**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Descrição do padrão de desenvolvimento motor
em lactentes com síndrome de Down pela
avaliação dos movimentos generalizados**

Dafne Herrero

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em
ciências e área de concentração Saúde Pública**

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Cleide Lavieri Martins

São Paulo

2017

Descrição do padrão de desenvolvimento motor em lactentes com síndrome de Down pela avaliação dos movimentos generalizados

Dafne Herrero

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em ciências e área de concentração Saúde Pública.

Área de Concentração: Saúde Pública

Orientador: Profa. Dra. Cleide Lavieri Martins

São Paulo

2017

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

DEDICATÓRIA

Ao **axé** que nos move, guia e preenche para o bem maior.

Às **famílias e bebês** que participaram desta trajetória de amor, busca pelo movimento e conhecimento.

Ao meu marido, **Daniel**, parceria máster desse e de tantos outros momentos.

Aos meus filhos, **Clara e Jorge**, que me inspiram diariamente com essa alegria de ser e viver, por eles eu acordo todos os dias querendo ser uma pessoa melhor.

À minha família, **Mamuska, Dri, Ra, Ri e Jé**, por me renovarem a cada conversa, por serem meus grandes incentivadores e me fazerem feliz.

Aos meus **pacientes amigos ou amigos pacientes**, pelas horas de diversão, bate papo e muitas descobertas compartilhadas.

AGRADECIMENTOS

Aos **voluntários** desta pesquisa e seus familiares. Sem a participação deles, nada teria sido possível. Grata demais por ainda compartilharem suas conquistas via WhatsApp. Parceria que segue ;)

Ao **Hospital Infantil Darcy Vargas (Dr. Zan, Dra. Rosalba e o grupo lindo de voluntarias)** e a **APAE de São Paulo (equipe multidisciplinar)** por cederem o espaço físico, intermediarem o meu contato inicial com os pequenos e suas famílias e possibilitarem um ambiente acolhedor para coleta de dados e realização das entrevistas.

Aos **grandes mestres** da Faculdade de Saúde Pública que guiaram com sabedoria essa trajetória de muitas ricas e elaboradas discussões.

Às **universidades** que propiciaram momentos de palestras e bate papos com alunos em formação profissional e pessoal. A cada dialogo uma nova forma de organizar, expor e sentir.

Ao **CNPq**, pela bolsa de estudos a mim concedida durante os quatro anos de Doutorado.

Ao programa **Ciência sem fronteiras** que propiciou a minha primeira saída do Brasil (e ainda com minha família) e oportunizou aprimorar o conhecimento na temática sobre pessoas com *Síndrome de Down*.

RESUMO

Herrero D. **Descrição do padrão de desenvolvimento motor pela avaliação *General Movements* em lactentes com síndrome de Down** [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2017.

Introdução: Tão importante quanto saber "o que" está mudando no desenvolvimento motor, é "como" e "quando" ocorrem essas mudanças. A falta desses dados ainda não permite a descrição desse processo de forma linear e contínua em grupos com distúrbios de movimento, tais como recém-nascidos com síndrome de Down. A memória pode ser um fator de diferenciação no caso de desempenho motor e a construção de aquisição da trajetória do movimento. Portanto, a integração motora-cognitiva, e a ativação mnemônica poderiam ser observadas na apresentação de uma riqueza do repertório motor de movimentação espontânea dos lactentes. **Objetivo geral:** Avaliar a qualidade da movimentação espontânea em lactentes com síndrome de Down. **Objetivos específicos:** a) descrever as características genéticas e ambientais sobre as características deste grupo de lactentes e o atual processo de intervenção; b) analisar a aplicabilidade da avaliação *General Movements* em lactentes até os cinco meses de vida em países de baixa e média renda e; c) avaliar a movimentação espontânea como facilitadora do vínculo mãe-bebê. **Métodos:** revisão e elaboração da temática, por busca em bases de dados científicos, para estruturar de forma factível a execução da avaliação e aplicação do questionário neste grupo de lactentes. Foi um estudo exploratório, com a avaliação presencial e por gravações de vídeo, de 47 lactentes, menores de 5 meses com síndrome de Down pela avaliação dos *General Movements*; além do preenchimento de um questionário com informações tais como: o momento em que o diagnóstico foi dito para os pais, o tempo de amamentação, o período que permaneceram na unidade de Cuidados Intensivos, se os pais estavam empregados e a idade dos pais. A avaliação foi feita na idade *Fidgety* (de 11 a 20 semanas após a idade do termo). Os locais de coleta dos dados foram: 24 lactentes do Hospital Infantil Darcy Vargas e a Instituição APAE de São Paulo (o hospital pertence ao SUS - Sistema Único de Saúde), ambos representam locais de referência no atendimento de crianças com síndrome

