de corte a idade de seis anos. Dos 22 pacientes avaliados, 13 (59,1%) apresentavam idade menor ou igual a seis anos e os nove restantes (40,9%) apresentavam idade maior do que seis anos. Com relação ao sexo, 10 pacientes eram do sexo feminino e 12 do sexo masculino.

5.6 Comparação por faixa etária

5.6.1 MRC

A Tabela 13 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão da evolução do índice MRC de acordo com o grupo etário ao longo das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos na comparação entre os dois grupos em cada uma das avaliações, bem como o p-valor obtido na variação ao longo do tempo em cada uma das faixas etárias.

Tabela 13: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice MRC nos dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento

Idade	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
≤ 6 anos	58,8 $\pm$ 15,9	56,7 $\pm$ 16,0	58,8 $\pm$ 16,7	59,8 $\pm$ 17,0	60,7 $\pm$ 16,4	0,220
> 6 anos	52,7 $\pm$ 16,3	52,9 $\pm$ 16,7	52,7 $\pm$ 16,7	52,3 $\pm$ 17,1	52,3 $\pm$ 17,2	0,966
p-valor	0,395	0,416	0,394	0,297	0,237	

De acordo com a Tabela 13, observa-se que em nenhuma das avaliações houve diferença estatisticamente significativa da média do índice MRC entre as duas faixas etárias ($p > 0,05$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa da média do índice MRC ao longo das avaliações em ambas as faixas etárias ($p > 0,05$).

5.6.2 HMAS

A Tabela 14 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão da evolução do HMAS em cada grupo etário ao longo das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos da comparação entre os dois grupos em cada uma das avaliações, bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada faixa etária.

Tabela 14: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do HMAS nos dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento

Média $\pm$ desvio padrão de acordo com faixa etária e avaliação.

Idade	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
≤ 6 anos	21,5 $\pm$ 8,8	22,5 $\pm$ 9,5	22,9 $\pm$ 8,7	23,2 $\pm$ 8,3	23,5 $\pm$ 8,7	0,240
> 6 anos	12,2 $\pm$ 8,8	12,7 $\pm$ 9,0	12,8 $\pm$ 9,0	13,0 $\pm$ 9,2	12,8 $\pm$ 9,1	0,922
p-valor	0,018	0,012	0,010	0,009	0,007	

De acordo com a Tabela 14, observa-se que em todas as avaliações houve diferença estatisticamente significativa da média do HMAS entre as duas faixas etárias ($p < 0,05$), ou seja, o grupo de pacientes com idade menor ou igual a seis anos apresentou média de HMAS estatisticamente maior do que aquela apresentada pelo grupo de pacientes com idade maior do que seis anos. Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa da média do HMAS ao longo das avaliações em nenhuma das duas faixas etárias ($p > 0,05$).

5.6.3 Índice de Barthel

A Tabela 15 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão da evolução do índice de Barthel em cada faixa etária ao longo das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos da comparação entre as duas faixas etárias em cada avaliação, bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada faixa etária.

Tabela 15: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel nos dois grupos etários de pacientes ao longo do período de tratamento

Idade	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
≤ 6 anos	58,3 $\pm$ 20,7	58,3 $\pm$ 20,7	60,8 $\pm$ 24,2	63,3 $\pm$ 27,1	63,3 $\pm$ 27,1	0,025
> 6 anos	47,8 $\pm$ 34,9	47,8 $\pm$ 34,9	48,3 $\pm$ 35,7	48,3 $\pm$ 35,7	48,9 $\pm$ 35,7	0,922
p-valor	0,527	0,527	0,455	0,370	0,388	

De acordo com a Tabela 15, observa-se que ao longo de todas as avaliações não houve diferença estatisticamente significativa da média do índice de Barthel entre as duas faixas etárias ($p > 0,05$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa da média do índice de Barthel ao longo das avaliações na faixa etária maior do que seis anos ($p > 0,05$). Para a faixa etária menor ou igual a seis anos foi observada variação estatisticamente significativa da média do índice de Barthel ao longo das avaliações ($p = 0,025$). Com o objetivo de detectar onde se encontravam as diferenças, prosseguiu-se a análise através da construção de contrastes que permitissem a comparação de duas avaliações, tendo-se verificado que a diferença encontrava-se na comparação da primeira avaliação com a quarta e a quinta avaliação ($p = 0,017$).

5.7 Comparações entre os sexos

5.7.1 Índice MRC

A Tabela 16 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão do índice MRC nos grupos de pacientes de um e outro sexo em cada uma das

avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos na comparação entre os grupos de pacientes do sexo feminino e masculino em cada uma das avaliações, bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada um dos grupos de um e outro sexo.

Tabela 16: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice MRC nos dois grupos de pacientes de um e outro sexo ao longo do período de tratamento

Sexo	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
Feminino	55,0 $\pm$ 14,5	55,1 $\pm$ 14,5	55,1 $\pm$ 14,4	56,2 $\pm$ 14,2	57,2 $\pm$ 13,8	0,221
Masculino	57,4 $\pm$ 17,7	57,3 $\pm$ 18,0	57,4 $\pm$ 18,8	57,1 $\pm$ 19,5	57,3 $\pm$ 19,7	0,969
p-valor	0,740	0,757	0,743	0,908	0,989	

De acordo com a Tabela 16, observa-se que em todas as avaliações não houve diferença estatisticamente significativa da média do MRC entre os grupos de pacientes do sexo feminino e masculino ($p>0,05$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa do índice MRC em cada grupo ao longo das avaliações ($p>0,05$).

5.7.2 HMAS

A Tabela 17 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão da evolução do HMAS em cada grupo de acordo com o sexo e ao longo das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos da comparação entre os dois grupos de pacientes, do sexo feminino e masculino, em cada

uma das avaliações, bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada um dos grupos.

Tabela 17: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do HMAS nos dois grupos etários de pacientes, de um e outro sexo, ao longo do período de tratamento

Sexo	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
Feminino	15,5 $\pm$ 7,5	16,2 $\pm$ 7,6	16,8 $\pm$ 7,7	17,3 $\pm$ 8,0	17,3 $\pm$ 8,0	0,460
Masculino	19,6 $\pm$ 11,4	20,4 $\pm$ 12,2	20,3 $\pm$ 11,7	20,5 $\pm$ 11,5	20,6 $\pm$ 11,8	0,577
p-valor	0,346	0,330	0,414	0,460	0,448	

De acordo com a Tabela 17, observa-se que em todas as avaliações não houve diferença estatisticamente significativa da média do HMAS entre o grupo de pacientes do sexo feminino e o grupo do sexo masculino ($p > 0,05$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa da média de HMAS ao longo das avaliações tanto no grupo do sexo masculino como naquele do sexo feminino ($p > 0,05$).

5.7.3 Índice de Barthel

A Tabela 18 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel em cada grupo de pacientes de acordo com o sexo e em cada avaliação. Também estão apresentados os valores obtidos da comparação entre os grupos de pacientes do sexo feminino e masculino em cada avaliação, bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo nos grupos de um e outro sexo.

Tabela 18: Evolução da média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel nos dois grupos de pacientes, de um e outro sexo, ao longo do período de tratamento

Sexo	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
Feminino	41,0 $\pm$ 27,7	41,0 $\pm$ 27,7	41,0 $\pm$ 27,7	41,0 $\pm$ 27,7	42,0 $\pm$ 28,0	0,940
Masculino	57,5 $\pm$ 30,4	57,5 $\pm$ 30,4	59,5 $\pm$ 32,4	61,0 $\pm$ 33,8	61,0 $\pm$ 33,8	0,068
p-valor	0,334	0,334	0,279	0,243	0,267	

De acordo com a Tabela 18, observa-se que em todas as avaliações não houve diferença estatisticamente significativa da média do índice de Barthel entre o grupo de pacientes do sexo feminino e aquele do sexo masculino ($p>0,05$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa da média do índice de Barthel ao longo das avaliações tanto no grupo de pacientes do sexo masculino como naquele do sexo feminino ($p>0,05$).

5.8 Comparações da AEP tipo III com AEP tipo II

5.8.1 MRC

A Tabela 19 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão do MRC de acordo com o tipo de AEP em cada uma das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos das comparações entre os dois tipos em cada uma das avaliações bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada um dos tipos.

Tabela 19: Média $\pm$ desvio padrão do MRC de acordo com o tipo de AEP

AEP	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
II	45,9 $\pm$ 9,0	45,7 $\pm$ 8,7	45,5 $\pm$ 8,6	45,9 $\pm$ 9,8	46,9 $\pm$ 10,6	0,354
III	74,5 $\pm$ 5,0	74,9 $\pm$ 4,9	75,4 $\pm$ 5,9	75,6 $\pm$ 6,4	75,4 $\pm$ 7,2	0,901
p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

De acordo com a Tabela 20, observa-se diferença estatisticamente válida entre os dois tipos ao longo de todas as avaliações a favor dos pacientes do tipo III, ou seja, este grupo de pacientes apresentou média de MRC significativamente maior do que aquela apresentada pelo grupo do tipo II ($p < 0,001$). Também pode ser observado que não houve variação estatisticamente significativa do MRC ao longo das avaliações em cada um dos grupos de pacientes avaliados ($p > 0,05$).

5.8.2 HMAS

A Tabela 20 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão do HMAS de acordo com o tipo de AEP em cada uma das avaliações. Também estão apresentados os valores obtidos das comparações entre os dois grupos de pacientes em cada uma das avaliações bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada um dos grupos.

