JÉSSICA GOMES MARIM

Função e força muscular em pacientes brasileiros com calpainopatia

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Fátima Aparecida
Caromano

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana Callil Voos

São Paulo
2018

JÉSSICA GOMES MARIM

Função e força muscular em pacientes brasileiros com calpainopatia

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Fátima Aparecida
Caromano

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana Callil Voos

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marim, Jéssica Gomes

Função e força muscular em pacientes brasileiros
com calpainopatia / Jéssica Gomes Marim. -- São
Paulo, 2018.

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

Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Fátima Aparecida Caromano.

Coorientadora: Mariana Callil Voos.

Descritores: 1.Distrofia muscular do cingulo dos
membros 2.Força muscular 3.Debilidade muscular
4.Calpaína 5.Doenças neuromusculares

USP/FM/DBD-201/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho e todas as minhas conquistas aos meus pais **Jorge Luiz Marim** e **Maria Aparecida Gomes Marim** que sempre me estimularam e apoiaram a trilhar por novos caminhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me conceder o dom da vida, por me guiar e iluminar meus caminhos.

Aos meus pais, Jorge Luiz Marim e Maria Aparecida Gomes Marim, por me incentivarem a trilhar pelos caminhos do conhecimento, vocês sempre primaram pela minha educação, muitíssimo obrigada!

À minha avó materna Maria Antônia Gomes (*in memoriam*), agradeço por deixar o seu legado e me ensinar os principais valores da vida.

Ao meu noivo Wellington Braga de Lima, agradeço por estar sempre ao meu lado, principalmente nesta gratificante etapa da minha vida quando se mostrou paciente, compassivo e compreensivo. Muito obrigada!

À minha orientadora Profa. Dra. Fátima Aparecida Caromano, que acreditou e sonhou junto comigo. Você me ensinou a viver no mundo da pesquisa e quando crescer, quero ser como você. Minha eterna gratidão!

À minha Coorientadora Profa. Dra. Mariana Callil Voos, agradeço pelo incentivo a voar cada vez mais alto pelo vasto mundo da pesquisa, suas ideias foram de grande valia para realização deste trabalho, muitíssimo obrigada!

À Profa. Ms. Isabela Pessa Anequini Leite, por todo apoio e paciência ao permitir o acompanhamento das avaliações fisioterapêuticas em pacientes com DNM, por organizar o banco de dados com o qual eu trabalhei neste estudo, ceder as imagens deste estudo e fazer a leitura final desta dissertação.

A Profa. Dra. Francis Meire Favero, por fazer a ponte entre as universidades UNIFESP e USP, unir e me inserir em sua rede do conhecimento, muitíssimo obrigada!

Ao Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, na pessoa da Profa. Dra. Mayana Zatz, por autorizar esta pesquisa e pela possibilidade de ampliar meus conhecimentos sobre doenças neuromusculares.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001"

“A dor da persistência é bem menor do que a dor de abandonar um sonho”

Fabio Teruel

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

A impressão dos exemplares desta dissertação será realizada de acordo com as instruções citadas no regulamento do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Principal.....	10
2.2 Secundários.....	10
3. MÉTODO.....	11
3.1 Tipo de estudo.....	11
3.2 Casuística.....	11
3.3 Local do estudo.....	11
3.4 Procedimentos.....	12
3.5 Análise dos dados.....	15
3.6 Considerações éticas.....	16
4. RESULTADOS.....	17
4.1 Caracterização da população estudada.....	17
4.2 Correlação entre as variáveis estudadas, corrigidas por idade e tempo de doença	23
4.2.1 Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e a medida de amplitude de movimento	23
4.2.2 Correlação entre os escores de função (Vignos, MIFT, TC10m e EK) com todas as variáveis pesquisadas	24
4.3 Comparação da força muscular e ADM entre os hemisférios direito e esquerdo	30
5. DISCUSSÃO.....	32
6. CONCLUSÃO.....	42
Anexos.....	43
Referências.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Avaliação da força muscular manual (posicionamento e graus de força muscular)	13
Tabela 2 - Caracterização da idade, tempo de doença e início dos sintomas (em anos) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)	18
Tabela 3 – Caracterização do índice de força muscular (MRC) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)	19
Tabela 4– Caracterização da média da amplitude de movimento passiva dos pacientes estudados, por quartis (N=50)	20
Tabela 5- Caracterização da função (Vignos, MIFT, TC10m e EK) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)	21
Tabela 6 – Correlação entre o índice de força muscular geral (MRC) e as médias dos valores da amplitude de movimento passiva, corrigidos por idade e tempo de doença (N=50)	23
Tabela 7 - Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e o escore pela Escala de estadiamento de Vignos, corrigidos por idade e tempo de doença (N =50)	24
Tabela 8 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e escore total MIFT, corrigidos por idade e tempo de doença (N=50)	25
Tabela 9 – Correlação entre a média de amplitude de movimento passiva e o escore total a MIF, corrigidos por idade e tempo de doença (N= 50)	26
Tabela 10 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e os escores do Tempo de caminhada de 10 metros (TC10m) para o subgrupo deambuladores (N=24)	28

Tabela 11– Correlação entre a média de ADM e os escores do TC10m para o subgrupo deambuladores (N=24)	29
Tabela 12 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e o escore obtido pela escala <i>Egen Klassifikation</i> (EK) para o subgrupo cadeirantes (N=26)	29
Tabela 13 – Correlação entre a média de amplitude de movimento passiva e o escore obtido pela escala Egen Klassifikation (EK) para o subgrupo cadeirantes (N=26)	30
Tabela 14 – Comparação da força muscular geral entre os hemisferos D e E (N=50)...	31
Tabela 15 - Comparação entre a amplitude de movimento passiva geral dos hemisferos direito e esquerdo (N=50)	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representativo de algumas das proteínas da fibra muscular que quando deficientes causam as distrofias musculares de cinturas 7

Figura 2 – 2A) Acima e à esquerda: escapula alada; 2B) Acima e à direita: atrofia de bíceps braquial; 2C) Abaixo e à esquerda: base alargada; 2D) Abaixo e à direita: atrofia de panturrilhas 22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da Distrofia muscular de cinturas autossômica dominante (DMC1) e autossômica recessiva (DMC2)	2
Quadro 2: Distribuição da distrofia muscular do cingulo dos membros, de acordo com o subtipo, em todo o mundo	5

LISTA DE ABREVIATURAS

ADM.	Amplitude de movimento
AD.	Autossômica dominante
AR.	Autossômica recessiva
CEGH-CEL.	Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco
DMC.	Distrofias musculares de cinturas-membros
DMD.	Distrofia muscular de Duchenne
DMB.	Distrofia muscular de Becker
D.	Direito
DD.	Decúbito dorsal
DL.	Decúbito lateral
DV.	Decúbito ventral
DNA.	Ácido desoxirribonucleico
E.	Esquerdo
et al.	E outros
Ex.	Exemplo
IBUSP.	Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo
MMSS.	Membros superiores
MMIL.	Membros inferiores
Min.	Mínimo.
Máx.	Máximo.
DP.	Desvio Padrão.
IQR.	Intervalo de quartil.
IC95%.	Intervalo de confiança de 95%.
t.	Tamanho de efeito
TMM.	Teste de força muscular manual
MRC.	<i>Medical Research Council</i>
MIF.	Escala de Medida de Independência Funcional
MIFT.	Escala de Medida de independência funcional total
TC10m.	Teste de caminhada de 10 metros
EK.	Escala <i>Egen Klassifikation</i> (EK)

RESUMO

Marim JG. *Função e força muscular em pacientes brasileiros com calpainopatia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018. 59p.

Contextualização - A distrofia muscular de cinturas tipo 2A ou calpainopatia é uma desordem causada pelas mutações no gene CAPN3 (15q15.1) que codifica a calpaína. Entender como ocorre a perda de força muscular, da mobilidade articular e suas relações com a função nestes pacientes pode auxiliar na melhor compreensão da evolução da doença e indicar os biomarcadores pertinentes para o acompanhamento desta doença.

Objetivo - Descrever e correlacionar a força muscular, a amplitude de movimentos articulares (ADM) e a função de um grupo de pacientes brasileiros com distrofia muscular de cinturas tipo 2A (calpainopatia). **Método** – Trata-se de um estudo transversal. A população estudada foi composta por 50 pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Foram coletados os dados de força muscular (Medical Research Council - MRC), amplitude de movimento, escala de Vignos, escala de Medida de Independência Funcional (MIF), teste de caminhada de 10 metros (TC10m) e Escala Egen Klassifikation (EK). Para análise de correlação entre a força muscular e função foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman. **Resultados** - Houve correlação positiva forte entre o índice de força muscular de cotovelo e o escore da Escala de Medida de independência funcional total (MIFT) ($\rho=0.70$) e correlação negativa forte entre a Escala de Vignos e escore da MIFT ($\rho=-0.90$). No teste de caminhada de 10 metros, a média do tempo utilizado pelos participantes foi de 17.82 segundos. Os resultados mostraram correlação negativa moderada entre o escore da escala EK e o índice de força muscular (MRC) dos segmentos corporais do cotovelo ($\rho=-0.51$) e punho ($r=-0.40$) para o subgrupo cadeirantes. A amplitude de movimento não é um biomarcador pertinente para o acompanhamento da doença, pois não apresentou correlação com as demais variáveis deste estudo. A maioria dos pacientes apresentou limitações articulares na região de joelho e tornozelo, condizentes com outras pesquisas. A comparação da força muscular entre os músculos extensores dos joelhos direito e esquerdo mostrou diferença significativa ($p<0.02$). **Conclusão** - Amostra brasileira apresentou incidência similar com os países do continente europeu (32%). Os escores de força muscular mostraram correlação com a função motora. Nossos achados permitem determinar, com melhor embasamento, os biomarcadores funcionais força muscular e função como os mais indicados na prática clínica e de pesquisa.

Descritores: distrofia muscular do cingulo dos membros, força muscular, debilidade muscular, calpaína, doenças neuromusculares.

ABSTRACT

Marim JG. *Function and muscle strength in Brazilian patients with calpainopathy* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018. 59p.

Contextualization – Limb-girdle muscular dystrophy type 2A or calpainopathy is a disorder caused by mutation in the CAPN3 gene (15q15.1) that codes for calpain. Understanding how loss of muscular strength, joint mobility and their relationship with the function in these patients can help in better understanding the evolution of the disease and indicate the biomarkers pertinent to the follow-up of this disease. **Objective** - To describe and correlate muscle strength, range of joint movements (ROM) and function of a group of Brazilian patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). **Method** – This is a cross-sectional study. The studied population was composed for 50 patients at the Center for the Study of the Human Genome (CSHG) of the Institute of Biosciences of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil. The data recorded were muscle strength (Medical Research Council – MRC), range of motion, Vignos scale, Functional Independence Measure (FIM), 10-meter walk test and Egen Klassifikation scale (EK). Para análise de correlação entre a força muscular e função foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman. **Results** – There was a strong positive correlation between MRC and FIM ($\rho=0.70$) and negative correlation between the Vignos Scale and FIM ($\rho= -0.90$). The 10-meter walk test, the mean time used by participants was 17.82 seconds. The results showed a moderate negative correlation between the EK scale score and the MRC of the elbow ($\rho = -0.51$) and wrist ($r = -0.40$) for the wheelchair subgroup. The range of motion is not a biomarker pertinent to the disease follow-up, since it did not present a correlation with the other variables of this study. The patients had contractures around the knee and ankle, is in keeping with what other studies. The comparison of muscle strength between the extensor muscles of the right and left knees showed a significant difference ($p < 0.02$). **Conclusion** – Brazilian sample had an incidence similar with the countries of the European continent (32%). The scores of muscle strength and motor function showed correlation. Our findings allow us to determine, with better foundation, functional biomarkers muscle strength and function as the most indicated in clinical practice and research.

Descriptors: muscular dystrophies, limb girdle, muscle strength, muscle weakness, calpain, neuromuscular diseases

INTRODUÇÃO

Distrofias musculares de cinturas

A distrofia muscular do cingulo dos membros (DMC) compõem um grupo heterogêneo de desordens genéticas caracterizado por fraqueza muscular progressiva e atrofia simétrica, com predomínio na região do cingulo dos membros superiores (MMSS), membros inferiores (MMII) e tronco (Zatz et al., 2003; Nigro e Savarese, 2014). Conforme a progressão da doença pode ser acometida a musculatura distal dos membros, os músculos cardíacos e os respiratórios (Albuquerque, 2013; Richard et al., 2016).

Em 1995, no “*European Neuromuscular Centre Workshop*” foram estabelecidos critérios mais precisos para a classificação das distrofias musculares de cinturas, as formas autossômicas dominantes foram denominadas DMC1 e as autossômicas recessivas, DMC2. Em 2013, foram classificadas com letras (ex: DMC1A, DMC1B, etc.), em ordem alfabética, de acordo com a identificação cronológica das correspondentes mutações dos genes (Torella et al., 2013).