de Down no Brasil, e 23 lactentes do banco de dados por vídeo do Centro de Estudos de General Movements da Áustria. **Resultados:** O escore da avaliação foi significativamente menor do que em lactentes com desfecho neurológico comum. Quatorze lactentes com Síndrome de Down apresentaram *Fidgety Movements* normais, 13 não apresentaram FM e 20 apresentaram FM exagerados, muito rápidos ou muito lentos. A falta de movimentos na linha média e várias posturas atípicas foram observadas. Nem o parto prematuro nem a cardiopatia congênita estavam associados a presença dos FM ou a mobilidade reduzida. **Conclusões:** Para a indicação do uso dessa avaliação de baixo custo no Brasil: a observação motora contribui para a avaliação qualitativa do movimento global e funcional do lactente de uma maneira assertiva, rápida e não invasiva. Quanto a relevância da avaliação da qualidade dos movimentos globais em lactentes com síndrome de Down: a heterogeneidade nos FM e suas características peculiares indicam que a intervenção deve ser feita o quanto antes para estimular e aprimorar o repertório motor. Os dados apontam que a identificação dos FM em crianças com síndrome de Down, pode ser um marcador clínico para o planejamento e intervenção fisioterapêutica singular; contudo sua ausência não pode ser utilizada como indicador de normalidade motora funcional ou pretexto para adiar intervenções clínicas. Uma segunda conclusão aponta para inexistência de associação entre cardiopatias congênitas e FM em crianças com síndrome de Down.

Descritores: acesso e avaliação da assistência à saúde, tecnologia de baixo custo, síndrome de Down, *General Movements*, análise de vídeo, lactente.

|

|

ABSTRACT

Herrero D. **Description of motor development pattern by General Movements assessment in infants with Down syndrome** [Thesis]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2017.

Introduction- As important as knowing "what" is changing in motor development, it is "how" and "when" these changes occur. The lack of these data still does not allow the description of this process in a linear and continuous way in groups with movement disorders, such as Down syndrome newborns. The memory can be a factor of differentiation in the case of motor performance and the construction of acquisition of the trajectory of the movement. Therefore, integration and its complete activation can be observed in the presentation of a rich motor repertoire in the spontaneous movement of infants. **General purpose-** To assess the quality of spontaneous movement in infants with Down syndrome. **Specific purposes-** a) to describe information about the characteristics of this group of infants and the process of intervention in low-income countries; B) to analyze the applicability of the General Movements instrument in infants up to five months of life in low- and middle-income countries; C) to assess the spontaneous movement as facilitator of the mother-baby bond. **Methods-** review and elaboration of the thematic by searching in scientific databases at a first moment. Subsequent there was an exploratory study was conducted with the evaluation of 47 infants with Down syndrome by General Movements; in addition to filling out a questionnaire of information such as: the time the diagnosis is told to the parents, the time of breastfeeding, the period they stayed in the Intensive Care unit, the parents are employed, and the age of the parents. The evaluation was done at the Fidgety age (from 11 to 20 weeks after the term age). The data collection sites were: 24 infants from Darcy Vargas Children's Hospital and the APAE Institution of São Paulo (the hospital belongs to SUS - Sistema Único de Saúde), both represent reference sites for the care of children with Down syndrome, and 23 infants from Austria data recorded. **Results-** The assessment score was significantly lower than in infants with a common neurological outcome. Fourteen infants with Down syndrome had normal FM, 13 had no FM and 20 had FM exaggerated, very fast or very slow. The

lack of movements for the midline and several atypical postures were observed. Neither preterm birth nor congenital heart disease were related to FM or reduced mobility. **Conclusions-** for the indication in the use of the evaluation in Brazil: the researchers demonstrated that the quality motor observation contributes to the functional evaluation of the young nervous system. The application of GM assessment to vulnerable populations such as Brazil is therefore highly recommended. For the relevance of the evaluation applied to this group of infants with Down's syndrome: the research shows that the heterogeneity in FM and its peculiar characteristics justify the early intervention.

Descriptors: access and evaluation of health care, low-cost technology, Down syndrome, General Movements, video analysis, infant.