Tabela 20: Média $\pm$ desvio padrão do HMAS de acordo com o tipo de AEP

	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
AEP II	13,6 $\pm$ 10,0	14,9 $\pm$ 11,4	15,5 $\pm$ 11,1	16,0 $\pm$ 11,2	16,9 $\pm$ 10,6	0,031
AEP III	24,9 $\pm$ 3,4	24,8 $\pm$ 3,3	24,4 $\pm$ 3,5	24,4 $\pm$ 3,5	24,1 $\pm$ 3,9	0,961
p-valor	0,006	0,016	0,029	0,039	0,051	

De acordo com a Tabela 20, observa-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes ao longo de todas as avaliações a favor dos pacientes com AEP tipo III, ou seja, este grupo apresentou média de HMAS significativamente maior do que a apresentada pelo grupo de pacientes do tipo II ($p < 0,05$). Também pode ser observado que entre os pacientes com AEP tipo III não houve variação estatisticamente significativa do HMAS ao longo das avaliações ($p = 0,961$). No grupo de pacientes com AEP tipo II foi observada variação estatisticamente significativa do HMAS ao longo das avaliações ($p = 0,031$). Comparando-se, entre os pacientes do tipo II, o valor médio do HMAS em cada uma das avaliações com o observado na primeira avaliação, encontrou-se diferença estatisticamente significativa em todas as comparações ($p < 0,05$), ou seja, houve um acréscimo estatisticamente significativo na média de HMAS do momento 1 para os demais momentos.

5.8.3 Índice de Barthel

A Tabela 21 apresenta as estimativas da média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel de acordo com o tipo de AEP. Também estão

apresentados os valores obtidos das comparações entre os dois grupos de pacientes em cada uma das avaliações bem como o p-valor obtido da variação ao longo do tempo em cada um dos grupos.

Tabela 21: Média $\pm$ desvio padrão do índice de Barthel de acordo com o tipo de AEP

AEP	Avaliação					p-valor
	1	2	3	4	5	
II	30,6 $\pm$ 13,1	30,6 $\pm$ 13,1	30,6 $\pm$ 13,1	30,6 $\pm$ 13,1	31,1 $\pm$ 13,9	0,974
III	84,2 $\pm$ 10,7	84,2 $\pm$ 10,7	87,5 $\pm$ 11,3	90,0 $\pm$ 11,0	90,0 $\pm$ 11,0	0,003
p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

De acordo com a Tabela 21, observa-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes ao longo de todas as avaliações a favor do grupo tipo III, ou seja, o grupo do tipo III apresentou média do índice de Barthel significativamente maior do que o apresentado pelo grupo do tipo II ($p < 0,05$). Também pode ser observado que entre os pacientes do tipo II não houve variação estatisticamente significativa do índice de Barthel ao longo das avaliações ($p = 0,974$). É interessante observar que da primeira até a quarta avaliação não houve nenhuma variação do índice de Barthel entre estes pacientes. No grupo de pacientes com AEP tipo III foi observada variação estatisticamente significativa do índice de Barthel ao longo das avaliações ($p = 0,003$). Comparando-se, entre os pacientes com AEP do tipo III, o valor médio do índice de Barthel em cada uma das avaliações com o observado na avaliação 1, não houve diferença estatisticamente significativa em todas as comparações ($p > 0,05$). Entretanto,

comparando-se o valor médio do índice de Barthel da avaliação 2 com o obtido nas demais avaliações (3, 4 e 5) observou-se diferença estatisticamente significativa entre estas médias ($p < 0,05$), indicando que a partir da avaliação 2 houve um acréscimo estatisticamente significativo na média do índice de Barthel entre as crianças com AEP tipo III a partir da terceira avaliação.

5.9 Correlação entre índice MRC e HMAS

O coeficiente de correlação de Pearson entre o MRC e o HMAS, independentemente da avaliação, foi igual a 0,697 (IC 95% [0,586 ; 0,782] – $p < 0,001$), ou seja, houve correlação positiva entre as duas variáveis indicando que à medida que o MRC aumenta ocorre um aumento no HMAS. O Gráfico 1 é um gráfico de dispersão entre estas duas variáveis com o respectivo ajuste do modelo de regressão.

Gráfico 1: Gráfico de dispersão entre MRC e HMAS

Através do ajuste de um modelo de regressão linear, pode-se observar que quando o MRC aumenta de 10 unidades ocorre um acréscimo de 4,3 unidades no HMAS ($p < 0,001$). O coeficiente de explicação para esse ajuste foi de 49%, ou seja, o MRC explica 49% da variabilidade total do HMAS.

6 DISCUSSÃO

A grande variedade no fenótipo das AEPs tipo II e III torna muito difícil agrupar os pacientes e realizar os mesmos testes avaliativos para todos. Com base na revisão bibliográfica, selecionamos testes validados e amplamente utilizados em protocolos internacionais que fossem fáceis de aplicar em ambiente de consultório, não exigissem equipamento específico, fossem simples a fim de que todos pudessem colaborar, não causassem fadiga e pudessem ser acompanhados pelos pais ou responsáveis.

Lactentes e crianças pequenas muitas vezes não estão aptos a cooperar com testes de força muscular ou de função motora, apresentando assim mais variáveis do que as crianças maiores. Porém, no caso da AEP as crianças pequenas costumam ter inteligência normal e compreendem as tarefas solicitadas rapidamente; as nossas crianças mostraram bom entendimento nos testes da escala MRC e, portanto, esta foi incluída para avaliar a força muscular, embora não se costume aplicá-la em crianças menores de cinco anos. Julgamos esta inclusão importante também devido às considerações de Swoboda et al. (2007) segundo os quais esta população de crianças menores têm melhor potencial de ganho com uma intervenção terapêutica porque possuem maior número de motoneurônios ainda íntegros, possibilitando maior benefício. Esta consideração pode explicar o fato de encontrarmos uma melhora mais significativa através da HMAS e do índice de Barthel nas crianças com idade menor ou igual a seis anos, quando comparadas com as crianças maiores de 6 anos de idade. Tsai et al (2007) também utilizaram a escala MRC para avaliar a força

muscular de duas crianças, com cinco e seis anos de idade, respectivamente, tratadas com AV.

Mesmo considerando, conforme analisado por Swoboda et al. (2007), a existência de três fases, pré-clínica, subaguda e crônica, e supondo que a melhora, se existisse, seria mais provável na fase pré-clínica, incluiu-se crianças de todas as fases e idades diferentes, porque devido ao curto tempo de utilização das novas estratégias terapêuticas, não há relatos na literatura indicando em qual fase é melhor iniciar o tratamento medicamentoso.

Além disso, na inclusão dos pacientes observamos que em nosso meio na maioria das vezes o diagnóstico é tardio, o que ocorre por diversos motivos: ignorância dos pais com relação ao desenvolvimento motor normal da criança, condição social que prejudica a procura de assistência à saúde, dificuldade de encaminhamento a especialista para que ocorra a suspeita da doença e precariedade dos métodos diagnósticos específicos no sistema de saúde. Por estas razões, não se sabe ao certo quando se iniciaram os sintomas e, conforme foi descrito inicialmente por Zerres et al., em 1995 e 1997, acreditamos que o prognóstico deve ser preferencialmente baseado na máxima função alcançada, ao invés da idade de início dos sintomas. Estes mesmos autores aconselharam a considerar como idade de início, a idade na qual foram encontradas as primeiras anormalidades, o que é difícil de ser estabelecido em nossa Instituição, na qual muitos pais não souberam informar ou não se lembravam.

Ainda quanto à seleção de pacientes, optamos por não formar um grupo controle, em parte por ser um estudo preliminar, e também porque a maioria dos pais, entusiasmados com a possibilidade de existir um medicamento que aumentasse a força muscular de seus filhos, não aceitariam que seu filho recebesse um placebo. Ressaltamos que a maioria dos pais já tinham recebido informações sobre o AV e sua relativa segurança através das associações de apoio a familiares e nos respectivos centros de reabilitação, antes de serem admitidos na nossa Instituição.

Além do exposto, em um recentíssimo trabalho realizado em centros italianos que utilizou outra droga, o salbutamol, foram avaliadas 23 crianças com AEP tipo II através da escala HMAS em um estudo aberto e comparativo. Os autores consideraram que apesar de trabalhos randomizados, duplo cegos e placebo-controlados serem ideais, tratava-se de um estudo prévio a respeito do possível efeito do medicamento (Pane et al., 2008).

No início do nosso estudo, foram incluídos 35 pacientes, porém houve exclusões devidas às faltas freqüentes causadas pelo déficit do transporte público e pelo uso indevido do medicamento; também o fato de o tratamento com o AV obrigar à prescrição de outros medicamentos para suporte metabólico, facilitou a ocorrência de enganos por parte dos pais. Mesmo considerando que a amostra final foi pequena (22 pacientes), deve-se levar em conta que nesta fase inicial da adoção dos novos esquemas terapêuticos, a maioria dos protocolos também apresentam um número reduzido de participantes (Tzeng et al., 2000; Kinali et al., 2002; Mercuri et

al., 2004; Weihi et al, 2006; Ghezze et al., 2007; Tsai et al, 2007); Apenas os estudos multicêntricos italianos e americanos (Miller et al., 2001; Mercuri et al., 2007; Merlini et al., 2007), ainda sem conclusões a respeito da eficácia do AV, incluem número maior de pacientes.

Através da escala MRC, não foram detectadas alterações significativas nos valores da força muscular ao longo do período de um ano de tratamento com o AV. Porém, através da escala HMAS, foi encontrada melhora significativa da habilidade motora. Alguns motivos para esta melhora devem ser considerados: a escala HMAS foi estruturada e validada especificamente para avaliar crianças com AEP (Main et al., 2003); portanto, pode ser mais sensível a mudanças do que o índice MRC que, apesar de ser amplamente utilizado mundialmente, é aplicado também em pacientes com outras afecções que não as doenças neuromusculares; os pacientes podem ter apresentado um mínimo aumento de força em grupos musculares isolados, talvez imperceptível através da escala MRC, porém suficiente para recrutar grupos musculares diferentes e realizar uma atividade motora que não conseguiam realizar anteriormente, mesmo quando utilizavam manobras compensatórias. De fato, a atividade motora resulta do uso de vários grupos musculares e da combinação de diversos movimentos, e não de apenas um grupo muscular específico, conforme é avaliado através da escala MRC.