Atualmente, a atualização da nomenclatura acontece anualmente (<http://www.musclegenetable.fr>). Até o momento, existem 27 subtipos de distrofia muscular de cinturas, sendo oito deles referentes às alterações autossômicas dominantes (1A – H) e dezesseis autossômica recessiva (2A – 2Z) (Kaplan e Hamroun, 2014; Servián-Morilla et al., 2016; Wu et al., 2017). A classificação da doença e seus subtipos, segundo o *Gene Table of Neuromuscular Disorders* são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1: Classificação da Distrofia muscular de cinturas autossômica dominante (DMC1) e autossômica recessiva (DMC2).

Fenótipo da doença	Herança autossômica	Gene	Cromossomo	Proteína
DMC1A	AD	<i>MYOT</i>	5q31	Miotilina
DMC1B	AD	<i>LMNA</i>	1q22	Lamina A/C
DMC1C	AD	<i>CAV3</i>	3p25	Caveolina-3
DMC1D	AD	<i>DNAJB6</i>	7q36	Homólogo HSP-40, subfamília b, número 6
DMC1E	AD	<i>DES</i>	2q35	Desmina
DMC1F	AD	<i>TNPO3</i>	7q32.1-q32.2	<i>Transportin 3</i>
DMC1G	AD	<i>HNRPDL</i>	4q21	<i>Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like</i>
DMC1H	AD	?	3p23-p25	?
DMC2A	AR	<i>CAPN3</i>	15q15.1-q21.1	Calpaína 3
DMC2B	AR	<i>DYSF</i>	2p12-14	Disferlina
DMC2C	AR	<i>SGCG</i>	13q12	Gama-sarcoglicana
DMC2D	AR	<i>SGCA</i>	17q21	Alfa-sarcoglicana
DMC2E	AR	<i>SGCB</i>	4q12	Beta-sarcoglicana
DMC2F	AR	<i>SGCD</i>	5q33-q34	Delta-sarcoglicana
DMC2G	AR	<i>TCAP</i>	17q12	Teletonina
DMC2H	AR	<i>TRIM32</i>	9q33.2	<i>Tripartite motif-containing-32</i>
DMC2I	AR	<i>FKRP</i>	19q13.32	Proteína relacionada a fukutina
DMC2J	AR	<i>TTN</i>	2q31	Titina
DMC2K	AR	<i>POMT1</i>	9q34.1	Proteína-O-manosiltransferase 1
DMC2L	AR	<i>ANO5</i>	11p14-12	Anoctamina 5
DMC2M	AR	<i>FKTN</i>	9q31-q33	Fukutina
DMC2N	AR	<i>POMT2</i>	14q24.3	Proteína-O-manosiltransferase 2
DMC2O	AR	<i>POMGNT1</i>	1p34.1	Proteína-Omanose beta1,2-N-acetilglucosaminiltransferase
DMC2Q	AR	<i>PLEC1</i>	8q24	Plectina 1, proteína de ligação de filamento intermediário 500 kDa
DMC2R	AR	<i>DES</i>	2q35	Desmina
DMC2S	AR	<i>TRAPPC11</i>	4q35.1	<i>Traffickingproteinparticle complex11</i>
DMC2T	AR	<i>GMPPB</i>	3p21.31	GDP-manosepirofosforilase B
DMC2U	AR	<i>ISPD</i>	7p21.2	<i>Isoprenoidsynthasedomaincontaining</i>
DMC2V	AR	<i>GAA</i>	17q25.2-q25.3	<i>Acid alpha-glucosidasepreproprotein</i>
DMC2W	AR	<i>LIMS2</i>	2q14.3	<i>LIM andsenescentcellantigen-likedomains 2</i>
DMC2X	AR	<i>BVES</i>	6q21	<i>bloodvesselepicalsubstance</i>
DMC2Y	AR	<i>TOR1AIP1</i>	1q25.2	<i>Torsin A interactingprotein 1</i>
DMC2Z	AR	<i>POGLUT1</i>	3q13.33	<i>Protein O-Glucosyltransferase 1</i>

FONTE: <http://www.musclegenetable.fr/>

DMC: Distrofia muscular de cintura-membros; AD: Autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva.

Historicamente, a distrofias musculares de cinturas recebeu esta denominação na década de 1950, diferenciando-se das outras distrofias musculares já conhecidas, ligadas ao cromossomo X, Distrofia muscular de Duchenne (DMD) e Distrofia muscular de Becker (DMB) e da Distrofia fascioescapuloumeral (Langer, 2012; Mitsuhashi e Kang, 2012).

Em seu artigo clássico, Walton e Nattrass (1954) ressaltaram que o termo Distrofia Muscular de Cinturas deveria ser utilizado para casos com início nas primeiras três décadas de vida, pacientes com alterações predominantes na região do tronco e cinturas escapular e pélvica, sem envolvimento dos músculos faciais, pacientes com progressão do quadro clínico moderada, comumente autossômica recessiva, e para ambos os sexos. Com o progresso das pesquisas em avaliação dos distúrbios musculares, esta caracterização clínico-patológica foi contestada, devido à heterogeneidade clínica associada a outras condições, tais como, distúrbios metabólicos e as miopatias congênitas (Fardeau et al., 1996).

Outros músculos podem ser afetados em uma fase mais tardia, incluindo a musculatura distal dos membros, os músculos cardíaco, respiratórios, extraoculares e faciais (Mori-Yoshimura, et al., 2017; Okere et al., 2013).

O acometimento do músculo cardíaco pode desencadear a cardiomiopatia progressiva ou arritmias cardíacas, enquanto que a fraqueza da musculatura respiratória pode levar a complicações funcionais, havendo necessidade de suporte ventilatório noturno (Verhaert et al., 2011; Bushby et al., 2007).

O diagnóstico preciso da DMC pode ser desafiador, pois requer informações das manifestações clínicas e dos resultados de diversos exames, entre eles, a dosagem alterada da concentração plasmática de creatina quinase (CK), biópsia muscular apresentando

“mudanças distróficas” (degeneração/regeneração das fibras musculares), testes bioquímicos e teste genético molecular (Langer, 2012; Pegoraro e Hoffman, 2000).

As doenças podem se associar a diferentes tipos de mutações, *missense* (substituição de nucleotídeo que resulta em troca de aminoácido) *nonense* (a tradução da proteína é interrompida prematuramente, ocasionando a troca de um aminoácido por um códon de parada), deleções e inserções, o que tornam o estudo molecular dispendioso e trabalhoso (Albuquerque, 2013; Bushby, 1995; Pereira, 2001).

Os exames bioquímicos podem auxiliar na detecção precisa do subtipo da doença, o que possibilita acompanhar precocemente cada caso e tomar os cuidados específicos, considerando suas peculiaridades (Bushby, 2009).

A prevalência da DMC é de 1/14.500 nascidos vivos (Mahmood e Jiang, 2014), existindo variabilidade de acordo com o subtipo da doença e o país de origem (Narayanaswami et al., 2014). As formas autossômicas recessivas são relativamente mais comuns, correspondendo a 90% de todas as DMC (Nigro e Savarese, 2014; Guglieri et al., 2008).

O Quadro 2 apresenta a proporção relativa da distrofia muscular de cinturas na população brasileira e em todo o mundo (Zatz et al., 2003; Moore et al., 2006; Magri et al., 2012; Norwood et al., 2009; Lo et al., 2008; Topaloglu, 2013; Mahmood, 2013; Pathak et al., 2010; Sveen, 2006).

O curso clínico desse grupo de doenças apresenta grande variabilidade e os sintomas podem começar na infância ou na idade adulta. A progressão e a distribuição da fraqueza muscular variam consideravelmente entre os pacientes e os subtipos genéticos (Pegoraro e Hoffman, 2000; Cotta et al., 2014).

Quadro 2: Distribuição da distrofia muscular do cingulo dos membros, de acordo com o subtipo, em todo o mundo.

Autor (ano)	País	Pacientes	1B	1C	2A	2B	2C-F	2I	2L
Lo et al., 2008	Austrália	76 pacientes	1%	3%	8%	5%	2%	3%	---
Mahmood, 2013	China	26 pacientes	---	3%	17%	15%	3%	---	---
Magri et al., 2012	Itália	153 pacientes	---	2%	37%	27%	23%	9%	2%
Moore et al., 2006	USA	162 pacientes	---	1.5%	12%	18%	15%	15%	---
Norwood et al., 2009	Inglaterra	43 pacientes	8%	---	26%	5.9%	11.7%	19%	---
Pathak et al., 2010	Índia	75 pacientes	---	47%	---	---	---	---	---
Sveen, 2006	Dinamarca	75 pacientes	---	---	16%	2.6%	30.6%	50%	---
Topaloglu, 2013	Argélia	---	---	---	0.8%	13%	31%	---	---
Topaloglu, 2013	Tunísia	169 pacientes	---	76%	---	5.9%	8.2%	9.4%	---
Zatz et al., 2003	Brasil	120 famílias	---	---	32%	22%	32%	---	11%

A Calpaína 3 e a distrofia muscular do cingulo dos membros do tipo 2A

A calpaína é uma protease citoplasmática que requer os íons de cálcio para sua atividade. Embora sua função fisiológica ainda não seja totalmente conhecida, está implicada em uma variedade de processos celulares regulados por cálcio, como transdução de sinal, proliferação celular, progressão do ciclo celular, diferenciação, apoptose, fusão da membrana e atividade plaquetária. A desorganização de sua atividade

tem sido implicada em várias condições patológicas tais como a distrofia muscular do cingulo dos membros, a exemplo da DMC2A, também denominada de calpainopatia (Goll et al., 2003).

Nos sarcômeros, a calpaína 3 liga-se diretamente com a titina nas linhas M e regiões N2A, onde múltiplas proteínas formam complexos para responder aos sistemas de transdução de sinal miofibrilares. Curiosamente, a calpaína 3 altera a sua localização das linhas M para as regiões N2A (isoforma presente na banda I) à medida que os sarcômeros se ampliam (Ojima K et al., 2011).

As primeiras famílias a serem mapeadas geneticamente com a calpainopatia foram moradores na região sul do Oceano Índico (Reunião da Ilha – França) em 1989 (Fardeau et al., 1996). A distrofia muscular do cingulo dos membros tipo 2A ou calpainopatia é uma desordem causada pelas mutações no gene CAPN3 (15q15.1) que codifica a calpaína 3 (Luo et al., 2012; Toral-Ojeda et al., 2016). Esta protease é essencial na reparação e manutenção do músculo esquelético, pois modula as atividades de várias enzimas intracelulares, participa na degradação de proteínas, além de desempenhar um papel não proteolítico está envolvida no efluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático (Ojima et al., 2011; Hauerslev et al., 2012; Huang e Forsberg, 1998; Renjini, 2012). A Figura 1 é um esquema da relação entre algumas proteínas das fibras musculares e suas respectivas doenças, as distrofias musculares de cintura-membros.

Figura 1 - Esquema representativo de algumas das proteínas da fibra muscular que quando deficientes causam as distrofias musculares de cinturas. FONTE: Leite, 2017 (adaptado de Lorenzo, 2007 e Gonzáles, 2013).

Legenda: DMC: distrofia muscular de cinturas (subtipos 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J).

O quadro clínico desta doença é de caráter progressivo, neuroevolutivo, com início entre 8 e 15 anos e os primeiros sinais e sintomas são de fraqueza muscular proximal com predomínio em cingulo pélvico. Os músculos abdutores do quadril, habitualmente são preservados (Richard et al., 1995; Urtasun et al., 1998; Richard et al., 1997). Poucos estudos detalham pobremente as características de força muscular e função nestes pacientes.

Avaliação da força muscular, amplitude de movimento e função em pacientes com distrofia muscular

O teste de força muscular manual (TMM), desenvolvido inicialmente por Robert W. Lovett em 1912, ainda é a ferramenta mais utilizada para avaliar clinicamente a força muscular de pacientes com distrofias musculares. O sistema de classificação da força

muscular é dividido em cinco níveis, utilizando a força da gravidade como resistência (Florence et al., 1992).

Uma descrição do método de avaliação de força muscular desenvolvido por Lovett e publicado em 1932, apresentava as seguintes classificações: “*Ausente*”, “*Vestigial*”, “*Ruim*”, “*Regular*”, “*Bom*” e “*Normal*” (Kendall e McCreary, 2007).

Em 1949, Kendall e colaboradores estabeleceram a classificação numérica de 0 a 5 para quantificar as alterações de força muscular, sendo que, quanto maior a pontuação, melhor o desempenho físico (Cuthbert e Goodheart, 2007).

Em associação ao teste de força muscular manual, a fórmula proposta pelo *Medical Research Council* (MRC) foi amplamente aceita, fornecendo indicadores de desempenho de grupos musculares por meio de escores percentuais (Kendall e McCreary, 1983; Parreira et al., 2007; Compston, 2010; Diniz et al., 2012; Scott et al., 1982).

A medida objetiva da amplitude de movimento articular auxilia na compreensão do encurtamento muscular, por vezes associado com a fraqueza. É realizado tradicionalmente, utilizando o goniômetro desde 1914. Trata-se de um instrumento de fácil aplicação e portabilidade, não invasivo, e de baixo custo (Norkin e White, 1997; Marques, 1997; Venturini, 2006; Lea e Gerhardt, 1995; Batista et al., 2006; Boone et al., 1978).