APRESENTAÇÃO

Nesses quatro anos de elaboração e execução da tese pude perceber a complexidade de estruturar uma linha de pesquisa e o raciocínio que percorresse aspectos teórico-práticos de maneira integrada e relevante. Essa apresentação talvez não seja apenas de quatro anos de estudo, mas dos meus quatro anos de vida.

O início foi o mergulho profundo na experiência de trabalhar em um laboratório com um modelo murino da síndrome de Down. O entendimento do controle motor, sua ligação com a memória e as reações pré-programadas, além do efeito de medicação para melhora mnemônica, chamaram minha atenção. Por um ano estudei a ligação do controle motor com a memória e as reações pré-programadas na Case Western Reserve University of Cleveland–Ohio. Com meus filhos e meu marido enfrentamos uma temperatura de 35 graus negativos, a barreira da língua e a experiência de uma nova cultura longe da nossa zona de conforto e do colo de nossa família.

Foi uma experiência rica em conhecimento, amadurecimento e leveza devido à diversão de meus pequenos encantados com os flocos de neve ao som de “*Let it go*”.

Contextualizando a temática, sabe-se que a ciência de animais de laboratório é uma especialidade dentro do campo da medicina veterinária direcionada para o desenvolver de modelos experimentais que promovam conhecimento capaz de melhorar a qualidade de vida do ser humano e do próprio animal.

A utilização de experimentos em laboratório com camundongos tornou-se comum somente no século XIX. A partir de 1900, os camundongos tornaram-se um importante modelo experimental para estudos na área de genética devido as suas características. Por exemplo: serem de pequeno porte e prolíferos; terem um período de gestação curto; por suas vias intraperitoneal, oral, muscular, venosa e até intracerebral serem de fácil acesso para a administração de fármacos; e, apresentarem condições simples de domesticação e manutenção.

Quanto às questões sensoriais, os camundongos apresentam: audição aguda (que pode responder a uma grande variedade de frequências); olfato de grande desenvolvimento; sistema visual pouco desenvolvido (sua retina apresenta poucos cones, não diferencia cores) com abertura dos olhos em cerca de 10 dias de vida; e, tato bem desenvolvido (com a presença de cinco dedos nas patas para locomoção, equilíbrio e manuseio de alimento).

No período de amamentação tem um fato peculiar que auxilia na escolha para animais mais propensos à sobrevivência: há uma mudança da cor da barriga após o preenchimento do estômago pelo leite (se destaca uma mancha branca no local). Esse período de amamentação dura em média 30 dias.

Para determinar **características do comportamento de camundongos** saudáveis, um estudo de Chumbinho estruturou um etograma e realizou a qualificação e a quantificação de atitudes durante a observação por 60 minutos (após a substituição da gaiola) e a cada semana até a idade adulta.

Destacaram-se qualitativamente as seguintes atividades: a) *Exploração do ambiente (EA): levantamento vertical com ou sem apoio das patas dianteiras na parede da gaiola.* b) *Procura de alimento (PA): busca de alimento revirando a maravalha pelas patas dianteiras.* c) *Auto higienização (AH): ato de o animal*

lamber-se ou limpar-se. d) Repouso ou descanso (RE): atitude de deitar-se ou dormir durante a observação. e) Montagem (Mo): atitude de apoiar as patas dianteiras ou traseiras no dorso de outro animal.

Quantitativamente uma vez a cada semana, entre a 4ª, 6ª e a 8ª semana de vida realizaram a análise por meio de filmagem de cada grupo. Onde obtiveram os seguintes dados: a) *Dinâmica e tipificação das atitudes do animal durante o tempo de 60 minutos, desde a infância até a idade adulta;* b) *Prevalência dos tipos de atividade observada nos grupos de camundongos;* c) *Prevalência destas atividades em relação a idade;* d) *Diferença, entre cada agrupamento, do perfil prevalente de atividades.*

Esta observação foi realizada de maneira que não interferisse na rotina dos camundongos e pudesse trazer informações mais próximas da espontaneidade do comportamento. O estudo conclui que as *principais atividades realizadas pelos camundongos em biotérios eram: a) de repouso quando são infantis (4ª semana de vida); b) explorar o ambiente e buscar o alimento quando amadurecem e tornam-se adultos (8ª semana de vida); e, c) durante toda a vida, apresentam constante atividade de auto higienização e de contato físico.*

Leon acrescenta que camundongos são considerados um excelente modelo para estudos genéticos, devido ao seu ciclo de vida relativamente curto, sua grande similaridade genética aos seres humanos e a maneira relativamente simples com que seu genoma pode ser manipulado.