Notou-se também que a melhora da habilidade motora avaliada pelo HMAS foi mais significativa ao se comparar a primeira avaliação (ainda sem o uso do medicamento), com a segunda, terceira e quarta, porém não com a quinta e última avaliação. Estima-se através desses dados que talvez o AV

mostre um pico de ação no organismo e após um determinado período o seu efeito se estabilize, embora em adultos tratados com AV, Weihl et al (2006) tenham referido que a melhora persistiu por mais de um ano.

Em um estudo recente, Ghezzi et al. (2007), utilizaram o dinamômetro e a escala HMAS para avaliar a força muscular e a habilidade motora em 15 pacientes submetidos exatamente ao mesmo esquema medicamentoso que os nossos, porém com acompanhamento de apenas seis meses; encontraram melhora da força e da habilidade motora. Mesmo com amostra menor, este estudo concorda com o nosso quanto à melhora da habilidade motora com significância estatística.

À semelhança do estudo de Ghezzi et al. (2007), que encontraram melhor resultado quanto à força e à habilidade motora nas crianças de idade menor ou igual a seis anos, também dividimos a nossa amostra nestes dois grupos etários; obtivemos resultado similar, ou seja, aumento mais significativo, principalmente no HMAS e índice de Barthel, sugerindo que a população mais jovem pode apresentar melhores resultados em testes clínicos e que, de acordo com a história natural da doença, a idade está diretamente relacionada com a perda funcional (Zerres et al., 1995, 1997; Iannaccone et al, 2000; Chung et al., 2004; Swoboda et al., 2007). Por outro lado, Weihl et al (2006), consideraram que o tratamento poderia mostrar maior eficácia em adultos do que em crianças, porque aqueles ao iniciá-lo, apresentam um fenótipo menos grave.

Em relação aos achados da goniometria, o nosso trabalho está de acordo com os relatos de Wang et al. (2004), no qual foram encontradas

alterações similares na goniometria, sendo mais significativas nas articulações dos MMII do que dos MMSS.

Em relação às outras avaliações: a cronometragem do tempo despendido para andar um percurso de nove metros não mostrou diminuição significativa, talvez pelo fato da marcha ser uma atividade de execução bastante complexa que exige maior habilidade motora e também inclui força muscular antigravitária; o índice de Barthel apresentou uma melhora significativa a partir da quarta avaliação quando comparada com a primeira, mas deve ser ressaltado que durante as primeiras avaliações notou-se que os pais ou cuidadores subestimavam a potencialidade motora das crianças ou até mesmo as poupavam, pois consideravam que se fatigariam com qualquer atividade. Por esse motivo, nas primeiras avaliações, foram orientados a incentivar a criança para que esta realizasse as atividades da vida diária, logicamente respeitando seus limites. A partir daí, notou-se grande melhora na execução das tarefas e, portanto, melhor pontuação no índice de Barthel, o que obriga a avaliar cautelosamente o valor do emprego desta escala como indicadora da eficácia do medicamento.

Ao contrário do que ocorre em indivíduos normais, não houve influência do sexo sobre a força muscular ou a habilidade motora, provavelmente porque a atrofia se desenvolve inexoravelmente na criança afetada, independentemente do sexo, e a força muscular é proporcional à área de secção transversa do músculo.

Também foram comparados os valores obtidos pela HMAS, MRC e índice de Barthel, notando-se diferença evidente favorecendo a AEP tipo III, o que é esperado pela sua progressão mais lenta e branda.

Foi feita também a correlação entre as escalas MRC e HMAS, com o intuito de verificar a relação entre força muscular e habilidade motora; encontrou-se boa relação entre as escalas, o que está de acordo com os achados prévios de Merlini et al. (2004), embora estes autores tenham utilizado como métodos de avaliação o dinamômetro e atividades diferentes, por exemplo, subir escadas.

Não foram observados efeitos colaterais significativos nos pacientes que realizaram o tratamento.

Assim como em nosso estudo, a melhora de crianças com AEP submetidas ao tratamento com AV, também foi referida por outros: Ghezzi et al (2007) referiram melhora da força e da habilidade motora e Tsai et al (2007) referiram melhora da força muscular em duas crianças e quatro adultos tratados com AV.

Weihl et al. (2006) relataram o tratamento com AV somente em pacientes adultos com AEP. Em 7 pacientes, referiram melhora duradoura e observaram que a melhora foi relativamente rápida (em poucos meses) após o início do tratamento. Um aspecto interessante deste trabalho foi ter escolhido pacientes que já estavam sendo avaliados quanto à força muscular desde um ano antes do início do tratamento e que neste período não haviam apresentado nenhuma melhora significativa da força. Segundo os autores, o mecanismo pelo qual ocorre a melhora com o tratamento não

está claro, embora se suponha que seja pelo fato de o aumento da SMN2 permitir a recuperação de alguns neurônios, axônios ou ramificações terminais que estariam previamente à margem da funcionalidade porém anatomicamente intactos. Também supõem que o rápido crescimento das ramificações terminais dos axônios poderia reinervar fibras musculares denervadas vizinhas. Os autores aventam que o tratamento em adultos poderia ser mais eficaz devido ao melhor estado clínico destes pacientes e também pelo fato da tolerância ao medicamento ser, aparentemente maior.

Durante o uso contínuo do AV, ao se comparar a avaliação inicial com a final, alguns pacientes apresentaram aumento de peso; embora este efeito seja comum nas crianças epiléticas que tomam AV, deve-se levar em conta que ao longo do seguimento do presente estudo, a maioria das crianças estavam em fase de crescimento. Alguns pacientes referiram aumento das polimioclonias após seis meses de uso contínuo do medicamento, sugerindo que nos próximos estudos que utilizarem o AV, deve-se ficar atento a esse sinal clínico que, além de inconveniente, dificulta as atividades escolares. Tanto o aumento do peso como do tremor foram referidos também por Tsai et al. (2007), nas duas crianças que avaliaram entre seis pacientes com AEPs do tipo II e III, submetidos ao tratamento com AV.

Estudos que relatam a evolução natural da doença mostram que pacientes com a forma intermediária ou leve podem manter a força muscular e a habilidade motora por anos ou décadas (Dubowitz et al., 1995; Iannaccone et al., 2000). Entretanto, no presente estudo, apesar de ter sido encontrada estabilidade da força muscular, houve melhora significativa da

habilidade motora. Este fato sugere que o emprego do AV no período de um ano propiciou ganhos a esta população. Por se tratar de uma doença grave, e até o momento sem esperança concreta de cura, este resultado deve ser valorizado.

No decorrer das avaliações notou-se que alguns pais relataram espontaneamente a melhora dos seus filhos: “ele (a) consegue andar por mais tempo”, “consegue se manter na mesma posição por mais tempo”, “na bicicleta (ou no triciclo) é mais veloz” e “refere menos cansaço”, foram algumas das frases que os pais utilizaram para expressar o que observavam. A partir dessas informações obtidas pelos pais, sugerimos para estudos futuros a adoção de escalas que avaliem a fatigabilidade, aspecto importante nas doenças neuromusculares, que pode ser usado como estimador para avaliar a eficácia do AV ou de outros medicamentos.

Muitas famílias se perguntam o quanto a fisioterapia é útil e segura para seus filhos. Não existem estudos em pacientes com AEP quanto a este aspecto, porém nós encorajamos a prática de exercícios sob supervisão e dentro dos limites individuais a fim de desenvolver habilidade motora, evitar contraturas articulares, promover desenvolvimento do quadril, manter a densidade óssea e oferecer bem-estar, entre outras vantagens. Grondard et al. (2005), realizaram um estudo em ratos com AEP tipo II, sendo que uns corriam na esteira e outros não. O resultado sugeriu que os ratos treinados têm melhora modesta na sobrevivência e redução da perda neuronal, em comparação com os não exercitados.

Em conclusão, o nosso trabalho mostrou que os pacientes não apresentaram piora clínica evidente ao longo do período de um ano, achado este relevante se levarmos em conta a história natural da doença. Por se tratar de uma doença grave, e até o momento sem esperança concreta de cura, a melhora da qualidade de vida que evidenciamos através dos nossos resultados, deve ser valorizada.

Novos estudos com número maior de pacientes e tempo maior de acompanhamento nos parecem necessários para comprovar a eficácia do medicamento e verificar se existe estabilidade após um período de melhora ascendente. O maior tempo de acompanhamento de nossos pacientes foi de um ano, não havendo dados sobre o uso prolongado não somente do AV como de outros tipos de medicamentos.

Finalmente, o marcador fundamental para determinar o mecanismo pelo qual o AV e outras drogas induzem a melhora dos pacientes com AEP, é a dosagem do RNA mensageiro do gene SMN2 ou a dosagem da proteína SMN2. Em 2006, Brichta et al realizaram tais dosagens em 10 parentes portadores de AEP e 20 pacientes com AEP, todos tratados com AV. Em sete dos 10 portadores de AEP demonstraram aumento do RNA mensageiro e do nível da proteína SMN2. Já o nível de RNA mensageiro estava elevado em sete pacientes e diminuído ou inalterado em 13. Apesar desta resposta controvertida, este trabalho foi o primeiro a demonstrar “in vivo” a ativação do gene SMN2 e a motivar a discussão de estratégias de monitoramento da resposta dos pacientes a esta droga.

Em prosseguimento a este estudo, pretendemos em uma próxima etapa dosar o RNA mensageiro e a proteína SMN2 de pacientes com AEP, antes e depois de um período de tratamento com AV.