Na calpainopatia, em consequência à fraqueza muscular e em alguns casos à presença de encurtamentos, ocorrem alterações na marcha e dificuldade nas realizações de atividades rotineiras, tais como, correr e subir escadas. Com a evolução da doença, os pacientes perdem a capacidade de deambular e passam a fazer uso de cadeira de rodas (Sáenz et al., 2005; Shin et al., 2007).

Dentre os métodos disponíveis para avaliação da função destaca-se a escala de Medida de Independência Funcional (MIF). Este instrumento categoriza, por meio de escores, a incapacidade de pacientes com restrições funcionais de origem variada (Granger, 1986; Riberto, 2001; Riberto et al., 2004; Martins et al., 2013).

O teste de caminhada de 10 metros (TC10m) é utilizado para avaliação da marcha, por meio da mensuração do tempo de execução da atividade (Watson, 2002).

A avaliação funcional dos cadeirantes é com frequência realizada por meio da escala *Egen Klassifikation* (EK), desenvolvida na Dinamarca, que tem como objetivo quantificar o grau de limitação funcional de pacientes em fase avançada de doenças incapacitantes, como as doenças neuromusculares (Steffensen et al., 2001; Martinez et al., 2006).

A tomada de decisão clínica depende, em boa parte, dos resultados obtidos a partir do uso das ferramentas de avaliação, assim como, a análise evolutiva do tratamento proposto (Hukuda, 2009). Na área de doenças neuromusculares, de forma geral, pesquisas relatam que os escores de força muscular e escores de função são correlacionados entre si (Nunes et al., 2014; Uchikawa et al., 2004; Lue, 2000a, Lue, 2000b).

Entender como ocorre a perda de força muscular, da mobilidade articular e suas relações com a função em pacientes com calpainopatia, ainda não descritas na literatura, pode auxiliar na melhor compreensão da evolução da doença e indicar biomarcadores pertinentes para o acompanhamento desta doença.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo principal

Descrever a força muscular, amplitude de movimento e função de um grupo de pacientes brasileiros com distrofia muscular de cinturas tipo 2A (calpainopatia).

2.2. Objetivos intermediários

Descrever e correlacionar escores obtidos na medida da força muscular e medidas funcionais;

Descrever os achados de amplitude de movimento e correlacionar com os escores de força muscular;

Comparar a força muscular dos hemicorpos direito e esquerdo.

3. MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Estudo transversal, descritivo e comparativo.

3.2 Casuística

Participaram 50 pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, com o diagnóstico de distrofia muscular de cinturas do tipo 2A confirmado por teste molecular ou por análise de ácido desoxirribonucleico (DNA). A idade dos pacientes variou entre 16 a 56 anos (média de 34,98), sendo 26 pacientes cadeirantes e 24 deambuladores.

O cálculo amostral mostrou necessidade de estudo de 31 pacientes ($\text{Alfa} = 0.05$ e $\text{Beta} = 0.20$).

3.3 Local do estudo

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Fisioterapia e Comportamento do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Fisioterapia do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo- IBUSP entre os anos de 2008 a 2016.

3.4 Procedimentos

Foram mensuradas de sexo, idade, tempo de doença, início dos sintomas, força muscular, amplitude de movimento, função, tempo de execução para deambular e habilidade com uso de cadeira de rodas. Todos os pacientes foram avaliados por um único examinador com experiência de 5 anos nesta atividade.

Força muscular

Os dados de força muscular foram coletados por meio do teste de força muscular manual (TMM), tendo como base a metodologia descrita por Kendall, na qual o paciente é colocado em posições adequadas e o examinador testa o grau de força muscular a partir da resistência manual encontrada (Tabela 1). O teste é graduado de 0 a 5, sendo o grau 0 referente à ausência de contração muscular; o grau 1 é relacionado com a contração visível ou palpável da contração muscular, porém sem movimento articular; o grau 2 é fornecido quando o movimento é ativo no plano horizontal (movimento sem a ação da gravidade); o grau 3 informa a presença de movimento ativo contra a resistência da força da gravidade; o grau 4 caracteriza a presença de movimento ativo contra uma resistência exterior moderada e o grau 5 é indicativo de força muscular normal (Kendall e McCreary, 2007).

Inicialmente os pacientes foram posicionados de forma a testar os graus de força 3, 4 e 5, ou seja, em posição antigravitacional. Posteriormente, se necessário, para testar os graus de 0, 1 e 2, a posição adotada foi neutra, ou seja, sem ação da gravidade (Kendall e McCreary, 2007). Foram coletados dados dos músculos flexores e extensores do ombro, flexores e extensores do cotovelo, flexores e extensores do punho, flexores e extensores do quadril, flexores e extensores do joelho, dorsiflexores e planteflexores do tornozelo. Os grupos musculares foram testados bilateralmente.

Após a avaliação funcional, os escores de força muscular foram calculados por meio da fórmula proposta pelo *Medical Research Council* (MRC) para obtenção do percentual de força muscular em segmentos dos membros superiores (ombro, cotovelo e punho) e, em segmentos dos membros inferiores (quadril, joelho e tornozelo) (Diniz et al., 2012; Scott et al., 1982):

$$\text{Índice MRC (\%)} = \frac{\text{Soma da força muscular} \times 100}{\text{Número de músculos testados} \times 5}$$

Tabela 1: Avaliação da força muscular manual (posicionamento e graus de força muscular).

Movimento	Grau 3, 4 e 5	Grau 0, 1 e 2
Flexão de ombro	Sedestação	DL
Extensão de ombro	Decúbito ventral	DL
Flexão de cotovelo	Sedestação	DL
Extensão de cotovelo	DD	DL
Flexão de punho	Sedestação	Sedestação
Extensão de punho	Sedestação	Sedestação
Flexão de quadril	Sedestação ou DD	DL
Extensão de quadril	Decúbito ventral	DL
Flexão de joelho	DV	DL
Extensão de joelho	Sedestação	DL
Dorsiflexão tornozelo	Sedestação ou DD	Sedestação ou DD
Plantiflexão tornozelo	Sedestação ou DD	Sedestação ou DD

DD: Decúbito dorsal; DL: Decúbito lateral; DV: Decúbito ventral.

Amplitude de movimento articular

Foram coletadas as medidas goniométricas passivas, obtidas de acordo com o método proposto por Marques, assim como, as amplitudes de movimentos consideradas normais, referentes aos movimentos de flexão de ombro, flexão de cotovelo, flexão de punho, flexão de quadril, flexão de joelho e flexão plantar de tornozelo bilateral. A coleta foi realizada com a utilização de um goniômetro universal (Marques, 1997).

Desempenho funcional – Escala de estadiamento de Vignos

Todos os pacientes foram classificados de acordo com a escala de estadiamento da função de Vignos, que distribui os pacientes, de acordo com o desempenho funcional (escores de 1 a 10), utilizando predominantemente os membros inferiores, sendo que, quanto menor a pontuação, melhor o desempenho (Vignos e Archibald, 1960; Archibald e Vignos, 1959).

Desempenho funcional - Escala de Medida de Independência Funcional (MIF)

Os pacientes foram avaliados por meio da escala de Medida de Independência Funcional. Este instrumento avalia de forma quantitativa a carga de cuidados exigidos para a realização de uma série de atividades, as categorias são agrupadas em seis dimensões: Autocuidado (alimentação, higiene pessoal, banho, vestir metade superior, vestir metade inferior, utilização do vaso sanitário); Controle dos esfíncteres (controle da diurese e defecação); Transferências (leito, cadeira, cadeira de rodas, vaso sanitário, banheiro, chuveiro), Locomoção (marcha, cadeira de rodas, escadas), Comunicação (compreensão, expressão) e Cognição social (interação social, resolução de problemas, memória) (Nedeljkovic et al., 2016; Martins et al., 2013).

Cada item é pontuado de acordo com o nível de assistência necessário para atividades de vida diária, sendo; 1 - dependência total; 2 - ajuda mínima (indivíduo $\geq 25\%$); 3 - ajuda moderada (indivíduo $\geq 50\%$), 4 - ajuda mínima (indivíduo $\geq 75\%$); 5 -Supervisão; 6 - independência modificada (ajuda técnica) e 7 -independência completa. O escore total mínimo é de 18 pontos e o máximo de 126 pontos (Nedeljkovic et al., 2016; Martins et al., 2013).

O uso da pontuação de todas as dimensões da MIF é denominado MIF total (MIFT), que por sua vez, pode ser dividida em quatro subescores, de acordo com a pontuação total obtida, sendo; a) 18 pontos (dependência completa); b) 19 - 60 pontos assistência de até 50% da tarefa; c) 61 - 103 pontos: assistência de até 25% da tarefa; d) 104 - 126 pontos: independência completa/ modificada (Viana FP, 2008).

Desempenho funcional - Teste de caminhada de 10 metros

O deslocamento dos pacientes que deambulavam foi avaliado por meio do teste de caminhada de 10 metros. Todos foram orientados a caminhar o mais rápido possível, em uma superfície plana e por uma distância pré-determinada, neste caso 10 metros, e o tempo foi cronometrado pelo examinador (Watson, 2002).

Desempenho funcional - Escala Egen Klassifikation (EK)

O deslocamento dos pacientes cadeirantes foi avaliado pela Escala EK, escala que é dividida em dez categorias, cada uma com quatro alternativas, que fornecem escores parciais entre 0 e 3. Um escore total é obtido pela soma dos escores parciais e varia entre 0 e 30. Quanto maior o comprometimento funcional, maior a pontuação obtida (Steffensen et al., 2001; Martinez et al., 2006).

3.5. Análise dos dados

Para caracterização geral dos pacientes todos os dados foram corrigidos por idade e tempo de doença. Para análise dos dados (idade, tempo de doença, início dos sintomas, força muscular, amplitude de movimento e função) foi utilizada análise descritiva, por meio de média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para análise de correlação entre a força muscular, amplitude de movimento (ADM) e função, todos os dados foram corrigidos por idade e tempo de doença.

Foram utilizados os testes de correlação de Pearson (análise de distribuição paramétrica) e o teste de correlação de Spearman (análise de distribuição não paramétrica). Os coeficientes de correlação foram classificados como fortes ($r \geq 0.70$) ou moderados ($r \geq 0.40$ - $r < 0.69$) (McGraw e Wong, 1992).

Os valores para interpretação dos tamanhos de efeito são respectivamente “insignificante” ($t < 0,19$); “pequeno” ($t = 0,20-0,49$); “médio” ($t = 0,50-0,79$); “grande” ($t = 0,80-1,29$) e “muito grande” ($t > 1,30$) (Cohen, 1992; Rosenthal, 1996).

Foi utilizado o teste de Wilcoxon para verificar a comparação da força muscular dos segmentos corporais (D/E).

Foram consideradas diferenças significativas aquelas com valores de $p < 0.05$ (Taylor, 1990). Para análise estatística foi utilizado os softwares R Studio e Statistica 13.0.

3.6. Considerações éticas

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa processo número CAAE: 68790517.9.0000.0065.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da população estudada

A população estudada foi composta por 50 pacientes com idade média de 34.9 (DP ± 10.9), variando de 16 a 56 anos, sendo 62% dos pacientes pertenciam ao sexo feminino e 38% destes, ao sexo masculino.

Os resultados dos dados coletados proporcionaram informações de idade, tempo de doença, início dos sintomas, perda da marcha, grau de força dos principais grupos musculares dos MMSS e dos MMII, amplitude de movimento passiva das principais articulações dos MMSS e dos MMII, estadiamento funcional (Vignos) e a função (MIFT, TC10m e EK).

Num primeiro momento são apresentados os dados descritivos de todas as variáveis estudadas, como parte dos dados apresentou características paramétricas (distribuição normal) e parte dos dados apresentou características não paramétricas (distribuição não normal), optamos por apresentar os dados referentes ao mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão.

Para efeito de estudo, todos os participantes (N=50) foram divididos em dois subgrupos representativos de acordo com o grau de função, sendo, deambuladores (48%) e cadeirantes (52%). A caracterização geral dos pacientes e seus respectivos subgrupos estão descritas nas Tabelas 2 a 5.

É possível observar na Figura 2, fotografias de pacientes com calpainopatia em diferentes perfis (sem identificação), na análise postural, é possível identificar atrofia muscular em segmentos corporais e compensações posturais para manutenção do ortostatismo.

Na sequência, são apresentados os dados referentes as correlações entre as variáveis estudadas, corrigidas por idade e tempo de doença. Em destaque, são mostradas as representações gráficas das correlações entre a MIFT e o índice e força muscular do cotovelo (MRC), e a correlação entre a MIFT e a escala de estadiamento de Vignos.

Por fim, são exibidas as análises comparativas da força muscular e amplitude de movimento passiva entre os hemisférios direito (D) e esquerdo (E).