Por exemplo, na doença de Alzheimer e na síndrome de Down podemos ter como uma representação ideal para estudo o modelo de camundongo chamado **Ts65Dn**. Esse modelo é o melhor descrito na literatura como o que apresenta características mais similares aos indivíduos com síndrome de Down. Ele possui

uma trissomia do cromossomo 16, homólogo em 60% ao cromossomo 21 nos seres humanos.

As questões neuroanatômicas e cognitivas são as mais afetadas pela neurogênese deficiente e diminuição de células granulares no giro dental, com atraso na aquisição dos marcos motores e comprometimento das habilidades espaciais, deficiência na memória de associação e reconhecimento. Além das disfunções óculo-motoras e o desproporcional déficit funcional dependente do hipocampo.

Esta semelhança faz deste um **modelo ideal para investigar a possibilidade de intervenção assertiva** para melhora da qualidade de vida em pessoas com a síndrome de Down devido aos achados neste grupo de camundongos.

Estudos realizados por Costa, que foram os primeiros a identificar efeitos positivos da administração de uma droga (memantina) na memória e aprendizado de camundongos Ts65Dn, foram traduzidos em um ensaio clínico piloto em pessoas com SD, no qual se observou um efeito significativo da memantina na performance de sujeitos adultos com SD em uma forma de testagem neuropsicológica de memória episódica, conhecida como Califórnia Verbal Learning Test II. Tais observações levaram recentemente o Professor Alberto Costa a propor a hipótese glutamatérgica para a SD.

Durante o desenvolvimento, sabe-se que ocorre uma mudança na composição de receptores de NMDA, que está associada com a maturação do sistema visual em roedores e, potencialmente, em seres humanos.

A utilização de memantina para melhorar a qualidade de vida de pessoas com síndrome de Down é recente. Este medicamento funciona como um

antagonista não competitivo do receptor NMDA (N-metil-de-aspartato). Em doses terapêuticas, esta droga é usada para inibir o efeito patológico de uma provável hiperatividade do receptor de NMDA, levando a uma alteração dos processos fisiológicos mediados por ele, os quais envolvem a aprendizagem e a memória.

Os receptores de NMDA (NMDARs) tem um papel fundamental no processo de aprendizagem, memória e desenvolvimento, além de apresentarem subunidades com alta concentração no córtex e hipocampo e importante papel de regulação nesses eventos, o GluN2A e o GluN2B. A diferenciação entre os dois dá-se essencialmente nas características quanto as propriedades cinéticas, desenvolvimento dos padrões expressos, localização celular e a sua regulação de tráfico.

O GluN2A é expresso no período tardio de desenvolvimento e é encontrado principalmente nos sítios sinápticos. Em contraste, o GluN2B é expresso no período pré-natal e está em alta concentração nos sítios extra sinápticos nos animais adultos. Sabe-se que a troca das subunidades de GluN2, neste caso, GluN2B para GluN2A ocorre durante o desenvolvimento e na resposta a atividade e experiência vividas. O equilíbrio dos NMDARs sinápticos e extra sinápticos apresenta-se alterado em algumas desordens neuronais.

É esperada uma melhora cognitiva por um processo de recuperação do equilíbrio e restauração na transmissão e plasticidade sinápticas. Sabe-se que 100% da biodisponibilidade da memantina possui um tempo para atingir a concentração máxima no soro de 3-7h, a sua meia - vida é de 60-100h, não é metabolizada no fígado, sendo que seus metabólitos não são ativos, e que é completamente excretada pelos rins.

Contudo 80% da memantina permanece na forma inalterada, ou seja, sem sofrer metabolização, porém ela possui baixa ligação (45%) às proteínas plasmáticas do sistema sanguíneo. A taxa média calculada para o líquido cefalorraquidiano (LCR)/Soro é de 0,52, ou seja, 52% da droga chega ao SNC, provavelmente por ser a memantina uma molécula anfifílica catiônica, ou seja, tem afinidade lipofílica, mas também forma cátion com muita facilidade, deixando-a com característica polar (hidrofílica), o que reduz sua taxa de concentração no LCR e facilita sua excreção renal mediada por proteínas de transporte de cátions.