7 CONCLUSÕES

- As crianças submetidas ao tratamento medicamentoso com AV pelo período de um ano obtiveram melhora na habilidade motora, porém não na força muscular;
- A escala Hammersmith *motor ability score* mostrou ser um excelente instrumento para avaliar a habilidade motora de crianças com AEP tipo II e III;
- Através da goniometria, detectou-se progressão do encurtamento muscular nos extensores dos quadris e dorsiflexores do pé direito;
- As crianças com idade menor ou igual a seis anos mostraram maiores ganhos de habilidade motora.

8 REFERÊNCIAS

1. Aids. To investigation of peripheral nerve injuries. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
2. Andreassi C, Angelozzi C, Tiziano FD, Vitali T, De Vincenzi E, Boninsegna A, et al. Phenylbutyrate increases SMN expression in vitro: relevance for treatment of spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:59-65.
3. Andreassi C, Jarecki J, Zhou J. Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal muscular atrophy patients. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2841-9.
4. Armand S, Mercier M, Watelain E, Patte K, Pelissier J, Rivier F. A comparison of gait in spinal muscular atrophy, type II and Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture*. 2005;21:369-78.
5. Avila AM, Burnett BG, Taye AA, et al. Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2007;117:659-71.
6. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure scale for neuromuscular disease. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:463-70.
7. Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RAC, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:802-16.
8. Brahe C, Vitali T, Tiziano FD, Angelozzi C, Pinto AM, Borgo F, et al. Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:256-9.
9. Brichta L, Hofmann Y, Hahnen, Siebzebruhl F, Raschke H, Blumcke I, et al. Valproic acid increases the SMN 2 protein level: a well-known

- drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2481-9.
- 10.Brichta L, Holker I, Haug K, Klockgether T, Wirth B. In vivo activation of SMN in spinal muscular atrophy carriers and patients treated with valproate. *Ann Neurol.* 2006;59:970-5.
- 11.Carter G, Abresch R, Fowler W, Johnson E, Kilmer D, McDonald C. Profiles of neuromuscular diseases. Spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995;74(5 Suppl):S150-9.
- 12.Chang J, Hsieh-li H, Jong Y. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:98-113.
- 13.Chiarini T. Sleep-disordered breathing in Spinal Muscular Atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:666-70.
- 14.Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR.Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143-50.
- 15.Chung B, Wong V, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics.* 2004;114:548-53.
- 16.Cid-Ruzafa J, Damian-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica.* 1997;71:127-37.
- 17.Crowder MJ, Hand DJ. *Analysis of repeated measures.* London: Chapman and Hall; 1990. p.257.
- 18.Cunha M, Oliveira A, Labronici R, Gabbai A. Spinal muscular atrophy type II e III evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54:402-6.
- 19.Daniels MA, Wortchingham C. *Provas de função muscular.* Trad. Dr. Giuseppe Taranto. Rio de Janeiro: Interamericana; 1981.

20. Darras BT, Kang PB. Clinical trials in spinal muscular atrophy. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:675-9.
21. Deymeer F, Serdaroglu P, Poda M, Gulsen-Parman Y, Ozçelik T, Ozdemir C. Segmental distribution of muscle weakness in SMA III: implications for deterioration in muscle strength with time. *Neuromuscul Disord*. 1997;7:521-8.
22. Deymeer F, Serdaroglu P, Poda M. Longitudinal study confirming muscle strength deterioration in SMA IIIb. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:777. [Abstract].
23. Dubowitz V. Infantile muscular atrophy: a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain*. 1964, 87: 707-18.
24. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord*. 1995;5:3-5.
25. Escolar DM, Henricson EK, Mayhew J, Florence J, Leshner R, Patel M, Clemens PR. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve*. 2001;24:787-93.
26. Fehlings D, Kirsch S, McComas A, Chipman M, Campbell K. Evaluation of therapeutic electrical stimulation to improve muscle strength and function in children with type II/III spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:741-4.
27. Feldman BM, Aylim-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1995;22:326-31.
28. Feng W, Gubitz AK, Wan L, Battle DJ, Dostie J, Golembe TJ, Dreyfuss G. Gemins modulate the expression and activity of the SMN complex. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1605-11.

29. Finkel R, Bertini E. Preliminary results of a spinal muscular atrophy parent survey. [abstract]. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:777.
30. Gubitz AK, Feng W, Dreyfuss G. The SMN complex. *Exp Cell Res*. 2004;296:51-6.
31. Ghezzi A, Tiziano D, Lodi R, Tonon C, Brahe C, Pini A. Valproate acetylcarnitine, folic acid and vitamin B12 in spinal muscular atrophy: preliminary data of an open-label study in children. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17:781. [Abstract].
32. Grondard C, Biondi O, Armand AS, et al. Regular exercise prolongs survival in a type 2 spinal muscular atrophy model mouse. *J Neurosci*. 2005;25:7615-22.
33. Guettier-Sigrist S, Coupin G, Braun S, Warter J, Poindron P. Muscle could be the therapeutic target in SMA treatment. *J Neurosci Res*. 1998;53:663-9.
34. Hahnen E, Eyüpoglu IY, Brichta L, et al. In vitro and ex vivo evaluation of second-generation histone deacetylase inhibitors for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Neurochem* 2006;98:193-202.
35. Hauke J, Riessland M, Lunke S, Eyüpoglu IY, Blümcke I, El-Osta A. Survival motor neuron gene 2 silencing by DNA methylation correlates with Spinal Muscular Atrophy disease severity and can be bypassed by histone deacetylase Inhibition. *Hum Mol Genet* 2008;Oct 29. [Epub ahead of print].
36. Hislop H, Montgomery J. *Provas de função muscular: técnicas de exame manual*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
37. Iannaccone ST, Hynan LS; American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group. Reliability of 4 outcome measures in pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60:1130-6.

38. Iannaccone ST; American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group. Outcome measures for pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2002;59:1445-50.
39. Iannaccone ST, Russman BS, Browne RH, Buncher CR, White M, Samaha FJ. Prospective analysis of strength in spinal muscular atrophy. DCN/Spinal Muscular Atrophy Group. *J Child Neurol*. 2000;15:97-101.
40. Iannaccone ST, Browne RH, Samaha FJ, Buncher CR. Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatr Neurol*. 1993;9:187-93.
41. Jones MA, McEwen IR, Hansen L. Use of power mobility for a young child with spinal muscular atrophy. *Phys Ther*. 2003;83:253-62.
42. Kaufmann P, Iannaccone ST. Clinical trials in spinal muscular atrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19:653-60, xii.
43. Kinali M, Mercuri E, Main M, Biasia FD, Karatza A, Higgins R, Banks LM, Manzur AY, Muntoni F. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2002;59:609-10.
44. Koskova FV, Williams VC, Heemskerk WJ, Iannaccone S, Didonato C, Swoboda K, Maria BL. Spinal Muscular Atrophy: Classification, diagnosis, management, pathogenesis and future research directions. *J Child Neurol*. 2007;22:926-45.
45. Kroksmark AK, Beckung E, Tulinius M. Muscle strength and motor function in children and adolescents with spinal muscular atrophy II and III. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001;5:191-8.
46. Krosschell K, Maczulski J, Crawford T, Scott C, Swoboda K. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2006;17:426.

47. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frezal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A, Melki J. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.
48. Lin J, da Silva R J M, Grillo E. Rapidly Progressive Spinal Muscular Atrophy in an ambulatory 2 year old male. *Pediatr Neurol*. 2005;33:72-4.
49. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371:2120-33.
50. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Function Motor Scale for Children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:155-9.
51. Marques A. *Manual de goniometria*. 2a ed. São Paulo: Manole; 2003.
52. McGuire D, Garrison L, Armon C, Barohn R, Bryan W, Miller R, Parry G, Petajan J, Ross M. Relationship of the Tufts Quantitative Neuromuscular Exam (TQNE) and the Sickness Impact Profile (SIP) in measuring progression of ALS. SSNJ/CNTF ALS Study Group. *Neurology*. 1996;46:1442-4.
53. Mercuri E, Bertini E, Messina S, Pelliccioni M, D'Amico A, Colitto F, Mirabella M, Tiziano FD, Vitali T, Angelozzi C, Kinali M, Main M, Brahe C. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:130-5.
54. Mercuri E, Bertini E, Messina S, Solari A, D'Amico A, Angelozzi C, Battini R, Berardinelli A, Boffi P, Bruno C, Cini C, Colitto F, Kinali M, Minetti C, Mongini T, Morandi L, Neri G, Orcesi S, Pane M, Pelliccioni M, Pini A, Tiziano FD, Villanova G, Vita, Brahe C. Randomized, double-blind, placebo-controlled Trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2007;68:51-5.

55. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Straub V, Van Ommer G, Voit T, Bertini E, Bushby K. Towards harmonization of outcome measure for DMD and SMA within TREAT-NMD; Report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC Workshop on outcome measures, 12th-13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD Workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June-1st July 2007, Naarden, The Netherlands; Conjoint Institute of Myology TREAT-NMD Meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:894-903.
56. Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2002;26:64-70.
57. Merlini L, Bertini E, Minetti C, Mongini T, Morandi L, Angelini C, Vita G. Motor function-muscle strength relationship in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2004;29:548-52.
58. Merlini L, Basoglu B, Dohna-Schwake C, Febrer A, Hausmanova-Petrusewicz I, Jedrzejowska M, Luppi M, Shapira Y, Taustein I, Tizzano E, Topaloglu H, Voit T, Talim B. Eurosmart: European Spinal Muscular atrophy randomized placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine in spinal muscular atrophy]. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:780.
59. Miller RG, Moore DH, Dronsky V, Bradley W, Barohn R, Bryan W, Prior TW, Gelinas DF, Iannaccone S, Kissel J, Leshner R, Mendell J, Mendoza M, Russman B, Samaha F, Smith S; SMA Study Group. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci.* 2001;191:127-31.
60. Nelson L, Owens H, Hynan L, Iannaccone S. The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;374-80.