Tabela 2 - Caracterização da idade, tempo de doença e início dos sintomas (em anos) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)

Variáveis	Grupo	Min.	1º Quartil	Mediana	Média	3º Quartil	Máx.	DP
Idade	Geral	16.0	26.5	35.5	34.9	44.8	56.0	10.9
	Deambulador	16.0	23.8	29.0	32.5	41.5	56.0	12.3
	Cadeirante	18.0	30.8	38.0	37.3	46.0	49.0	9.3
Tempo de doença	Geral	2.0	13.0	19.0	19.4	25.0	41.0	9.3
	Deambulador	2.0	10.0	14.0	14.4	19.8	29.0	7.1
	Cadeirante	10.0	18.5	22.0	24.2	32.0	41.0	8.6
Início dos sintomas	Geral	3.0	11.0	12.0	15.6	18.0	40.0	8.4
	Deambulador	7.0	11.3	13.5	18.2	26.3	40.0	9.5
	Cadeirante	3.0	10.0	11.5	13.2	14.0	30.0	6.5

Min.: Mínimo. Máx.: Máximo. DP: Desvio Padrão.

Chama atenção o fato de que a média de idade, tempo de doença e início dos sintomas da população estudada (N=50) foi de, respectivamente, 34,9 (16 – 56 anos), 19,4 (2 – 41 anos) e 15.6 (3 – 40 anos).

O subgrupo de pacientes cadeirantes é mais jovem (idade máxima: 49 anos) comparado a idade máxima do subgrupo deambuladores (idade máxima: 56 anos), em contrapartida, os pacientes cadeirantes tiveram início dos sintomas de forma precoce (3 anos), comparado com o outro subgrupo, deambuladores (7 anos).

Na Tabela 3 observa-se a caracterização do índice de força muscular (MRC) dos participantes do grupo geral (N=50) e dos subgrupos deambuladores (N=24) e cadeirantes (N=26).

Tabela 3 – Caracterização do índice de força muscular (MRC) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)

Variáveis	Grupos	Min.	1º Quartil	Mediana	Média	3º Quartil	Máx.	DP
MRC ombro	Geral	20.0	40.0	40.0	46.2	50.0	100.0	16.0
	Deambuladores	40.0	40.0	50.0	56.2	70.0	100.0	16.1
	Cadeirantes	20.0	35.0	40.0	37.6	40.0	50.0	6.9
MRC cotovelo	Geral	30.0	50.0	50.0	59.6	70.0	100.0	15.3
	Deambuladores	50.0	65.0	70.0	71.4	75.0	100.0	10.9
	Cadeirantes	30.0	40.0	50.0	50.5	60.0	95.0	10.2
MRC punho	Geral	40.0	70.0	80.0	77.4	90.0	100.0	16.3
	Deambuladores	65.0	75.0	90.0	85.6	95.0	100.0	11.7
	Cadeirantes	40.0	60.0	70.0	73.2	90.0	100.0	16.4
MRC quadril	Geral	11.0	30.0	40.0	37.4	40.0	70.0	13.4
	Deambuladores	30.0	40.0	40.0	46.6	50.0	70.0	9.9
	Cadeirantes	11.0	20.0	30.0	30.8	40.0	40.0	9.6
MRC joelho	Geral	20.0	40.0	60.0	53.2	65.0	95.0	18.5
	Deambuladores	40.0	60.0	65.0	66.0	75.0	95.0	14.2
	Cadeirantes	20.0	40.0	40.0	43.0	60.0	70.0	13.5
MRC tornozelo	Geral	30.0	60.0	70.0	67.5	80.0	100.0	16.8
	Deambuladores	60.0	70.0	80.0	78.5	87.5	100.0	12.0
	Cadeirantes	30.0	50.0	60.0	58.8	70.0	80.0	12.9

Min.: Mínimo. Máx.: Máximo. DP: Desvio Padrão; MRC: *Medical Research Council*.

Observa-se que a média do índice de força muscular (MRC) geral dos participantes foi de $46,2 \pm 16,0\%$ para os ombros, $59,6 \pm 15,3\%$ para os cotovelos, $77,4 \pm 16,3\%$ para os punhos, $37,4 \pm 13,4\%$ para os quadris, $53,2 \pm 18,5\%$ para os joelhos e $67,5 \pm 16,8\%$ para os tornozelos.

Considerando-se apenas o subgrupo cadeirantes, a média do índice de força muscular (MRC) foi de $37,6 \pm 6,9\%$ para os ombros, $50,5 \pm 10,2\%$ para os cotovelos e $73,2 \pm 16,4\%$ para os punhos. O índice de força muscular foi de $30,8 \pm 9,6\%$ para os

quadris; $43,0 \pm 13,5\%$ para os joelhos e $58,8 \pm 12,9\%$ para os tornozelos. Considerando apenas o subgrupo deambulador, encontramos um índice médio de força muscular de $56,2 \pm 16,1$ para ombros, $71,4 \pm 10,9\%$ para cotovelos e $85,6 \pm 11,7\%$ para punhos, $46,6 \pm 9,9\%$ para quadris, $66,0 \pm 14,2\%$ para joelhos e $78,5 \pm 12,0\%$ para tornozelos.

Na Tabela 4 são apresentadas as médias de amplitude de movimento passiva de todos os pacientes (geral), e os subgrupos (deambuladores e cadeirantes).

Tabela 4– Caracterização da média da amplitude de movimento passiva dos pacientes estudados, por quartis (N=50)

ADM prevista	Grupos	Min.	1º Quartil	Mediana	Média	3º Quartil	Máx.	DP
Flexão ombro (0-180°)	Geral	179.0	180.0	180.0	180.0	180.0	180.0	0.1
	Deambuladores	178.0	180.0	180.0	179.7	180.0	180.0	0.6
	Cadeirantes	179.0	180.0	180.0	179.9	180.0	180.0	0.3
Flexão cotovelo (0-145°)	Geral	110.0	145.0	145.0	143.2	145.0	145.0	6.6
	Deambuladores	135.0	145.0	145.0	144.5	145.0	145.0	2.1
	Cadeirantes	110.0	145.0	145.0	141.8	145.0	145.0	8.8
Flexão punho (0-90°)	Geral	60.0	90.0	90.0	89.1	90.0	90.0	4.6
	Deambuladores	88.0	90.0	90.0	89.8	90.0	90.0	0.5
	Cadeirantes	60.0	89.7	90.0	88.1	90.0	90.0	6.3
Flexão quadril (0-125°)	Geral	85.0	111.2	125.0	116.6	125.0	125.0	11.5
	Deambuladores	105.0	115.0	124.0	120.2	125.0	125.0	6.3
	Cadeirantes	85.0	98.7	125.0	114.1	125.0	125.0	14.2
Flexão joelho (0-140°)	Geral	60.0	96.2	115.0	111.0	130.0	140.0	22.3
	Deambuladores	70.0	102.5	117.5	115.7	128.8	140.0	18.5
	Cadeirantes	60.0	85.0	110.0	107.6	130.6	140.0	25.6
Flexão plantar (0-45°)	Geral	15.0	35.0	44.0	38.7	45.0	45.0	8.1
	Deambuladores	30.0	35.0	45.0	40.4	45.0	45.0	5.5
	Cadeirantes	15.0	33.7	41.5	37.2	45.0	45.0	9.8

Min.: Mínimo. Máx.: Máximo. DP: Desvio Padrão; ADM: Amplitude de movimento.

Observa-se que, em relação a amplitude de movimento da flexão de ombro, os valores médios foram de 179-180 graus, não se alterando em função da evolução da doença.

Chama atenção que os pacientes deambuladores apresentaram discrepância nos valores goniométricos comparados aos cadeirantes, como pode ser visto na Tabela 4:

diferença de 20 graus na articulação do quadril; 10 graus na articulação do joelho e 15 graus na articulação do tornozelo.

Tabela 5- Caracterização da função (Vignos, MIFT, TC10m e EK) dos pacientes estudados, por quartis (N=50)

Grupo	Variáveis	Min.	1º Quartil	Mediana	Média	3º Quartil	Máx.	DP
Geral	Vignos	2.0	3.0	6.5	5.1	7.0	8.0	2.1
	MIFT	70.0	80.0	90.5	94.1	112.2	115.0	15.3
Deambuladores	Vignos	2.0	2.0	3.0	3.1	3.75	6.0	1.3
	MIFT	93.0	105.0	113.0	108.5	114.0	115.0	7.2
	TC10m	9.0	12.2	14.0	17.8	25.0	31.0	7.5
Cadeirantes	Vignos	6.0	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	0.3
	MIFT	70.0	76.7	80.0	81.0	85.0	91.0	5.8
	EK	2.0	7.0	8.5	9.0	11.0	18.0	3.9
	Perda da marcha	14.0	23.7	29.5	29.0	35.2	45.0	8.5

Mín.: Mínimo. Máx.: Máximo. DP: Desvio Padrão; MIFT: Escala de medida de independência funcional total; TC10m: Tempo de caminhada de 10 metros; EK: *Egen Klassifikation*.

Houve a variabilidade da idade de perda da marcha do subgrupo de pacientes cadeirantes (14 a 45 anos), mostrando a heterogeneidade da doença. Como esperado, o mesmo subgrupo, foi classificado na escala de estadiamento de Vignos (média de escore = 7.0) acompanhado na escala de medida de independência funcional total (MIFT=81), estes subescores indicam que os pacientes cadeirantes necessitam da assistência de outrem para realizar suas tarefas rotineiras, devido comprometimento funcional. Na avaliação feita pela escala EK o valor médio foi de 9.0, identificando as limitações em suas atividades de vida diária, principalmente nas transferências e locomoção com a cadeira de rodas.

Na Figura 2, são apresentadas fotos de pacientes com calpainopatia em diferentes perfis, chamando atenção para a fraqueza muscular em cintura escapular (escapula alada),

atrofia de bíceps braquial, a base alargada e atrofia de panturrilha bilateral. Estes achados no paciente retratado são compatíveis com os achados de força e mobilidade.

Figura 2–2A) Acima e à esquerda: escapula alada; 2B) Acima e à direita: atrofia de bíceps braquial; 2C) Abaixo e à esquerda: base alargada; 2D) Abaixo e à direita: atrofia de panturrilhas. (Fotografias de autoria e cedidas por Isabela Pessa Anequini Leite).

4.2 Correlação entre as variáveis estudadas, corrigidas por idade e tempo de doença

4.2.1 Correlações entre o índice de força muscular (MRC) por segmento e a medida de amplitude de movimento passiva

Após análise descritiva, foi pesquisada a correlação entre o escore obtido pelo índice de força muscular (MRC) e as medidas obtidas em graus da amplitude de movimento passiva, considerando os grupos articulares por segmentos, a saber, ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho e tornozelo todos pesquisados a partir do movimento de flexão. Todas as variáveis foram corrigidas por idade e tempo de doença (Tabela 6).

Tabela 6 – Correlação entre o índice de força muscular geral (MRC) e as médias dos valores da amplitude de movimento passiva, corrigidos por idade e tempo de doença (N=50)

Variáveis	ADM flexão ombro	ADM flexão cotovelo	ADM flexão punho	ADM flexão quadril	ADM flexão joelho	ADM flexão tornozelo
MRC ombro	rho = 0.43*	rho = 0.10	rho = 0.01	rho = 0.05	rho = 0.05	rho = 0.03
MRC cotovelo	rho = 0.06	rho = 0.21	rho = 0.02	rho = 0.09	rho = 0.07	rho = 0.14
MRC punho	rho = 0.03	rho = 0.09	rho = 0.20	rho = 0.01	rho = 0.19	rho = 0.08
MRC quadril	rho = 0.25	rho = 0.03	rho = 0.06	rho = 0.16	rho = 0.09	rho = 0.21
MRC joelho	rho = 0.07	rho = 0.06	rho = 0.06	rho = 0.01	rho = 0.11	rho = 0.09
MRC tornozelo	rho = 0.02	rho = 0.01	rho = 0.02	rho = 0.04	rho = 0.16	rho = 0.01

p<0.05*

MRC: Medical Research Council.

É interessante observar a correlação positiva moderada entre o índice de força muscular do ombro (MRC) e a medida de ADM passiva de flexão do ombro (rho= 0.43), mostrando que a perda de força muscular, de modo geral, é afetada (ou vice-versa) pela perda da mobilidade articular. As demais variáveis não apresentaram correlações significativas.

4.2.2 Correlações entre escores de função (Vignos, MIFT, TC10m e EK) com o índice de força muscular (MRC) e amplitude de movimento passiva

Na sequência, são apresentados os dados referentes às correlações entre os índices de força muscular por segmento corporal (MRC) e os escores obtidos pela escala de estadiamento de Vignos. Os coeficientes de correlação e o tamanho de efeito também são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e o escore pela Escala de estadiamento de Vignos, corrigidos por idade e tempo de doença (N =50)

Variáveis	Vignos	
MRC ombro	rho = -0.48*	t= 0.23
MRC cotovelo	rho = -0.55*	t= 0.30
MRC punho	rho = -0.09	
MRC quadril	rho = -0.43*	t= 0.18
MRC joelho	rho = -0.48*	t= 0.23
MRC tornozelo	rho = -0.37	

p<0.05* MRC: *Medical Research Council*; t = tamanho de efeito.