Um sistema anfifílico pode ser definido como toda espécie química, de origem orgânica ou inorgânica que possui em sua estrutura química uma parte polar e hidrofílica e outra apolar e hidrofóbica, e que seja capaz de promover a interação entre meios que apresentam polaridade diferente como, por exemplo, água e óleo. Quando se fala em substância hidrofílica e polar entende-se que esta parte da molécula interage com a água, enquanto a hidrofóbica e apolar tende a repelir a água e interagir com um composto apolar, em virtude de substâncias de essa natureza interagir física e quimicamente com outra semelhante a ela. O representante mais importante desse tipo de sistema são as moléculas surfactantes e alguns polímeros.

Em vários ensaios clínicos, foi avaliada como é segura e bem tolerada pelo organismo. Durante o processo de aprovação da União Europeia e experiência pós-comercialização de segurança da Alemanha, onde a memantina estava disponível há mais de duas décadas, mais de 100 milhões de doses diárias haviam sido vendidas. Merz Pharmaceuticals GmbH recebeu relatos de 73 eventos adversos em 48 pacientes. Destes, apenas os seguintes eventos foram relatados em mais de um doente: nervosismo ($n = 6$), convulsões ($n = 4$), tremor (n

= 3), reação agressiva (n = 3), insuficiência circulatória (n = 2), hipertensão (n = 2), tonturas (n = 2), discinesia (n = 2), náusea (n = 2), perturbações menstruais (n = 2), erupção bolhosa (n = 2) e prurido (n = 2).

Recentes estudos abertos sugerem que a memantina pode ser clinicamente útil e bem tolerada em indivíduos jovens com outras condições que produzam deficiências cognitivas, tais como autismo e déficit de atenção e hiperatividade.

Em estudo de Costa, uma amostra com 42 pessoas com SD, de ambos os sexos e com idades entre 18 e 32 anos, foram recrutadas para uso da memantina. Nesse protocolo de avaliação, os participantes recrutados tinham que ser capazes de se comunicar verbalmente e de compreender as instruções dos testes neuropsicológicos aplicados.

A hipótese era de que a memantina poderia melhorar os resultados dos testes de jovens adultos com SD, atuando na região de hipocampo. Embora, em um trabalho recente, a equipe de Costa et al. declarou que não se pode excluir completamente uma contribuição da amígdala no déficit nas tarefas de condicionamento de medo em camundongos Ts65Dn, decidiu-se focar no hipocampo neste ensaio clínico.

As medidas de eficácia primária foram destinadas a avaliar a memória de longo prazo, com ênfase em medidas dependentes do hipocampo. As medidas de eficácia secundária e medidas de referência foram a receptividade do vocabulário presente na Peabody Pictures Vocabulary Test- III, o teste para a Avaliação de Gramática; fluência verbal (a partir da Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento); recordação de dígitos (Escala Capacidade Diferencial);

memória espacial de trabalho (também parte do CANTAB) e Escalas de Comportamento Independente Revisadas.

A segurança e a tolerabilidade foram monitoradas por exames físicos, eletrocardiograma, exames laboratoriais clínicos abrangentes e incidência de gravação de evento adverso. Foi percebido que a adesão ao medicamento foi excelente (mais de 95% para todos os participantes) e a medicação do estudo foi bem tolerada. E apresentou melhor resultado nas medidas de eficácia secundárias relacionadas a memória e aprendizado.

Após chegar do mergulho no laboratório de Cleveland a superfície novamente, ou seja, com a **volta do Doutorado Sanduiche ao Brasil**, a vontade era de iniciar a descrição do padrão motor em lactentes com síndrome de Down e auxiliar na prática unindo novamente a questão relacionada a performance motora e a memória, de um rico repertório de movimentos em suas experiências de movimentação no primeiro semestre de vida.

A coleta foi realizada em locais que se destacam pelo atendimento direcionado a lactentes com síndrome de Down: o Hospital Infantil Darcy Vargas e a APAE de São Paulo. A escolha por esses serviços fez-se pela possibilidade de atingir de maneira mais assertiva o maior número de pessoas que pudessem se beneficiar com os dados do estudo.

Durante este processo foi oferecido aos cuidadores que pudessem discutir suas dúvidas e ter respostas imediatas pelo aplicativo de **WhatsApp** da pesquisadora responsável. A dificuldade financeira que impossibilitava a ida frequente aos locais de coleta foi sanada com este recurso.

A **avaliação dos General Movements** foi escolhida pelo valor preditivo relevante, seu baixo custo, praticidade e empoderamento dos familiares nas filmagens.