61. Pane M, Staccioli S, Messina S, D'amico A, Pelliccioni M, Mazzone E, Cuttini M, Alfieri P, Battini R, Main M, Muntoni F, Bertini E, Villanova M, Mercuri E. Daily salbutamol in Young patients with SMA type II. *Neuromuscul Disord*. 2008;536-40.
62. Parreira SLS. *Quantificação da força muscular e habilidades motoras de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, em tratamento com corticoterapia* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.
63. Petrusiewicz IH, Badurska-Modzycka B, Ryniewicz B. On chaos in classification of childhood muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 1991;1:77-80.
64. Petrusiewicz IH, Vrbová G. Spinal Muscular atrophy: a delayed development hypothesis. *Neuro Report*. 2005;16:657-61.
65. Reed UC. *Síndrome da criança hipotônica*. In Diamant, A.; Cypel, S. 4ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005, p.1431-62.
66. Riessland M, Brichta L, Hahnen E, Wirth B. The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells. *Hum Genet* 2006; 120:101-10
67. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, Shutler G, Yaraghi Z, Farahani R, Baird S, Besner-Johnston A, Lefebvre C, Kang X, Salih M, Aubry H, Tamai K, Guan X, Ioannou P, Crawford TO, de Jong PJ, Surh L, Ikeda J-E, Korneluk RG, MacKenzie A. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell*. 1995;80:167-78.
68. Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60:1601-3.
69. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology*. 1996;47:973-6.

70. Sakakihara Y, Kubota M, Kim S, Oka A. A long term ventilator support in patients with Werding-Hoffmann. *Pediatr Int*. 2000;42:359-63.
71. Singer JM, Andrade DF. Analysis of longitudinal data. In: Sen PK, Rao CR, editors. *Handbook of statistics: bio-environmental and public health statistics*. Amsterdam: North Holland; 2000; 8:115-60.
72. Singh J, Salcius M, Liu SW, et al. DcpS as a Therapeutic Target for Spinal Muscular Atrophy. *ACS Chem Biol* 2008;Oct 8. [Epub ahead of print].
73. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1982;5:291-301.
74. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne Muscular Dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int*. 2001;6:119-34.
75. Steffensen B, 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.
76. Sumner C, Huynh T, Markowitz J, Perhac J, Hill B, Coover D, Schussler K, Chen X, Jarecki J, Burches A, Taylor J, Fischbeck K. Valproic acid Increases SMN levels in Spinal muscular atrophy patients cells. *Ann Neurol*. 2003;54:647-54.
77. Sumner CJ. Therapeutics development for spinal muscular atrophy. *NeuroRx*. 2006;3:235-45.
78. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22:979-89.
79. Swoboda K, Kissel J, Crawford T, Bromberg M, Acsadi G, D'Anjou G, Krosseckell K, Reyna S, Schroth M, Scott C, Simard L. Perspectives

- on clinical trials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22;957-66.
80. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Arch Neurol.* 1996;53:141-7.
81. Thurmond J, Butchbach ME, Palomo M, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-diaminoquinazoline derivatives as SMN2 promoter activators for the potential treatment of spinal muscular atrophy. *J Med Chem* 2008;51:449-69.
82. Tiziano FD, Bertini E, Messina S, Angelozzi C, Pane M, D'Amico A, Alfieri P, Fiori S, Battini R, Berardinelli A, Boffi P, Bruno C, Cini C, Minetti C, Mongini T, Morandi L, Orcesi S, Pellicioni M, Pini A, Villanova M, Vita G, Locatelli M, Mercuri E, Brahe C. The hammersmith functional score correlates with the SMN2 copy number: a multicenter study. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:400-3.
83. Tsai LK, Tsai MS, Lin TB, Hwu WL, Li H. Establishing a standardized therapeutic testing protocol for spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 2006;24:286-95.
84. Tsai LK, Yang CC, Hwu WL, Li H. Valproic acid treatment in six patients with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol.* 2007;14: e8-e9.
85. Tsai LK, Tsai MS, Ting CH, Li H. Multiple therapeutic effects of valproic acid in spinal muscular atrophy model mice. *J Mol Med* 2008; 86:1243-54.
86. Tzeng AC, Cheng JF, Fryczynski HBS, Niranjana V, Stitik Todd, Sial A, Takeuchi Y, Foye P, DePrince MMS, Bach John. A Study of Thyrotropin-Releasing Hormone for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:435-40.

- 87.Wang H, Yang Y, Jong Y. Evaluation of muscle strength in patients with spinal muscular atrophy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002;18:241-7.
- 88.Wang HY, Ju YH, Chen SM, Lo SK, Jong YJ. Joint range of motion limitations in children and young adults with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1689-93.
- 89.Weihl CC, Connolly AM, Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy. *Neurology.* 2006;67:500-1.
- 90.Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:121-31.
- 91.Wolstencroft EC, Mattis V, Bajer AA, Young PJ, Lorson CL.A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1199-210.
- 92.Zanoteli E, Narumia LC. Aspectos clínicos e abordagem fisioterapêutica. In: Moura EW, Silva PACS. *Aspectos clínicos e práticos da reabilitação.* São Paulo: Artes Médicas; 2005. p.221-46.
- 93.Zerres K, Rudnik S.Natural history in proximal spinal muscular atrophy: clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classification. *Arch Neurol.* 1995;52:518-23.
- 94.Zerres K, Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Petruszewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.*1997;146:67-72.
- 95.Zerres K, Davies KE, Workshop Report 59 th ENMC International Workshop: Spinal Muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. *Neuromuscul Disord.* 1999;9:272-8.

Anexo 1 – Carta do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.06.06, **APROVOU** Protocolo de Pesquisa nº 290/06 intitulada: "Avaliação da força muscular e da habilidade motora das crianças com amiotrofia espinhal progressiva do tipo II e III submetidas à administração medicamentosa com o valproato de sódio" apresentado pelo Departamento Neurologia, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Profa. Dra. Umbertina Conti Reed

Pesquisador(a) Executante : Illora Aswinkumar Darbar

CAPPesq, 14 de Junho de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pinheiro Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30556442 - Fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcfmusp.br / secretariacappesq@hcfmusp.br
Site: www.hcfmusp.br

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AValiação da Força Muscular e da Habilidade Motora das Crianças com Amiotrofia Espinhal Progressiva do Tipo II e III submetidas a tratamento com ácido valpróico.**

PESQUISADOR: Profa Dra. Umbertina Conti Reed

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular do Departamento de Neurologia, Disciplina de Neurologia Infantil

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 17145

UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de Doenças Neuromusculares e de Neurologia Infantil da Divisão de Clínica Neurológica.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒ 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 : 2 anos

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

O objetivo da pesquisa é verificar qual ou quais métodos são mais eficazes para avaliar a força muscular e a habilidade motora dos pacientes com amiotrofia espinhal infantil do tipo II ou III. É necessário que a avaliação da fisioterapeuta consiga medir a força e a habilidade para poder concluir se o medicamento ácido valpróico está ou não sendo eficaz, ou seja melhorando a função motora do paciente.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

A avaliação da força e da habilidade motora da criança vai ser efetuada, utilizando escalas próprias da reabilitação com fisioterapia em diferentes situações, que são aplicadas para verificar se as sessões de fisioterapia estão ajudando na recuperação do paciente: uma escala para medir força Muscular (MRC), uma escala de habilidades motoras (Hammersmith scale), uma escala para medir a capacidade para as atividades da vida diária (Índice de Barthel), medida do ângulo (deslocamento) das principais articulações (juntas) com um tipo de régua chamada goniômetro, teste de reflexos com o martelinho de exame e, quando a criança tiver condições de andar, mediremos o tempo gasto para percorrer uma curta distância.

As avaliações de fisioterapia serão realizadas durante (12) doze meses, no 1º, no 3º, no 6º, no 9º e no 12º mês, após a introdução do tratamento com ácido valpróico, sendo que essas avaliações irão ocorrer sempre às terças-feiras.

3. Desconfortos e riscos esperados

Os testes fisioterápicos realizados pela pesquisadora, não trarão desconforto ou risco ao paciente.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Por meio dessa pesquisa, além de verificar se o seu filho (a) está melhorando com o tratamento, também conseguiremos definir quais são os testes de fisioterapia de aplicação mais fácil e mais rápida para serem usados nas consultas das crianças com amiotrofia.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Orientações aos pais ou responsáveis sobre o posicionamento e formas de manejo do paciente em casa e trocar informações com o (a) fisioterapeuta que acompanha a criança no centro de reabilitação, com a finalidade de otimizar o tratamento.

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

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Em qualquer etapa deste estudo, o paciente terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas e também conversar sobre as outras formas de fisioterapia que a criança estiver recebendo nas clínicas de reabilitação, as quais deverão ser continuadas no esquema habitual. O principal investigador é a fisioterapeuta Illora Aswinkumar Darbar, que pode ser encontrada no endereço: R.Benedito Cesário, 183 – Penha telefone: (11) 98772055.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Deixa-se claro aqui que se, por qualquer motivo, a criança ou seus pais decidirem desistir de participar desta pesquisa, terão pleno direito de fazê-lo em qualquer momento, sem prejuízo de continuarem seu atendimento no ambulatório.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Nenhuma informação será fornecida a terceiros, somente ao paciente e/ou responsável legal.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Embora não sejam previstos danos decorrentes da pesquisa, o paciente terá acesso à assistência à saúde por qualquer intercorrência clínica que possa acontecer.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

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

Fisioterapeuta ILLORA ASWINKUMAR DARBAR, RUA BENEDITO CESARIO, 183 PENHA SÃO PAULO- tel (res) 66475096/ (cel) 98772055

**Professora Dra. Umbertina Conti Reed. Departamento de Neurologia, 5º andar, sala 5131,
F: 30697878**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, 01 de Janeiro de 2006.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 3 – Protocolo clínico sobre o emprego do ácido valpróico em pacientes com Amiotrofia Espinhal Progressiva tipo II e III.