Observa-se na Tabela 7 a correlação negativa moderada entre o escore da Escala de estadiamento de Vignos e o índice de força muscular (MRC) dos segmentos corpóreos de ombro (rho= -0.48), cotovelo (rho= -0.55), quadril (rho= -0.43) e joelho (rho= -0.48) e o tamanho de efeito pequeno de ombro (t= 0.23); cotovelo (t= 0.30) e joelho (t= 0.23), não apresenta significância clínica.

Na Tabela 8, são exibidos os dados referentes a correlação entre o índice de força muscular (MRC) e o escore obtido pela escala de independência funcional total (MIFT), corrigidos por idade e tempo de doença.

Tabela 8 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e escore total MIFT, corrigidos por idade e tempo de doença (N=50)

Variáveis	MIFT	
MRC ombro	rho = 0.58*	*t = 0.33
MRC cotovelo	rho = 0.70*	*t = 0.49
MRC punho	rho = 0.30	
MRC quadril	rho = 0.53*	t = 0.28
MRC joelho	rho = 0.63*	t = 0.39
MRC tornozelo	rho = 0.57*	t = 0.32

p<0.05* MRC: *Medical Research Council*; MIFT: Escala de medida de independência funcional total.
t = Tamanho de efeito.

Destaca-se na Tabela 8, a correlação positiva moderada entre o escore total MIFT e os índices de força muscular (MRC) dos segmentos corporais ombro (rho = 0.58); quadril (rho= 0.53); joelho (rho= 0.63) e tornozelo (rho= 0.57). O tamanho de efeito mostrou significância clínica pequena de ombro (t= 0.33); cotovelo (t= 0.49); quadril (t= 0.28); joelho (t= 0.39) e tornozelo (t= 0.39).

Houve correlação positiva forte entre o escore da MIFT e o índice de força muscular (MRC) para o segmento cotovelo (rho= 0.70) (Gráfico 1).

Na Tabela 9 são expostos os valores referentes às correlações gerais entre as médias de amplitude de movimento passiva e os escores obtidos nos testes de função (MIFT).

Tabela 9 – Correlação entre a média de amplitude de movimento passiva e o escore total a MIF, corrigidos por idade e tempo de doença (N= 50)

Variáveis	MIFT
ADM Flexão ombro	rho = 0.08
ADM Flexão cotovelo	rho = 0.14
ADM Flexão punho	rho = 0.34
ADM Flexão quadril	rho = 0.09
ADM Flexão joelho	rho = 0.34
ADM Flexão tornozelo	rho = 0.29

p<0.05* ADM: Amplitude de movimento; MIFT: escala de medida de independência funcional total.

É interessante considerar o fato de que os valores não se afastam de forma relevante dos valores de normalidade, esperados para cada articulação pesquisada, esses valores mostram que a ADM não é um bom biomarcador na avaliação motora e acompanhamento da evolução clínica, questiona-se o mecanismo de compensação dos movimentos.

A seguir, são apresentadas as representações gráficas das correlações cujo coeficiente é significativo (p<0.05) e a reta ajustada.

No Gráfico 1 são apresentados a correlação positiva forte entre a MIFT e o índice de força muscular do segmento corporal de cotovelo (rho= 0.70), chama atenção que a musculatura responsável pela movimentação da articulação do cotovelo são biarticulares, na região do braço são os músculos: bíceps braquial; braquial; braquiorradial, tríceps braquial e ancôneo. Já na região do antebraço, são os músculos: pronador redondo; palmar longo; flexor radial do carpo; flexor ulnar do carpo; extensor dos dedos; extensor do dedo mínimo e extensor ulnar do carpo.

Esses músculos são fundamentais no auxílio do movimento das articulações adjacentes (ombro e punho), isto é, o segmento intermédio (cotovelo) é altamente solicitado nas atividades de vida diária de membro superior, o que pode ter levado a correlação positiva forte entre a força muscular deste segmento e a função motora.

Gráfico 1 – Correlação entre escore MIFT e índice de força muscular de cotovelo (MRC) (rho= 0.70)

Gráfico 2 – Correlação entre a escala de estadiamento funcional de Vignos e MIFT (rho= -0.90)

O Gráfico 2 mostra a correlação negativa forte entre o escore total MIF e o escore na Escala de Vignos ($\rho = -0.90$), lembrando que, na escala MIFT quanto maior o valor de classificação do paciente melhor o escore funcional, já a escala de estadiamento de Vignos, quanto menor o valor de classificação melhor o escore funcional, por isso no Gráfico é mostrado a correlação negativa.

Este achado sugere que o uso da escala de estadiamento de Vignos no momento da avaliação funcional de pacientes com distrofia muscular de cinturas do tipo 2A pode reduzir o tempo da avaliação e fornece resultados confiáveis.

Na Tabela 10 é exposto a correlação entre índice de força muscular (MRC) e os escores do tempo de caminhada de 10 metros (TC10m) para o subgrupo deambuladores (N=24).

Tabela 10 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e os escores do Tempo de caminhada de 10 metros (TC10m) para o subgrupo deambuladores (N=24)

Variáveis	TC10m
MRC ombro	$\rho = -0.31$
MRC cotovelo	$\rho = -0.33$
MRC punho	$\rho = -0.21$
MRC quadril	$\rho = -0.13$
MRC joelho	$\rho = -0.27$
MRC tornozelo	$\rho = -0.25$

$P < 0.05$ *TC10m: Tempo de caminhada de 10 metros; MRC: *Medical Research Council*.

Na Tabela 10 que houve apenas correlações negativas fracas entre o índice de força muscular (MRC) dos diferentes segmentos e os escores do TC10m no subgrupo deambuladores, ou seja, a perda força muscular segmentar, tanto de MMSS quanto de MMII não interfere no desempenho funcional nesta atividade cronometrada.

Pode-se observar na Tabela 11 que não houve correlação significativa entre a média de amplitude de movimento passiva e os escores do Tempo de caminhada de 10 metros (TC10m) para o subgrupo deambuladores, ou seja, a perda da amplitude de movimento não afeta a função e vice e versa.

Tabela 11– Correlação entre a média de ADM e os escores do TC10m para o subgrupo deambuladores (N=24)

Variáveis	TC10m
ADM flexão ombro	rho = -0.32
ADM flexão cotovelo	rho = -0.25
ADM flexão punho	rho = -0.34
ADM flexão quadril	rho = -0.12
ADM flexão joelho	rho = -0.17
ADM flexão tornozelo	rho = -0.26

P<0.05* TC10m: Tempo de caminhada de 10 metros; ADM: Amplitude de movimento.

Os nossos dados mostraram que não houve correlação significativa entre o teste de caminhada de 10 metros e as variáveis estudadas, o índice de força muscular (MRC) e ADM passiva para o subgrupo deambuladores.

Tabela 12 – Correlação entre o índice de força muscular (MRC) e o escore obtido pela escala *Egen Klassifikation* (EK) para o subgrupo cadeirantes (N=26)

Variáveis	EK
MRC ombro	rho = -0.02
MRC cotovelo	rho = -0.51* t = 0.26
MRC punho	r = -0.40* t = 0.16
MRC quadril	rho = -0.07
MRC joelho	rho = -0.20
MRC tornozelo	r = -0.05

p<0.05* EK: *Egen Klassifikation*; MRC: *Medical Research Council*.

É possível observar na Tabela 12, a correlação negativa moderada entre a escala EK e o índice de força muscular (MRC) das partes corporais do cotovelo (rho= -0.51) e

punho ($r = -0.40$) e seus respectivos tamanhos de efeito pequeno em cotovelo ($t = 0.26$) e insignificante em punho ($t = 0.16$).

Tabela 13 – Correlação entre a média de amplitude de movimento passiva e o escore obtido pela escala *Egen Klassifikation* (EK) para o subgrupo cadeirantes (N=26)

Variáveis	EK
ADM flexão ombro	$\rho = -0.12$
ADM flexão cotovelo	$\rho = -0.16$
ADM flexão punho	$r = -0.04$
ADM flexão quadril	$\rho = -0.06$
ADM flexão joelho	$\rho = -0.04$
ADM flexão tornozelo	$r = -0.05$

$p < 0.05^*$ EK: *Egen Klassifikation*; ADM: Amplitude de movimento.

Chama atenção que não houve correlação significativa entre a média de amplitude de movimento passiva e os escores obtidos pela escala *Egen Klassifikation* (EK) para o subgrupo cadeirantes, mostrando que a ADM não é um bom biomarcador na avaliação funcional, mesmo em pacientes com limitações motoras importantes.

4.3 Análise comparativa do desempenho motor entre os hemisférios direito (D) e esquerdo (E)

4.3.1 Análise comparativa da força muscular entre os hemisférios D e E

Pode-se observar na Tabela 14, resultados da análise de comparação da força muscular geral entre os hemisférios direito e esquerdo.

Identifica-se na Tabela 14 a diferença significativa entre a força muscular dos extensores de joelho ao comparar os hemisférios direito e esquerdo ($p = 0.025$). Os demais grupos musculares não apresentaram diferença significativa.

Tabela 14 – Comparação da força muscular geral entre os hemicorpos D e E (N=50)

Grupo muscular	D (IQR)	E (IQR)	Diferença das medianas [IC95%]	P-valor
Flexores do Ombro	1.0	1.0	-0.1 [-1.0, 0.0]	0.563
Extensor do Ombro	0.7	1.0	-0.1 [-1.0, 0.0]	0.563
Flexor do cotovelo	1.0	1.0	-0.9 [-1.0, -0.9]	0.102
Extensor do cotovelo	1.0	1.0	0.0 [-1.0, 1.0]	1.000
Flexor do Punho	1.0	1.0	-0.1 [-1.0, 0.0]	0.563
Extensor do Punho	1.0	1.0	-0.0 [-1.0, 0.49]	0.763
Flexor do Quadril	0.0	0.0	0.0 [-1.0, 1.0]	1.000
Extensor do Quadril	0.0	0.0	0.0 [-1.0, 1.0]	1.000
Flexor do Joelho	1.0	1.0	0.0 [-1.0, 1.0]	1.000
Extensor do Joelho	2.0	2.0	0.0 [-1.0]	0.025*
Dorsiflexão do Tornozelo	2.0	2.0	-0.0 [0.0, 0.0]	0.479
Flexão Plantar do Tornozelo	0.0	0.0	-0.0 [-0.9, 1.0]	0.654

P<0.05*D: Hemicorpo direito. E: Hemicorpo esquerdo. IQR: Intervalo de quartil. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

4.3.2 Análise comparativa da amplitude de movimento entre os hemicorpos

Os resultados da análise comparativa da amplitude de movimento entre os hemicorpos direito e esquerdo é apresentada na Tabela 15.

Tabela 15 - Comparação entre a amplitude de movimento passiva geral dos hemicorpos direito e esquerdo (N=50)

Ângulo articular	(p-valor)
Flexão do ombro	0.161
Flexão do cotovelo	0.161
Flexão do punho	0.161
Flexão do quadril	0.311
Flexão do joelho	0.378
Flexão plantar do tornozelo	0.339

P<0.05*

Chama atenção que não houve diferença significativa entre a ADM dos hemicorpos D e E. Esses valores indicam que a perda da mobilidade ocorre de forma simétrica.

5. DISCUSSÃO

Este estudo apresentou uma investigação funcional de pacientes com distrofia muscular de cinturas do tipo 2A (calpainopatia) em uma amostra brasileira, que constou 50 pacientes com diagnóstico confirmado por teste genético.

Dos 1.340 pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, a DMC é o quarto grupo de doenças mais frequentes entre os diagnósticos confirmados no serviço (10.5%). A calpainopatia é o subtipo mais comum correspondendo a 34% dos casos. Tais achados confirmam a frequência da doença em diferentes países incluindo Brasil (32%), Itália (37%), Inglaterra (26%), Austrália (8%) e China (17%), mostrados no quadro 2. (Zatz et al., 2003; Magri et al., 2012; Norwood et al., 2009; Lo et al., 2008; Mahmood, 2013).

A casuística geral foi composta por 50 pacientes, sendo; 62% do sexo feminino e 38% do sexo masculino, com média de idade dos pacientes estudados foi de 34.98 (intervalo de 16 a 56 anos). Em estudo, realizado nos Estados Unidos, foram avaliados pacientes com idade entre 11 e 37 anos (Dincer et al., 2000), na Alemanha com idade entre 9 a 36 anos (Schessl et al., 2008), em pesquisa similar pacientes iranianos com idade entre 17 a 44 anos (Fadaee et al., 2016), pacientes holandeses participaram de pesquisa recente com idade entre 39 a 51 anos (Bergsma et al., 2017).

De forma oposta, em uma descrição feita em uma população de 43 pacientes japoneses, a idade variou entre 9 a 84 anos, mostrando a heterogeneidade da doença (Mori-Yoshimura et al., 2017).

Em nossa amostra, a média de idade geral do início dos sintomas foi de 15.57 anos (intervalo de 3 a 40 anos), esses dados são semelhantes com estudos pioneiros (intervalo de 3 a 30 anos) (Fardeau et al., 1996), entre 2.5 a 40 anos (Richard et al., 1997), e estudos mais recentes, sendo; o início dos sintomas entre 6 a 52 anos (Chae et al., 2001), entre 2 a 45 anos (Sáenz, 2005), entre 13 a 17 anos (Nigro, 2011) e entre 2 a 40 anos (Murphy e Straub, 2015).

O tempo médio de doença dos participantes deste estudo foi de 19.41 anos (intervalo de 2 a 41 anos), esses dados divergem com a literatura, em outro estudo feito na China apresentou tempo de doença entre 1 a 28 anos (Mahmood, 2013).

Em relação ao início dos sintomas e a data do diagnóstico, o intervalo foi de 12.8 anos (intervalo de 0 a 35 anos). Essa delonga pode estar relacionada a fatores como falta do diagnóstico precoce, heterogeneidade da doença, acesso da população aos serviços de saúde, conhecimento da doença pelos profissionais de saúde e falta de acompanhamento com profissionais especializados.

Alguns autores destacam que existe uma grande variabilidade fenotípica entre pacientes com calpainopatia, mesmo entre membros da mesma família com a mesma mutação de calpaína. (Zatz e Starling, 2005; Allamand, 1995; Richard, 1997; Dincer et al., 2000; Schessl et al., 2008). Albuquerque (2013) descreveu em seu estudo os aspectos clínicos, histológicos e moleculares em pacientes com DMC, no qual encontrou variabilidade clínica entre irmãos gêmeos com calpainopatia.

Em nossa casuística, 16 pacientes relataram ter histórico familiar (confirmado por identificação de mutações patogênicas no gene *CAPN3*), idade entre 16 a 47 anos e início dos sintomas entre 7 a 30 anos. Chama atenção que todos os pacientes apresentam limitações funcionais necessitando de cadeira de rodas para se locomover, com exceção

do caso do paciente de 25 anos, com histórico familiar da irmã, iniciou com sintomas aos 12 anos, e na época da coleta de dados andava sem auxílio externo, (TC10m em 18 segundos), mas não sobe escadas ou levanta da cadeira (graduação 5 da escala de estadiamento funcional de Vignos).

A caracterização geral dos participantes mostrou que a média do índice de força muscular (MRC), quanto aos segmentos corpóreos do ombro (46.20%) e quadril (37.44%) são consideravelmente mais fracos comparado com as regiões do cotovelo (59.60%); punho (77.40%); joelho (53.20%) e tornozelo (67.50%) nossos achados corroboram com estudo feito por Schessl et al. (2008) que relatou as características clínicas de 8 famílias com calpainopatia, a maioria dos pacientes apresentaram fraqueza muscular com predomínio dos cingulos escapular e pélvico.

A relação entre a força muscular e função na distrofia muscular de cinturas ainda é pouco descrita. De modo geral, os achados clínicos iniciais, relatados na literatura, são fraqueza nos membros inferiores, alteração na marcha, dificuldade para correr e levantar do chão, quedas frequentes, dificuldade de levantar da cadeira e subir escadas (Straub e Bushby, 2006; Fardeau et al., 1996; Chae et al., 2001, Mahmood, 2013; Albuquerque, 2013; Renjini, 2012).

Moore et al., (2006) fizeram a distribuição dos pacientes com distrofia muscular de cinturas, de acordo com os subtipos, foi realizado o teste de força muscular manual, porém o autor não detalhou os resultados funcionais. Shin et al., (2007) descreveram os principais aspectos clínicos e a mutação da *CAPN3* em quatro pacientes coreanos, na avaliação, foram testados a força dos membros superiores e inferiores (MMSS grau 3 e MMII grau 2) mostrando comprometimento em ambos os segmentos.

McDonald et al., (1995) publicou uma série de perfis sobre as doenças neuromusculares abordando, de maneira geral, as dificuldades funcionais vivenciadas por esse grupo de pacientes. Em nosso estudo, houve correlação positiva moderada entre o índice de força muscular do segmento do ombro (MRC) e a medida de ADM passiva de flexão do ombro ($\rho=0.43$), mostrando que a perda da força muscular, de modo geral, é afetada (ou vice-versa) pela perda da mobilidade articular (Tabela 6). Bergsma et al. (2017) documentou as principais limitações e restrições das atividades de MMSS em pacientes com doenças neuromusculares, a maioria dos entrevistados apresentaram fraqueza muscular e rigidez articular que afetavam diretamente suas funções sociais, tais como, participação na escola ou trabalho (58%), prática de atividades esportivas (47%), lazer e entretenimento (90%), serviços domésticos (89%) e relacionamento conjugal (80%).

Poucos trabalhos relatam o comprometimento da função de MMSS. Fardeau et al. (1996) fizeram uma análise clínica em um grupo de famílias que viviam na região sul da Reunião da Ilha (França), quando examinado, no estágio inicial da doença, foi observado evidente fraqueza nos músculos do cingulo escapular, predominante em latíssimo do dorso, romboides, serrátil, peitoral maior e, em menor grau, trapézio, deltoide, bíceps braquial e braquiorradial, mesmo que não seja considerado funcionalmente limitante os pacientes relataram ter dificuldade em carregar cargas pesadas. Mahmood (2013) explanou sobre os principais aspectos clínicos e características patológicas de doze pacientes com calpainopatia, entre as queixas principais, destacou a dificuldade para pentear o cabelo. Exames complementares (ressonância magnética) indicaram frequentemente o envolvimento dos músculos do cingulo escapular e da região posterior de MMII (Murphy e Straub, 2015).

Na literatura há relatos que indicam que a perda da força muscular inicia em MMII, entretanto é possível que essa diferença não seja tão evidente, e sim que ocorra um viés na avaliação do paciente no estágio inicial da doença.

De modo geral, as perguntas feitas na prática clínica são “Você tem dificuldade para subir escadas? Tem dificuldade para levantar da cadeira ou do chão? Tem dificuldade para correr? Consegue caminhar longas distancias sem se cansar? ”. Poucas vezes são feitas perguntas tais como “Você tem dificuldade em pentear o cabelo? Escova os dentes sozinho? Consegue levar o alimento até a boca? Consegue vestir-se sozinho? Tem dificuldade para alcançar objetos em lugares altos, acima da cabeça? ”. Sendo assim, a presença de fraqueza muscular de MMSS é subnotificada pelo examinador apenas quando há queixas funcionais do paciente.

A escala de estadiamento de Vignos é usada na prática clínica e científica com frequência (Escorcio, 2011; Hukuda, 2013; Fernandes, 2014; Martini, 2015; Nunes, 2014; Sá, 2016; Artilheiro et al., 2017).

Foi identificado que existe correlação entre o escore da escala de estadiamento de Vignos e o índice de força muscular (Tabela 7). É interessante destacar a correlação negativa moderada entre o índice de força muscular dos segmentos corpóreos de ombro ($\rho = -0.48$) e cotovelo ($\rho = -0.55$), mostrando que apesar da escala de Vignos avaliar exclusivamente a função motora de MMII a progressão da perda de força muscular na distrofia muscular de cinturas do tipo 2A é proporcional em MMSS e MMII.

Nossos resultados mostraram comprometimento da força muscular nos segmentos corporais distais indicando média da força muscular geral em punho (77.40) e tornozelo (67.50). A força muscular e função motora distal são pouco exploradas na calpainopatia,

como a doença afeta inicialmente a região proximal a maioria dos estudos abordam essa característica (Shin, 2007; Albuquerque, 2013; Wang, 2015).

Este estudo avança no conhecimento, pois descreve a perda distal dos MMSS e MMII presente até em alguns casos iniciais, portanto a avaliação motora desses pacientes deve incluir anamnese detalhada, com o teste de força muscular e a amplitude de movimento para os segmentos corpóreos proximais e distais.

Segundo Riberto et al. (2004), a avaliação para o planejamento de programas de reabilitação, assim como a quantificação da manutenção ou perdas motoras dos pacientes e o planejamento de novos objetivos terapêuticos, requer a documentação da descrição funcional de forma clara e reprodutível. E afirmam que a coleta sistematizada de dados da capacidade funcional durante todo o processo de reabilitação, modifica a estratégia de tratamento para maximizar os resultados funcionais e proporciona o tratamento mais adequado dependendo do estadiamento da doença.

Uma informação interessante em nossos achados diz respeito à correlação entre escore na escala de medida de independência funcional e na escala de estadiamento de Vignos apresentou correlação negativa forte ($\rho = -0.90$). Apesar da MIF não ser uma escala específica para avaliar pacientes com distrofia muscular verificamos que, nessa população, as pessoas com maior independência funcional também apresentaram melhor escore na graduação da escala de Vignos. Lembrando que, na escala de Vignos, quanto menor o valor da classificação melhor o escore, isso justifica a correlação negativa entre a MIF e a Escala de Vignos.

A escala de medida de independência funcional é comumente utilizada em pacientes com disfunções do sistema nervoso central (Silva, 2012; Fernandes, 2012), porém, até o momento, foi encontrado apenas um estudo que avaliou as limitações

funcionais em crianças com doenças neuromusculares por meio da escala de medida de independência funcional (WeeMIF) (Yilmaz, 2010).

Considerando o domínio motor da MIF, foi possível observar que os itens alimentação e higiene pessoal apresentaram maior escore (média de 5.7 pontos), o subitem “controle dos esfíncteres” mostrou que todos os pacientes têm controle esfínteriano totalmente independente (média 7). Já o subitem “subir escadas” foi o que obteve menor escore (média de 2.8 pontos), esses resultados mostram a dificuldade desses pacientes em suas atividades de vida diária necessitando de assistência ou supervisão para os domínios de mobilidade e autocuidado.

Observa-se na Tabela 8, a correlação positiva moderada entre o escore da MIFT e os índices de força muscular dos segmentos corpóreos de ombro ($\rho = 0.58$); quadril ($\rho = 0.53$); joelho ($\rho = 0.63$) e tornozelo ($\rho = 0.57$) chama atenção que os pacientes com calpainopatia adquirem habilidades motoras para compensar a fraqueza muscular e lidar com as demandas funcionais.

Na literatura, a compensação do movimento é definida como a adoção de estratégias comportamentais alternativas que permitem a execução da tarefa (Shumway-Cook & Woollacott 2010). Em nosso estudo, houve correlação positiva forte entre o escore da MIFT e o índice de força muscular (MRC) do segmento corporal de cotovelo ($\rho = 0.70$) como visto no Gráfico 1. A solicitação do segmento intermédio (cotovelo) nas atividades dos MMSS talvez aconteça devido a readequação de sinergia de movimento com o objetivo de manter a função e estabilizar as articulações adjacentes (ombro e punho), essas adaptações biomecânicas podem variar em cada fase do estágio da doença.

Em contraste, a amplitude de movimento não é um biomarcador pertinente para o acompanhamento da doença na prática clínica, pois não apresentou correlação significativa com as demais variáveis deste estudo, com exceção do segmento do ombro. Oosterwijk, et al. (2018) realizou uma revisão sistemática sobre a amplitude de movimento funcional necessária para executar as atividades de vida diária feito pelas articulações do ombro e cotovelo em pacientes saudáveis. Evidenciou-se que das 66 tarefas estudadas as atividades que exigem maior movimento do ombro são “pentear o cabelo”, “lavar a axila contralateral”, e o movimento do cotovelo são “usar o telefone”, “abrir a porta”, “girar o volante”.

Neste estudo, a maioria dos pacientes avaliados apresentou contraturas articulares na região de joelho e tornozelo, essa informação é condizente com a literatura (Skalsky e McDonald, 2012; Mercuri et al., 2005). Fardeau et al., (1996) descreveram famílias francesas com calpainopatia com início precoce de contraturas na região dos cotovelos, dedos, quadril e tornozelo. Renjini, 2012 relatou a presença de contraturas articulares em cotovelo, quadril e joelho. Este fenótipo, também caracterizado por contraturas precoces, foi mencionado em outros estudos (Straub e Bushby, 2006; Nigro, 2011).

A comparação da força muscular de extensores de joelho D e E mostrou diferença significativa ($p < 0.02$), sendo que, esta informação pode estar associada à descarga de peso e as compensações adotadas pelo paciente conforme a evolução da doença.

As articulações e grupos musculares restantes não apresentaram diferença significativa comparado com os hemicorpos direito e esquerdo. Esta informação corrobora com um estudo feito em pacientes com distrofia muscular de Duchenne no qual não foi encontrada diferenças ou relações entre o desempenho motor do membro dominante e o não dominante (Artalheiro et al. 2017; Artalheiro, 2017).

Para efeito de estudo, o grupo geral de pacientes (N=50) foi subdividido em subgrupos deambuladores (N=24) e subgrupo cadeirantes (N=26).

Os pacientes do subgrupo deambuladores foram avaliados por meio do teste de caminhada de 10 metros, este teste é muito utilizado na prática clínica em pacientes com sequelas neurológicas, tais como, encefalopatia crônica não progressiva, acidente vascular cerebral (AVC) e trauma raquimedular (Yun, 2016; Amatachaya, 2014; Nagano, 2015).