A possibilidade de se utilizar medicamentos já testados, empregados na prática clínica para outras afecções, que vão atingir sobre o gene SMN2 fazendo com que este passe a produzir mais proteína mais eficiente, parece ser uma opção mais rápida e segura. Entre estes medicamentos, o fenilbutirato de sódio, que é usado em UTI pediátrica em casos de distúrbios metabólicos do ciclo da uréia e, principalmente, o ácido valpróico ou ácido valpróico, que é um anti-epilético amplamente utilizado desde a década de 70, comumente prescrito pelos neurologistas infantis e tendo seus efeitos colaterais muito bem estudados, são os mais testados. O ácido valpróico é uma droga anti-epilética que age através da inibição da condutância ao sódio e aumentando o mecanismo inibitório neuronal do GABA (Guerreiro; Palmini, 2000). Os efeitos colaterais mais grave são a hepatotoxicidade e a encefalopatia heperamoniênica. Entretanto, estas são nitidamente associadas à idade menor de 2 anos e à politerapia com drogas anti-epiléticas em crianças encefalopáticas com deficiência mental e com distúrbios metabólicos associados. Outros efeitos colaterais são: queda de cabelo e aumento de peso associado a hiperinsulinismo, bem como aumento de apetite. Em adolescentes foram descritos casos de ovário policístico. Alterações de crase sanguínea são raras, bem como pancreatites são raras. A dose mínima utilizada em casos de epilepsia é de 20 mg/Kg/dia em duas a três tomadas por via oral. Em crianças pequenas, particularmente suscetíveis à hepatotoxicidade, preconiza-se o emprego da L-carnitina por

via oral (Lhereux, 2005). A suplementação com L-carnitina também é recomendada em pacientes com síndromes de deficiência secundária à carnitina, hiperamoníemia sintomática associada a tratamento com ácido valpróico, fatores múltiplos de risco para hepatotoxicidade e doenças renais. A dose recomendada é variável, entre 50 a 100 mg/Kg/dia, chegando a um máximo de 2 g/dia (de Vivo et al., 1998).

Devido ao conhecimento do neurologista infantil na prática diária sobre o medicamento, que adicionalmente é de baixo custo, em nossa instituição estamos preparando um protocolo para a administração deste anti-epilético (e da L-carnitina) aos pacientes com AEP tipo II e III. Para avaliar a eficácia do tratamento serão avaliadas a força muscular, a habilidade motora e a atividade da vida diária ao longo do tratamento (inicialmente pelo período de um ano), através de testes aplicados por fisioterapeutas. Em curto prazo, como tema de pesquisa, ainda não submetida, pretende-se dosar, através de estudos colaborativos, a proteína SMN2 (RNAm), no começo e no término do tratamento, para verificar se ocorreu ou não aumento quantitativo.

Administração do medicamento – As crianças participantes do estudo com o diagnóstico molecular de AEP tipo II ou III atendidas no Ambulatório de Doenças Neuromusculares e de Neurologia Infantil da Divisão de Clínica Neurológica do HC-FMUSP. Com idade de 2 a 16 anos. Os pais deverão ter consentido e assinado termo de consentimento com o tratamento médico, com a avaliação fisioterapêutica e com duas coletas de sangue antes e depois de um ano de tratamento para a extração do DNA (a ser processada

no LIM 15 da Divisão de Neurologia Clínica) para eventual dosagem do RNAm da proteína SMN2. A droga ácido valpróico ou divalproato (fornecidos pela farmácia HC sob a forma de xarope e cápsulas, respectivamente) será administrada na dose total de 20 mg/Kg, em duas ou três tomadas diárias. Os exames de controle dos eventuais efeitos colaterais da droga anti-epilética serão realizados através da rotina do Laboratório Central do ICHC, seguindo o seguinte cronograma:

- Hemograma e dosagem de enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT) e amilase pancreática: início do tratamento, após 6 meses e 12 meses de tratamento;
- Consulta ginecológica semestral em meninas a partir da puberdade;
- Dosagem sérica do valproato de sódio (LIM 15), semestralmente ou de acordo com eventuais efeitos colaterais;
- Os pacientes também receberão L-carnitina por via oral na dose de 50 a 100 mg/Kg, a ser manipulada pela farmácia do ICHC.

REFERÊNCIAS

- Guerreiro C, Palmini A. Tratamento medicamentoso das epilepsias. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000, p.319-37.
- De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR JR, et al. L-carnitine supplementation in children epilepsy: current perspectives. *Epilepsia*. 1998;39:1216-25.
- Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid- induced toxicity – what is the evidence? *Crit Care*. 2005;9.

Anexo 4 – Escala MRC

Graduação	Descrição do movimento
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 subdividido em (4-)(4)(4+)
5	Força normal

Anexo 5 – Hammersmith motor ability score

2 PONTOS	1 PONTO	0 PONTO
1- Fica sentado na cadeira sem suporte das mãos	Suporte de 1 mão	Suporte de 2 mãos
2- Sentar com pernas esticadas, sem as mãos	Suporte de 1 mão	Suporte de 2 mãos
3- Rolar metade para supino, ambos os lados	Para 1 lado	Não consegue
4- Toca uma mão na cabeça (sentado)	Flexiona a cabeça para a mão	Não consegue
5- Toca as duas mãos na cabeça (sentado)	Flexiona a cabeça para as mãos	Não consegue
6- Rola de prono para supino sobre o lado direito	Impulsiona-se com 1 mão	Não consegue
7- Rola de prono para supino sobre o lado esquerdo	Impulsiona-se com 1 mão	Não consegue
8- Rola de supino para prono sobre o lado direito	Puxa-se com 1 mão	Não consegue
9- Rola de supino para prono sobre o lado esquerdo	Puxa-se com 1 mão	Não consegue
10- A partir do sentar, consegue deitar, com segurança, não acidentalmente		Não consegue
11- Consegue se sustentar com os antebraços e cabeça elevada	Segura a posição quando colocado	Não consegue
12- De prono, levanta a cabeça (com os braços ao lado do corpo)		Não consegue
13- Consegue ficar em 4 pontos ajoelhado e cabeça elevada	Segura-se na posição quando colocado	Não consegue
14- Consegue se sustentar ao estender os braços e a cabeça	Segura-se na posição quando colocado	Não consegue
15- Do deitado, consegue sentar, virando-se para os lados	A partir do prono	Não consegue
16- Engatinha	Engatinha, cabeça elevada	Não consegue
17-em supino, levanta a cabeça	Com flexão lateral	Não consegue
18- Fica em pé com auxílio de uma mão	Fica em pé com um mínimo suporte de tronco	Necessita de suporte de joelho/quadril
19- Fica em pé independentemente:>3	Fica em pé independente-mente:contar até 3	Fica em pé momentaneamente
20- Anda mais do que 4 passos	Anda de 2 a 4 passos	Não consegue

Anexo 6 - Hammersmith motor ability score for Duchenne Muscular Dystrophy

2 pontos	1 ponto	0 pontos
1-Levantar a cabeça	Flexiona a cabeça	Não consegue
2-Supino para prono a direita	Impulsiona-se com uma mão	Não consegue
3- Supino para prono a esquerda	Impulsiona-se com uma mão	Não consegue
4-Prono para supino a direita	Impulsiona-se com uma mão	Não consegue
5- Prono para supino a esquerda	Impulsiona-se com uma mão	Não consegue
6- Passar para sentado		Não consegue
7- Ficar sentado	Com apoio	Não consegue
8-Levantar do repouso		Não consegue
9- Ficar em pé	Com apoio	Não consegue
10- Em pé sobre os calcanhares	Com Apoio	Não consegue
11- Em pé na ponta dos pés	Com apoio	Não consegue
12- Em pé sobre perna direita	Com apoio	Não consegue
13- Em pé sobre a perna esquerda	Com apoio	Não consegue
14- Pular com a perna direita	Com apoio	Não consegue
15- Pular com a perna esquerda	Com apoio	Não consegue
16- Levantar da cadeira	Com apoio	Não consegue
17- subir degrau/perna direita	Com apoio	Não consegue
18- subir degrau/ perna esquerda	Com apoio	Não consegue
19- descer degrau/perna direita	Com apoio	Não consegue
20 – descer degrau/perna esquerda	Com apoio	Não consegue

Anexo 7 - Índice de Barthel

COMER
(10) Independente. Capaz de comer sozinho e em um tempo razoável.
(5) Necessita de ajuda para cortar a carne ou o pão, mas é capaz de comer sozinho.
(0) precisa ser alimentado por outra pessoa
TOMAR BANHO
(5) Independente. Inclui entrar e sair do banho
(0) Dependente
VESTIR-SE
(10) Independente
(5) Necessita de ajuda, realiza pelo menos a metade das atividades.
(0) Dependente
HIGIENE
(5) Independente
(0) Necessita de ajuda
CONTROLE INTESTINAL
(10) Sem intercorrências.
(5) Acidentes ocasionais.
(0) incontinência
CONTROLE URINÁRIO
(10) Sem intercorrências
(5) Acidentes ocasionais. Necessita de sonda.
(0) Incontinência
USO DO SANITARIO
(10) Independente
(5) Necessita de ajuda. Pode limpar-se sozinho
(0) Dependente
MUDANÇA DA CADEIRA PARA CAMA
(15) Independente
(10) Ajuda mínima. Supervisão
(5) Grande ajuda
(0) Dependente
DEAMBULAÇÃO
(15) Independente. Pode andar por 50 metros
(10) Necessita de supervisão ou de pequena ajuda física
(5) Independente na cadeira de rodas
(0) Dependente
SUBIR E DESCER ESCADAS
(10) Independente
(5) Necessita de ajuda ou supervisão
(0) Dependente
TOTAL

Anexo 8 – Relatório de Fisioterapia

Paciente: _____

Fisioterapeuta: _____ Telp/contato: _____

Centro de Reabilitação _____ Número de sessões p/semana: _____

Data: _____ Período de cada sessão: _____

Fisioterapeuta, por favor, assinale a(s) opção(ões) que contêm as metas de seu tratamento:

CINESIOTERAPIA CONVENCIONAL	
Manutenção da força	
Aumentar ou manter a amplitude de movimento articular	
Estimular o desenvolvimento neuropsicomotor	
Estimular as reações de equilíbrio, proteção e retificação	
Estimular a locomoção e a marcha	
Prevenir ou minimizar a instalação de encurtamentos musculares ou deformidades	
Melhorar a capacidade respiratória	
Favorecer o posicionamento adequado através do uso de adaptações e órteses	
Orientar a família quanto ao manuseio adequado e posicionamento	
Algum outro objetivo? Qual?	