A média do tempo utilizado para percorrer a distância de 10 metros foi de 17.8 segundos (intervalo entre 9 a 31 segundos), que comparado ao tempo utilizado por adultos saudáveis, em velocidade usual da marcha é superior a 1.27 m/s, mostra lentidão considerável (Swank et al., 2017). Não houve diferença significativa entre os índices de força muscular por segmento corporal (MRC), a média de amplitude de movimento passiva e o TC10m.

A caracterização do subgrupo cadeirantes mostrou média de idade de perda da marcha de 29 anos (intervalo de 14 a 45 anos), sendo que a literatura pontua um intervalo entre 21 a 40 anos (Sáenz et al., 2005), entre 10 a 20 anos (Dincer et al., 2000), entre 20-30 anos (Angelini, 2007), 5-39 anos (Murphy e Straub, 2015) e 3-28 anos (Chae et al., 2001). Esta variação é dependente do tempo de elaboração de diagnóstico preciso.

Os pacientes deste subgrupo foram avaliados por meio da escala *Egen Klassifikation* (EK), houve correlação negativa moderada entre o escore da escala EK e o índice de força muscular do segmento de cotovelo ($r = -0.51$), e segmento de punho ($r = -0.40$) esses resultados corroboram com um estudo feito com paciente com amiotrofia muscular espinhal progressiva e distrofia muscular de Duchenne, no qual apresentaram dificuldade em mover os braços contra a ação da gravidade (Barra, 2013; Fagoaga, 2015).

Cabe ressaltar que os itens de número 5 e 6 avaliam as habilidades de movimentação dos braços, e, usar as mãos e braços para comer, mesmo após a perda da marcha esses pacientes continuam perdendo força muscular o que implica ainda mais em suas atividades de vida diária.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações, incluindo o fato de que a força dos músculos do tronco e face não foram avaliadas, o que merece um estudo complementar. O percentual de força muscular calculado pela fórmula do *Medical Research Council* pode ser utilizado para uma avaliação global desses pacientes. Foi seguido rigorosamente a metodologia descrita por Kendall, mas chamamos a atenção ao fato de que a avaliação da musculatura distal, especificamente os flexores/extensores de punho foi realizado com o paciente em sedestação estabilizando a musculatura proximal. Acreditamos que esta postura possa afetar o resultado da força muscular distal e que, o resultado fosse diferente e mais efetivo se o paciente estivesse posicionado em decúbito dorsal.

6. CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que, a incidência de pacientes com calpainopatia acompanhado no Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco (CEGH-CEL) do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo corresponde a 34% dos casos.

Os escores de força muscular possuem correlação com a função (MIF), destaca-se o comprometimento da força muscular dos segmentos de ombro e cotovelo, mostrando a necessidade de uma atenção especial no momento da avaliação clínica.

Não houve diferença significativa entre a força muscular entre hemicorpo direito e esquerdo, exceto nos músculos extensores do joelho.

A amplitude de movimento passiva não apresentou correlação significativa com as outras variáveis deste estudo, com exceção do índice de força muscular do ombro e ADM de ombro.

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes apresentou contratura em joelhos e tornozelos, antes mesmo de perder a marcha.

Estes achados permitem indicar, com melhor embasamento, os biomarcadores funcionais a serem utilizados na prática clínica e de pesquisa.

ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

USP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP									
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE FUNCIONALIDADE E FORÇA MUSCULAR, IDADE E TEMPO DE DOENÇA EM PACIENTES COM CALPAINOPATIA Pesquisador: Fátima Aparecida Caromano Área Temática: Versão: 2 CAAE: 68790517.9.0000.0065 Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Patrocinador Principal: Financiamento Próprio									
DADOS DO PARECER Número do Parecer: 2.130.226									
Apresentação do Projeto: A distrofia muscular de cinturas tipo 2A (calpainopatia) é uma doença neuromuscular com herança autossômica recessiva, caracterizada por fraqueza muscular progressiva. São escassos estudos na população brasileira que correlacionem força e funcionalidade em pacientes com calpainopatia. Objetiva-se descrever e correlacionar medidas de força muscular e funcionalidade em pacientes com calpainopatia. Serão estudados 33 registros em banco de dados de pacientes do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. As avaliações ocorreram no período de 2008 a 2014. Para análise de correlação entre a força muscular e as variáveis específicas (função motora, Vignos, idade e membros D/E) será utilizado o teste de correlação de Spearman.									
Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Correlacionar a força muscular e a funcionalidade em pacientes com distrofia muscular de cinturas tipo 2A (calpainopatia). Objetivos Secundários: 1. Correlacionar a força muscular e escore obtido pela aplicação da escala de Medida de Independência Funcional; 2. Correlacionar a força muscular e escore obtido pela aplicação da Escala classificatória de									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td colspan="2">Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36</td></tr><tr><td>Bairro: PACAEMBU</td><td>CEP: 01.246-903</td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: SÃO PAULO</td></tr><tr><td>Telefone: (11)3893-4401</td><td>E-mail: cep.fm@usp.br</td></tr></table>		Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36		Bairro: PACAEMBU	CEP: 01.246-903	UF: SP	Município: SÃO PAULO	Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br
Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36									
Bairro: PACAEMBU	CEP: 01.246-903								
UF: SP	Município: SÃO PAULO								
Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br								

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 2.130.226

Vígnos;

3. Correlacionar a força muscular com o tempo de doença;
4. Correlacionar a força muscular e a idade;
5. Comparar a força do hemisfério direito com a do hemisfério esquerdo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Risco mínimo uma vez que serão estudados registros de pacientes que disponibilizaram dados de prontuário exclusivamente para pesquisa, por meio de consentimento esclarecido

Benefícios: estudos que correlacionem força muscular e funcionalidade, em pacientes com calpainopatia geram conhecimentos que podem auxiliar na melhor compreensão da evolução da doença e na tomada de decisão clínica (melhor encaminhamento clínico e fisioterapêutico)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica e social por se propor a ampliar conhecimento sobre a doença e sua sintomatologia, com ênfase para alterações de força e funcionalidade. O estudo está redigido de forma clara concisa e objetiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em sua atual versão, constam todos os termos requeridos para a submissão do estudo a análise ética, quais sejam: Projeto na Integra, Anexo II (submissão do projeto ao CEP local), Folha de rosto e solicitação pertinente de dispensa do TCLE (visto que pacientes assinaram termo padrão na qualidade de pacientes do Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IBUSP). Ainda, foi incluída nessa versão da proposta autorização formal de uso do Banco de dados pela responsável pelo Centro de Estudos do genoma Humano do IBUSP.

Recomendações:

Nada a declarar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência ou inadequação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	12/06/2017		Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 2.130.226

Básicas do Projeto	ETO_722889.pdf	21:01:07		Aceito
Outros	Carta.pdf	12/06/2017 21:00:40	Fátima Aparecida Caromano	Aceito
Outros	banco.pdf	12/06/2017 15:41:34	Fátima Aparecida Caromano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.pdf	24/05/2017 21:02:41	Fátima Aparecida Caromano	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.pdf	24/05/2017 21:00:22	Fátima Aparecida Caromano	Aceito
Brochura Pesquisa	All.pdf	24/05/2017 20:48:31	Fátima Aparecida Caromano	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	24/05/2017 20:46:56	Fátima Aparecida Caromano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Junho de 2017

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Kolke Folgueira
(Coordenador)**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

REFERÊNCIAS

- Albuquerque MAV. *Distrofia muscular de cinturas em crianças: caracterização clínica, histológica e molecular [Tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
- Allamand V, Broux O, Richard F, Fougerousse F, Chiannikulchai N, Bourg N, et al. Preferential Localization of the Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2A Gene in the Proximal Part of a 15q15.1-q15.3 Interval. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 56: 1417-1430.
- Amatachaya S, Naewla S, Srisim K, Arrayawichanon P, Siritaratiwat W. Concurrent validity of the 10-meter walk test as compared with the 6-minute walk test in patients with spinal cord injury at various levels of ability. *Spinal Cord.* 2014 Apr; 52(4):333-6.
- Angelini C, Nardetto L, Fanin M, Nascimbeni AC, Tasca E. Heterogeneous Pathogenesis of LGMD2: consequences for therapy. *Basic Appl Myol.* 2007; 17 (3-4): 173-79.
- Archibald KC, Vignos PJ Jr. A study of contractures in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1959;40(4):150-57.
- Artilheiro MC, Cardoso de Sá CD, Fávero FM, Wutzki HC, de Resende MB, Caromano FA, et al. Hand Function in Muscular Dystrophies. *Percept Mot Skills.* 2017 Apr; 124(2):441-51.
- Artilheiro MC, Sá CSC, Fávero FM, Caromano FA, Voos MC. Patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies are not more asymmetrical than healthy controls on timed performance of upper limb tasks. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Jul;50(8): e6031.
- Barra TMF, Baraldi KF. O Uso das Escalas Funcionais para Avaliação Clínica da Distrofia Muscular de Duchenne. *Rev Neurocienc.* 2013;21(3):420-26.

- Batista LH; Camargo PR; Aiello GV; Oishi JI; Salvini TF. Avaliação da amplitude articular do joelho: correlação entre as medidas realizadas com o goniômetro universal e no dinamômetro isocinético. *Rev. bras. fisioter.* 2006; 10(2):193-198.
- Bergsma A, Janssen MMHP, Geurts ACH, Cup EHC, de Groot IJM. Different profiles of upper limb function in four types of neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(12):1115-1122.
- Boone DC, Azen SP, Lin CM, Spence C, Baron C, Lee L. Reliability of goniometric measurements. *Phys Ther.* 1978 Nov; 58(11):1355-60.
- Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies *Neuromuscul Disord.* 1995 Jan; 5(1):71-4.
- Bushby K, Norwood F, Straub V. The limb-girdle muscular dystrophies – diagnostic strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Feb; 1772(2):238-42.
- Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol.* 2009 Dec; 9(6):314-23.
- Chae J, Minami N, Jin Y, Nakagawa M, Murayama K, Igarashi F, et al. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2001 Sep; 11(6-7): 547-555.
- Cohen J. Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science.* 1992; 1(3),98–101.
- Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral

nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2838-44.

Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Paim JF, Navarro MM, Valicek J, et al. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online]. 2014, 72(9):721-734. ISSN 0004-282X.

Cuthbert SC, Goodheart Jr GJ. On the reliability and validity of manual muscle testing: a literature review. *Chiropr Osteopat*. 2007;15:4.

Dincer P, Akcoren Z, Demir E, Richard I, Sancak O, Kale G, et al. A cross section of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in 38 families. *Journal of Medical Genetics*. 2000; 37(5):361-367.

Diniz GPC, Lasmar LM, Giannetti JG. Motor assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012 Jun; 70(6):416-421.

Dorobek M, Ryniewicz B, Kabzińska D, Fidziańska A, Styczyńska M, Hausmanowa-Petrusewicz. The Frequency of c.550delA Mutation of the CANP3 Gene in the Polish LGMD2A Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 Nov; 19(11):637-40.

Escorcio R, Caromano FA, Hukuda ME, Fernandes LA. Development of an evaluation scale for sitting and standing from the ground for children with Duchenne muscular dystrophy. *J Mot Behav*. 2011; 43(1):31-6.

Fadaee M, Kariminejad A, Fattahi Z1, Nafissi S, Godarzi HR, Beheshtian M, Vazehan R, Akbari MR, Kahrizi K, NajmabadiH. Report of limb girdle muscular dystrophy type 2a in 6 Iranian patients, one with a novel deletion in CAPN3 gene. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(4-5):277-82. .

Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Steffensen BF. Evolución de la capacidad funcional valorada con la escala Egen Klassifikation en personas afectas de

atrofia muscular espinal o distrofia muscular de Duchenne de la población española: estudio longitudinal de tres años. *Rev Neurol*. 2015; 61(8):344-348.

Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain*. 1996 Feb; 119(1):295-308.

Fernandes MB, Cabral DL, Souza RJP, Sekitani HY, Teixeira-Salmela LF, Laurentino GEC. Independência funcional de indivíduos hemiparéticos crônicos e sua relação com a fisioterapia. *Fisioter. Mov. Curitiba*. 2012 Jun; 25(2):333-341.

Fernandes LA, Caromano FA, Assis SM, Hukuda ME, Voos MC, Carvalho EV. Relationship between the climbing up and climbing down stairs domain scores on the FES-DMD, the score on the Vignos Scale, age and timed performance of functional activities in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Braz J Phys Ther*. 2014 Nov-Dec; 18(6):513-20.

Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Baty J, Miller JP, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Phys Ther*. 1992 Feb; 72(2):115-22; discussion 122-6.

Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev*. 2003 Jul; 83(3):731-801.

González IV. Estudio de proteínas musculares por Western blot y técnicas de genética aplicadas a las enfermedades neuromusculares: PCR, RFLP y secuenciación. In XXVI Congreso Nacional de la SEAP-IAP, XXI Congreso Nacional de La SEC, II Congreso Nacional de la SEPAF. 2013.

Granger CV, Hamilton BB, Keith RA, Zielesny M, Sherwin FS. Advances in functional assessment for rehabilitation. *Topics in geriatric rehabilitation*. 1986 Apr; 1(3):59-74.

- Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, Prella A, Morandi L, Rodolico C, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*. 2008 Feb; 29(2):258-66.
- Hauerslev S, Sveen ML, Duno M, Angelini C, Vissing J, Krag TO. Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Mar; 23(13):43.
- Huang J, Forsberg NE. Role of calpain in skeletal-muscle protein degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998 Oct; 95(21):12100–12105.
- Hukuda ME, *Elaboração de confiabilidade de escala de avaliação do sentar e levantar da cadeira para portadores de distrofia muscular de duchenne (DMD)* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.
- Hukuda ME, Escorcio R, Fernandes LA, de Carvalho EV, Caromano FA. Evaluation scale development, reliability for sitting and standing from the chair for Duchenne muscular dystrophy. *J Mot Behav*. 2013; 45(2):117-26.
- Kaplan JC, Hamroun D. The 2015 of the gene table of monogenetic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord*. 2014 Dec; 24(12):1123-1153.
- Kendall FP, McCreary EK, editors. *Muscle testing and function*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983.
- Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. *Músculos: provas e funções*. 5 ed. São Paulo: Manole; 2007.
- Langer AL. Distrofia musculares em adultos. In: Chaves ACX, Conceição ECG, Cunha MCB, Silva TM. *Doenças neuromusculares: atuação de fisioterapia: guia teórico e prático*. São Paulo: Roca; 2012. p.371-418.

- Leite IPA. *Caracterização da força e da função muscular nas disferlinopatias em amostra brasileira*[dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.
- Lea RD, Gerhardt JJ. Range-of-motion measurements. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 May; 77(5):784-98.
- Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, Seto JT, Chiotis M, Tay V, et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord.* 2008 Jan; 18(1):34-44.
- Lorenzo G. Neurología: Transtornos neuromusculares – aspectos clínicos. *An Pediatr Contin.* 2007; 5(5):245-52.
- Lue YJ, Chen SS. Strength and functional performance of patients with limb-girdle muscular dystrophy. *Kaohsiung J Med Sci*, 2000Feb; 16(2):83-90.
- Lue YJ, Chen SS. Strength and functional performance of patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Kaohsiung J MedSci*, 2000 May;16(5):248-54.
- Luo SS, Xi JY, Zhu WH, Zhao CB, Lu JH, Lin J, et al. Genetic variability and clinical spectrum of Chinese patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Muscle Nerve*, 2012 Nov; 46(5):723-9.
- Magri F, Del Bo R, D'Angelo MG, Sciacco M, Gandossini S, Govoni A, et al. Frequency and characterization of anoctamin 5 mutations in a cohort of Italian limb-girdle muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2012 Nov; 22(11):934-943.
- Mahmood OA, Jiang XM, Zhang Q. Limb-girdle muscular dystrophy subtypes: first-reported cohort from northeastern China. *Neural Regen Res.* 2013 Jul; 8 (20):1907-1918.
- Mahmood OA, Jiang XM. Limb-girdle muscular dystrophies: where next after six decades from the first proposal (Review). *Mol Med Rep.* 2014 May;9(5):1515-32.
- Marques AP. Manual de goniometria. São Paulo: Manole; 1997.

- Martinez JA, Brunherotti MA, de Assis MR, Sobreira CF. Validação da escala motora funcional EK para a língua portuguesa. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Sep-Oct; 52(5):347-51.
- Martini J, Voos MC, Hukuda ME, Resende MBD, Caromano FA. Compensatory movements during functional activities in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014Jan;72(1): 5-11.
- Martini J, Hukuda ME, Caromano FA, Favero FM, Fu C, Voos MC. The clinical relevance of timed motor performance in children with Duchenne muscular dystrophy *Physiother Theory Pract*. 2015 Mar;31(3):173-81.
- Martins LJNS, Silva NPO, Ferreira TB, Cavalcanti FAC. Associação entre fadiga e fatores clínico-pessoais de pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *ConScientiae Saúde*. 2013;12(4):604-610.
- McDonald CM, Johnson ER, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM Jr, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases. Limb-girdle syndromes. *Am J Phys Med Rehabil*.1995; 74(5 Suppl.):S117–30.
- McGraw KO, Wong SP. A common language effect-size statistic. *Psychological Bulletin*. 1992; 111(2): 361–365.
- Mercuri E, Bushby K, Ricci E, Birchall D, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15(2):164-71.
- Mitsuhashi S, Kang PB. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Dec; 19(4):211-218.

Moore SA, Shilling CJ, Westra S, Wall C, Wicklund MP, Stolle C, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Oct; 65(10):995-1003.

Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, et al. Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):465-469.

Murphy AP, Straub V. The Classification, Natural History and Treatment of the Limb Girdle Muscular Dystrophies. *J Neuromuscul Dis*. 2015 Jul 22; 2(2):S7-S19.

Nagano K, Hori H, Muramatsu K. A comparison of at-home walking and 10-meter walking test parameters of individuals with post-stroke hemiparesis. *J Phys Ther Sci*. 2015 Feb; 27(2):357-9.

Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, David W, Raynor E, Carter G, et al. Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American dystrophies: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2014 Oct;83(16):1453-1463.

Nedeljkovic U, Dackovic J, Tepavcevic DK, Basuroski ID, Mesaros S, Pekmezovic T, et al. Multidisciplinary rehabilitation and steroids in the management of multiple sclerosis relapses: a randomized controlled trial. *Arch Med Sci*. 2016 Apr; 12(2): 380–389.

Nigro V, Aurino S, Piluso G. Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol*. 2011 Oct; 24(5):429-36.

Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014 May; 33(1):1-12.

Norkin CC, White DJ. Medida do movimento articular: manual de goniometria. 2a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.

Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov; 132(11):3175-86.

Nunes MFS, Hukuda ME, Caromano, FA, Favero FM, Voos MC, Polido GJ, Oliveira ASB. Relationship between muscle strength and motor functions in patients with Duchenne muscular dystrophy. In: *XXVI Congresso Brasileiro de Neurologia*; 2014; Curitiba. Curitiba; 2014. v. 1, p. 1-2.

Oosterwijk AM, Nieuwenhuis MK, van der Schans CP, Mouton LJ. Shoulder and elbow range of motion for the performance of activities of daily living: A systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2018 Jan 29:1-24.

Ojima K, Ono Y, Ottenheijm C, Hata S, Suzuki H, Granzier H, et al. Non-proteolytic functions of calpain-3 in sarcoplasmic reticulum in skeletal muscles. *J Mol Biol*. 2011 Apr; 407(3):439–49.

Okere A, Reddy SS, Gupta S, Shinnar M. A Cardiomyopathy in a Patient with Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2A. *Circ Heart Fail*. 2013 Jan; 6(1):12-3.

Parreira SLS, Resende MBD, Peduto MDC, Marie SKN, Carvalho MS, Reed UC. Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2007, 65(2):245-250.

Pathak P, Sharma MC, Sarkar C, Jha P, Suri V, Mohd H, et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2A in India: a study based on semi-quantitative protein analysis, with clinical and histopathological correlation. *Neurol India*. 2010 Jul-Aug; 58(4):549-554.

- Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2012 Aug 30]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
- Pereira MLS, Leistner-Segal S, Matte US. Protocolos laboratoriais de análise molecular para investigação de doenças genéticas. *Revista HCPA*. 2001; 21(3):321-328.
- Renjini R, Gayathri N, Nalini A, SrinivasBharath MM. Analysis of calpain-3 protein in muscle biopsies of different muscular dystrophies from India. *Indian J Med Res*. 2012 Jun; 135(6):878-86.
- Riberto M, Miyazaki MH, Filho DJ, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátr*. 2001;8(1):45-52
- Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, Sakamoto H, Potiguara P, Pinto N, et al. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiatr*. 2004; 11(2):72-76.
- Richard I, Broux O, Allamand V, Fougrousse F, Chiannikulchai N, Bourg N, et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophytype 2A. *Cell*. 1995 Apr; 81(1):27-40.
- Richard I, Brenguier L, Dinçer P, Roudaut C, Bady B, Burgunder JM, et al. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. *Am J Hum Genet*. 1997 May; 60(5):1128-38.
- Richard I, Hogrel JY, Stockholm D, Payan CA, Fougrousse F; Calpainopathy Study Group, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016; 4; 3(4):248-65.
- Rosenthal, JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *Journal of Social Service Research*. 1996; 21(4),37-59.

- Sá CD, Fagundes IK, Araújo TB, Oliveira AS, Fávero FM. The relevance of trunk evaluation in Duchenne muscular dystrophy: the segmental assessment of trunk control. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct; 74(10):791-795.
- Sáenz A, Leturcq F, Cobo AM, Poza JJ, Ferrer X, Otaegui D, et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain3 gene. *Brain*. 2005 Apr; 128(Pt 4):732-42.
- Schess J, Walter MC, Schreiber G, Schara U, Müller CR, Lochmüller H, et al. Phenotypic variability in siblings with calpainopathy (LGMD2A). *Acta Myol*. 2008 Oct; 27:54-8.
- Servián-Morilla E, Takeuchi H, Lee TV, Clarimon J, Mavillard F, Area-Gómez E, et al. A POGUT1 mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med*. 2016 Nov 2; 8(11):1289-1309.
- Shin JH, Kim HS, Lee CH, Kim Cm, Park KH, Kim DS. Mutations of CAPN3 in Korean Patients with Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *J Korean Med Sci*. 2007 Jun; 22(3): 463-9.
- Silva GA, Shoeller SD, Gelbecke FL, Carvalho ZMF, Silva EMJP. Avaliação funcional de pessoas com lesão medular: utilização da escala de independência funcional – MIF. *Texto Contexto Enferm*, 2012 Out-Dez; 21(4): 929-36.
- Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug; 23(3):675-87.
- Scott OM, Hyde AS, Goddbard C, Dubowitz V. Quantification of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982; 5(4):291-301.

Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattson 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.

Straub V, Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Jun;13(2):104-14.

Sveen ML, Schwartz M, Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):808-15.

Swank C, Almutairi S, Medley A. Proposing Development and Utility of a Mobility Composite Measure in Patients with a Neurologic Disorder. *Rehabil Res Pract*. 2017 Out; 2017:1-7.

Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: A basic review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 1990;1: 35–9.

Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013 Dec;32(3):138-41.

Toral-Ojeda I, Aldanondo G, Lasa-Elgarresta J, Lasa-Fernández H, Fernández-Torrón R, López de Munain A, et al. Calpain 3 deficiency affects SERCA expression and function in the skeletal muscle. *Expert Rev Mol Med*. 2016;18:1-14.

Torella A, Fanin M, Mutarelli M, Peterle E, Del Vecchio Blanco F, Rispoli R, et al. Next-generation sequencing identifies transportin 3 as the causative gene for LGMD1F. *PLoS One*. 2013 May, 8(5):e63536.

Uchikawa K, Liu M, Hanayama K, Tsuji T, Fujiwara T, Chino N. Functional status and muscle strength in people with Duchenne muscular dystrophy living in the community. *J Rehabil Med*. 2004 May;36(3):124-9.

Urtasun M, Sáenz A, Roudaut C, Poza JJ, Urtizberea JA, Cobo AM, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Brain*. 1998 Sep;121(9):1735-47.

Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac Involvement in Patients With Muscular Dystrophies. *Circ Cardio vasc Imaging*. 2011 Jan;4(1):67-76.

Venturini C, Ituassu NT, Teixeira LM, Deus, CVO. Confiabilidade intra e inter examinadores de dois métodos de medida da amplitude ativa de dorsiflexão do tornozelo em pacientes saudáveis. *Rev. bras. fisioter*. [online]. 2006;10(4):407-411. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552006000400008>.

Viana FP, Lorenzo AC, Oliveira EF, Resende SM. Medida de independência funcional nas atividades de vida diária em idosos com seqüelas de acidente vascular encefálico no Complexo Gerontológico Sagrada Família de Goiânia. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2008; 11(1):17-28.

Vignos PJ Jr, Archibald KC. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *J. Chronic Dis*. 1960; 12:273-89.

Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954; 77(2):169-231.

Wang CH, Liang WC, Minami N, Nishino I, Jong YJ. Limb-girdle Muscular Dystrophy Type 2A with Mutation in CAPN3: The First Report in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2015; 56(1):62-5.

Watson MJ. Refining the ten-metre walking test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy*. 2002; 88(7):386-97.

Wu J, Hunt SD, Matthias N, Servián-Morilla E, Lo J, Jafar-Nejad H, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell line (CSCRMi001-A) from a patient with a new type of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) due to a missense mutation in POGLUT1 (Rumi). *Stem Cell Res*. 2017 Oct;24:102-05.

Yilmaz O1, Yildirim SA, Oksüz C, Atay S, Turan E. Mothers' depression and health-related quality of life in neuromuscular diseases: role of functional independence level of the children. *Pediatr Int*. 2010 Aug; 52(4):648-52.

Yun CK, Kim WH, Kim SG. Partial correlation between lower muscle thickness, 10-meter walk test, and the timed up & go test in children with spastic cerebral palsy. *J Phys Ther Sci*. 2016 May; 28(5):1611-3.

Zatz M, Paula F, Starling A, Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders*. 2003 Apr; 13(7-8): 532–44.

Zatz M, Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005 Jun; 352(2): 2413-423.