Anexo 9 – Relatório de Hidroterapia

Paciente: _____

Fisioterapeuta: _____ Tel./contato: _____

Centro de Reabilitação: _____ Número de sessões p/semana: _____

Data: _____ Período de cada sessão: _____

Fisioterapeuta, por favor, assinale a(s) opção (ões) que contêm as metas de seu tratamento:

HIDROTERAPIA	
Manutenção da força	
Melhorar e manter a movimentação ativa	
Melhorar/manter a ADM e prevenir deformidades	
Melhorar e manter a capacidade cardio-respiratória	
Promover independência no meio-líquido	
Promover interação social	
Melhorar a capacidade funcional	
Algum outro objetivo? Qual?	

Anexo 11- Valores individuais da goniometria antes e depois do período de tratamento.

Pacientes	Flexão ombro		Abdução ombro		Extensão cotovelo		Extensão quadril		Abdução quadril		Adução quadril		Flexão joelho		Extensão joelho		Dorsiflexão tornozelo	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
BSS	160	180	160	100	-5	18	7	8	30	32	15	15	140	140	10	5	10	8
	160	180	160	100	-5	18	7	8	30	32	15	15	140	140	10	5	10	8
CGTF	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	17	16
	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	17	16
CEGM	170	170	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	10	10
	164	170	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	10	10
GNC	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
CSF	180	180	180	180	-10	-10	10	10	45	45	15	15	138	140	0	0	8	10
	180	180	180	180	-10	-10	10	10	45	45	15	15	138	140	0	0	8	10
DVS	180	180	180	180	20	36	10	10	45	45	15	15	100	126	20	30	20	20
	180	180	180	180	18	36	10	10	40	45	10	15	90	126	20	28	14	16
DOVS	180	180	180	180	0	0	6	8	16	30	10	10	140	140	6	0	10	4
	180	180	180	180	0	0	6	8	16	30	10	10	140	140	6	0	10	4
ESM	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
FNAN	180	180	140	180	-4	-2	4	6	40	42	10	8	120	130	-2	0	20	20
	180	180	140	180	-4	-2	2	6	40	42	10	8	120	130	-2	0	20	20
HLR	178	180	180	180	10	10	6	4	45	45	6	8	80	90	10	20	18	12
	178	180	180	180	10	10	6	4	45	45	6	8	80	90	10	20	18	12

Continua

Anexo 11- Valores individuais da goniometria antes e depois do período de tratamento

(Continuação)

Pacientes	Flexão ombro		Abdução ombro		Extensão cotovelo		Extensão quadril		Abdução quadril		Adução quadril		Flexão joelho		Extensão joelho		Dorsiflexão tornozelo	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
JAN	110	160	110	118	0	0	10	10	45	45	15	15	110	120	20	10	10	20
	100	160	90	118	0	0	10	8	38	36	15	15	110	120	20	10	6	20
JPOF	180	180	180	180	-10	-16	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
	180	180	180	180	-10	-16	10	10	45	45	15	15	140	140	0	0	20	20
LVC	180	170	180	178	10	20	6	6	20	26	6	8	70	80	10	12	10	8
	180	170	180	178	10	20	4	4	10	12	6	8	70	80	10	12	10	8
MEFB	180	180	180	180	-10	-10	10	10	45	15	15	15	140	140	0	0	10	16
	180	180	180	180	-10	-10	8	8	45	15	15	15	140	140	0	0	10	16
MHAS	170	170	170	170	0	0	6	6	26	30	10	10	90	120	50	20	10	12
	170	170	170	170	0	0	4	6	26	30	10	10	88	120	50	20	8	12
MSRS	180	180	178	176	8	6	10	10	40	45	15	15	130	126	10	12	16	18
	180	180	178	176	8	6	10	10	40	45	15	15	130	126	10	12	16	18
PMM	180	180	180	140	0	0	NO	NO	20	30	15	15	136	140	10	16	20	20
	180	180	180	140	0	0	NO	NO	20	30	15	15	136	140	10	16	20	20
PKGS	170	180	176	180	-2	-4	10	10	45	45	15	15	140	140	-4	10	16	18
	170	180	176	180	-2	-4	6	8	45	45	15	15	140	140	-4	10	10	18
PGC	100	106	110	106	26	30	NO	NO	16	10	4	6	70	62	70	56	6	4
	100	106	110	106	26	30	NO	NO	16	10	4	6	70	62	70	56	2	4
PHGM	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	20	16	10	10
	180	180	180	180	0	0	10	10	45	45	15	15	140	140	20	16	10	10
TVP	180	180	180	180	-10	-8	10	10	45	45	15	15	140	140	10	14	16	10
	180	180	180	180	-10	-8	10	10	45	45	15	15	140	140	10	14	16	10
VHBS	160	160	152	154	50	56	NO	NO	20	26	6	8	76	60	30	40	4	2
	160	160	152	154	50	56	NO	NO	20	26	6	8	76	60	30	40	2	2

NO= Angulação não obtida por causa do encurtamento; 1ª linha = avaliação inicial; 2ª linha = avaliação final

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

NOMES	Flexão ombro		Extensão de ombro		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão de quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		Adução de quadril		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		Flexão plantar de tornozelo		Tronco				
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext					
BSS	2	2	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	3	3	1ª Aval.			
	2	2	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	3	3	2ª Aval.			
	2	2	1	1	2	2	1	2	3	3	2	2	3	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	3	3	3ª Aval.			
	2	2	1	1	2	2	1	2	3	3	2	2	3	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	3	3	4ª Aval.			
	2	2	1	1	2	2	1	2	3	3	1	1	3	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	3	3	5ª Aval.			
CGTF	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	1ª Aval.		
	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2ª Aval.		
	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3ª Aval.		
	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	4ª Aval.		
	3	3	2	2	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4-	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	2	5ª Aval.		
CEGM	4	4	4+	4+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4-	4-	4-	4-	4	4	4-	4-	4+	4+	4+	4+	4	4	1ª Aval.		
	4	4	4+	4+	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4-	4	4	4	4-	4-	4-	4-	4	4	4-	4-	4+	4+	4+	4+	4	4	2ª Aval.		
	4+	4+	4+	4+	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4-	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4	4	4+	4+	4+	4+	4	4	3ª Aval.		
	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4-	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4	4	4ª Aval.		
	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4-	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4	4	5ª Aval.		
GNC	3	3	1	1	3	3	4	4	4-	4-	2	4-	4	4	4	4	2	2	1	1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	1ª Aval.
	3	3	1	1	3	3	4	4	3	3	2	4-	3	2	3	3	2	2	1	1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	2ª Aval.
	3	3	1	1	3	3	4-	4-	3	3	2	4-	3	2	3	3	2	2	1	1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	3ª Aval.
	3	3	1	1	3	3	4-	4-	3	3	2	4-	3	2	3	3	2	2	1	1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	4ª Aval.
	3	3	1	1	3	3	4-	4-	3	3	2	4-	3	2	3	3	2	2	1	1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	5ª Aval.

Continua

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

(Continuação)

NOMES	Flexão ombro		Extensão de ombro		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão de quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		ão Aduç de quadril		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		Flexão plantar de tornozelo		Tronco		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext			
CSF	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4+	4+	4	4-	4	4	4	4	3	3	4-	4-	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	3	4+	4+	4+	4+	4	4	1ª Aval.
	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4+	4+	4	4-	4	4	4	4	3	3	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4-	3	4+	4+	4+	4+	4	4	2ª Aval.
	4	4	3	3	4	4-	4-	4	4+	4+	4-	4-	4+	4+	4	4	3	3	4-	3	4-	4	4-	3	4-	4-	4-	3	4+	4+	4+	4+	4	4	3ª Aval.
	4	4	3	3	4	4-	4-	4-	4+	4+	4-	3	4+	4+	4+	4+	3	3	3	2	4	4	3	3	4	4	4-	3	4+	4+	4+	4+	4	4	4ª Aval.
	4	4	3	3	4-	4-	4-	4	4+	4+	4-	3	4+	4+	4+	4+	3	3	3	2	4	4	3	3	4	4	4-	3	4+	4+	4+	4+	4	4	5ª Aval.
DVS	3	3	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1ª Aval.
	3	3	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	2ª Aval.
	3	3	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	3ª Aval.
	3	3	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	4ª Aval.
	3	3	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	5ª Aval.
DOVS	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4+	4+	2	2	2	2	4-	3	2	2	4-	4-	1	2	4+	4+	4+	4+	4-	3	1ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	2	2	2	2	4-	3	2	2	4-	4-	2	2	4+	4+	4+	4+	4-	3	2ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	2	2	2	2	4-	3	2	2	4-	4-	2	2	4+	4+	4+	4+	4-	3	3ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	2	2	2	2	4-	3	3	3	4-	4-	2	2	4+	4+	4+	4+	4	3	4ª Aval.
	4	4-	3	3	4-	4-	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	2	2	2	2	4-	3	3	3	4-	4-	2	2	4+	4+	4+	4+	4	4	5ª Aval.
ESM	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	1ª Aval.	
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	2ª Aval.	
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3ª Aval.	
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4ª Aval.	
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	5ª Aval.	

Continua

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

(Continuação)

NOMES	Flexão ombro		Extensão de ombro		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão de quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		Adução de uadrilq		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		Flexão plantar de tornozelo		Tronco				
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext					
FNAN	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	3	3	3	3	2	3	1ª Aval.		
	3	3	4-	3	3	3	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	2ª Aval.		
	4-	4-	4-	3	4-	4-	4-	4	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3ª Aval.	
	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	4-	4	4	4+	4+	4	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	3	3	3	3	3	3	4	4	4ª Aval.
	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	2	2	1	1	2	2	2	2	3	2	2	3	3	3	3	4	4	5ª Aval.		
HLR	4-	4-	4-	4-	4	4	4-	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	3	2	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	4	4	1ª Aval.		
	4-	4-	4-	4-	4-	4-	4-	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	4	4	2ª Aval.		
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	3	4-	4-	3	3	4-	3	4-	3	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	4	4	3ª Aval.		
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	3	4-	4-	3	3	4-	3	4-	3	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	4	4	4ª Aval.		
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	3	4-	4-	3	3	4-	3	4-	3	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	4	4	5ª Aval.		
JAN	2	2	1	2	2	2	1	1	3	3	1	1	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	3	3	3	1ª Aval.		
	2	2	1	2	2	2	2	2	3	3	1	1	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	3	3	3	2ª Aval.		
	2	2	1	2	2	2	2	2	3	3	1	1	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	3	3	3	3ª Aval.		
	2	2	1	2	2	2	2	2	3	3	1	1	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	3	3	3	4ª Aval.		
	2	2	1	2	2	2	2	2	3	3	1	1	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	3	3	3	5ª Aval.		
JPOF	4	4	4+	4+	4	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	4+	4+	4+	4+	4	5	1ª Aval.		
	4	4	4+	4+	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	4+	4+	4+	4+	4	5	2ª Aval.		
	4	4	4+	4+	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4+	4+	4+	4+	4	5	3ª Aval.		
	4	4	4+	4+	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4+	4+	4+	4+	4	5	4ª Aval.		
	4	4	4+	4+	4	4	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4+	4+	4+	4+	4	5	5ª Aval.		

Continua

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

(Continuação)

NOMES	Flexão ombro		Extensão de ombro		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão de quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		Adução de quadril		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		Flexão plantar de tornozelo		Tronco		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext			
LVC	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	1ª Aval.
	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2ª Aval.	
	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3ª Aval.	
	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4ª Aval.	
	3	3	2	2	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4-	4-	3	3	5ª Aval.
MEFB	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	1ª Aval.
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	2ª Aval.
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3ª Aval.
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4-	4-	4+	4+	4+	4+	5	5	4ª Aval.
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4+	4+	4+	4+	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4-	4-	4+	4+	4+	4+	5	5	5ª Aval.
MHAS	2	3	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	1ª Aval.
	2	3	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	2ª Aval.
	2	3	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	3ª Aval.
	2	3	1	1	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	4ª Aval.
	2	3	1	1	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	1	5ª Aval.
MSRS	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4-	4-	4-	4	4	4	4	4-	3	4-	3	4-	3	4-	3	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	1ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4-	4-	4-	4	4	4	4	4-	3	4-	3	4-	3	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	2ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4-	4-	4-	4	4	4	4	4-	3	4-	3	4-	3	3	3	4	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	3ª Aval.
	3	3	3	3	3	3	4-	4-	3	3	3	3	4	4	4	4	4-	3	4-	3	4-	3	3	3	4	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	4ª Aval.
	3	3	2	2	3	3	4-	4-	3	3	3	3	4	4	4	4	4-	3	4-	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	4	4	4	4	4	4	5ª Aval.

Continua

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

(Continuação)

NOMES	Flexão ombro		Extensão e ombrod		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão de quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		Adução de quadril		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		o Flexã plantar de tornozelo		Tronco		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext			
PMM	2	2	2	2	2	2	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	2	4	4	4	4	4	1ª Aval.	
	2	2	2	2	2	2	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	2	4	4	3	3	4	4	2ª Aval.
	2	2	2	2	2	2	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	2	4-	4-	3	3	4	4	3ª Aval.
	2	2	2	2	2	2	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4ª Aval.
	2	2	2	2	2	2	4-	4-	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	5ª Aval.
PKGS	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1ª Aval.
	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	2ª Aval.
	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	4-	4-	4-	4-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3ª Aval.
	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	1	1	2	2	2	2	4	4	4ª Aval.
	4-	4-	3	3	4-	4-	4	4	4-	4-	3	3	4	4	4	4	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	1	1	2	2	2	2	4	4	5ª Aval.
PGC	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1ª Aval.
	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2ª Aval.
	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3ª Aval.
	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4ª Aval.
	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5ª Aval.
PHGM	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	1ª Aval.	
	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2ª Aval.	
	3	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3ª Aval.	
	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	3	3	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	4ª Aval.	
	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	3	3	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	5ª Aval.	

Continua

Anexo 12 - Evolução individual do MRC nas 5 avaliações ao longo do período de tratamento

(Continuação)

	Flexão ombro		Extensão de ombro		Abdução de ombro		Adução de ombro		Flexão de cotovelo		Extensão de cotovelo		Flexão de punho		Extensão de punho		Flexão e d quadril		Extensão de quadril		Abdução de quadril		Adução de quadril		Flexão de joelho		Extensão de joelho		Dorsiflexão de tornozelo		Flexão plantar de tornozelo		Tronco	
NOMES	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	Fl	Ext		
TVP	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	3	4-	4-	3	3	3	3	4	4	3	3	4	4	4	4	5	5
	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4	4	3	3	4-	4-	3	3	3	3	4	4	3	3	4	4	4	4	4+	4+
	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4	4	3	3	4-	4-	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	4+	4+
	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4	4	3	3	4-	4-	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	4+	4+
	4-	4-	4	4	4-	4-	4	4	4	4	4-	4-	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	4-	4-	3	3	4	4	4	4	4+	4+
VHBS	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3

Aval.: avaliação

Anexo 13 - Valores individuais do HMAS nas 5 avaliações realizadas antes e durante o tratamento

Pacientes	BSS	CGTF	CEGM	GNC	CSF	DVS	DOVS	ESM	FNAN	HLR	JAN	JPOF	LVC	MEFB	MHAS	MSRS	PMM	PKGS	PGC	PHGM	TVP	VHBS
0 aval	6	17	32	28	24	18	24	22	20	36	4	23	12	24	4	22	8	20	2	8	28	8
3 aval	6	17	32	28	24	18	24	22	33	36	4	23	17	24	3	22	8	22	2	8	27	7
6 aval	6	20	32	28	24	18	24	22	33	35	4	23	20	24	6	20	8	22	2	8	26	7
9 aval	6	23	32	28	24	18	24	22	33	35	4	23	22	24	8	20	8	22	2	8	26	7
12 aval	6	23	32	28	24	18	24	22	36	35	4	23	22	24	8	18	8	22	2	8	26	7

Anexo 14 - Valores individuais do Índice de Barthel nas 5 avaliações realizadas antes e durante o tratamento

Pacientes	BSS	CGTF	GNC	CEGM	CSF	DVS	DOVS	ESM	FNAN	HLR	JAN	JPOF	LVC	MEFB	MHAS	MSRS	PMM	PKGS	PGC	PHGM	TVP	VHBS
0 aval	15	0	40	75	85	0	90	0	40	40	20	85	45	0	0	100	40	0	10	0	70	25
3 aval	15	0	40	75	85	0	90	0	40	30	20	85	45	0	0	100	40	0	10	0	70	25
6 aval	15	0	40	80	85	0	95	0	40	40	20	95	45	0	0	100	40	0	10	0	70	25
9 aval	15	0	40	95	85	0	95	0	40	40	20	95	45	0	0	100	40	0	10	0	70	25
12 aval	15	0	40	95	85	0	95	0	40	40	20	95	50	0	0	100	40	0	10	0	70	25

Anexo 15 - Valores individuais da cronometragem de tempo nas 5 avaliações realizadas antes e durante o tratamento

Pacientes	BSS	CGTF	GNC	CEGM	CSF	DVS	DOVS	ESM	FNAN	HLR	JAN	JPOF	LVC	MEFB	MHAS	MSRS	PMM	PKGS	PGC	PHGM	TVP	VHBS
0 aval	0	0	0	9 s	13 s	0	13 s	24 s	0	0	0	16 s	0	40 s	0	40 s	0	0	0	0	20 s	0
3 aval	0	0	0	9 s	13 s	0	13 s	22 s	0	0	0	12 s	0	40 s	0	40 s	0	0	0	0	25 s	0
6 aval	0	0	0	9 s	13 s	0	13 s	20 s	0	0	0	13 s	0	20 s	0	45 s	0	0	0	0	25 s	0
9 aval	0	0	0	9 s	10 s	0	10 s	20 s	0	0	0	13 s	0	10 s	0	47 s	0	0	0	0	25 s	0
12 aval	0	0	0	9 s	11 s	0	10 s	20 s	0	0	0	13 s	0	10 s	0	46 s	0	0	0	0	18 s	0