A leitura e a curiosidade sobre esta avaliação surgiram durante o período de estudo em Cleveland, onde foi feito um primeiro contato com a autora do instrumento com um convite para ministrar o curso da avaliação assim que eu chegasse no Brasil.

A autora (a Dra. Christa Einspieler) aceitou, fizemos algumas avaliações em grupos diferentes de recém-nascidos e lactentes e concretizamos a **parceria internacional** com os dois artigos descritos a seguir na tese. A parceria ainda continua com o projeto já aceito na plataforma Brasil para o pós-doutorado.

Quanto ao processo de **conversa com os cuidadores** trouxe à tona questões muito relevantes relacionadas ao:

- Processo de diagnóstico: falta de preparo das equipes ao comunicar o diagnóstico e auxílio na formação do vínculo;

- Qualidade dos exames pré-natais: poucos tiveram os resultados durante a gestação, a maior parte foi ao nascimento. Sendo que temos marcadores importantes que podem ser identificados em exames de ultrassom com a eficácia de 30% pela imagem convencional e podendo alcançar 60% pela imagem específica na contagem dos pares costais;

- Medicina baseada em evidência com um viés bastante significativo neste grupo: quanto a pontuação do APGAR (avaliação realizada no primeiro e quinto minuto ao nascimento, propiciando maior confiabilidade de prognóstico do grupo), por exemplo, todos tiveram nota máxima, ou seja, em alguma das duas avaliações (primeiro e/ou quinto minuto) os recém-nascidos receberam 10 e isto não pode ser

possível, pois o tônus do lactente apresenta-se baixo e no máximo teria nota 9. A alta incidência mostra que este seria um parâmetro que não poderia ser utilizado para a medicina baseada em evidência, visto que se baseia em uma evidência não verdadeira. O que sugere que a observação empírica substitui a endêmica.

Nos últimos anos diminuir o **destempo entre a prática e a teoria** foi meu grande desafio e sinto-me satisfeita com o resultado alcançado até o dia da entrega da tese. Tenho consciência que o trabalho não termina aqui, mas que o caminho foi produtivo e feliz para os envolvidos.

Gratidão e muita vontade de seguir em busca do movimento...

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	22
	<i>1.1 The General Movement Assessment in non-European lowand middle-income countries (Manuscrito I)</i>	23
	<i>1.2. Perspectives on the use of mouse models of Down syndrome in translational research involving visual and motor functions (Manuscrito II)</i>	42
2	OBJETIVOS	49
	<i>2.1. Objetivo geral</i>	49
	<i>2.2. Objetivos específicos</i>	49
3	MÉTODO	50
	<i>3.1. The motor repertoire in 3 to 5 month old infants with Down syndrome (Manuscrito III)</i>	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
	<i>4.1 Manuscrito I. “The General Movement Assessment in non-European lowand middle-income countries” (já disponível anteriormente)</i>	70
	<i>4.2 Manuscrito III. “The motor repertoire in 3- to 5-month old infants with Down syndrome” (já disponível anteriormente)</i>	70
	<i>4.3 Manuscrito IV. “A importância da movimentação espontânea do bebê para os pais” (disponível a seguir).</i>	71
5	CONCLUSÕES e CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
6	REFERÊNCIAS	86
	ANEXOS	88
	Anexo 1 – Parecer consubstanciado	88
	Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
	Anexo 3 – Questionário Sócio demográfico	92
	INFORMAÇÕES CURRICULARES	94

LISTA DE ABREVIATURAS

APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
GM	General Movements
MG	Movimentos Generalizados
WM	Writing Movements
FM	Fidgety Movements
SD	Síndrome de Down
DS	Down Syndrome
NMDA	N metil de Aspartato
LCR	Líquido Céfalorraquidiano
SNC	Sistema Nervoso Central

1 INTRODUÇÃO

Considerando a abordagem para descrição e avaliação do desenvolvimento motor, podemos citar o trabalho de Prechtl e Einspieler. Em sua teoria buscam descrever uma trajetória de movimentação espontânea desde imagens fetais, feitas com o recurso do ultrassom, seguindo até os completos 6 meses de idade do lactente, quando apresenta maior controle voluntário de seus movimentos. Nessa descrição, a partir da sexta semana de vida, iniciam-se o que eles denominaram como se fossem contorções musculares, os chamados “*Writhing movements*”. A partir da nona semana, evoluem para movimentos mais coordenados e com menor amplitude, denominados “*Fidgety movements*”, ocorrendo no corpo todo.

Na observação detalhada desta movimentação espontânea, que coexiste com outros movimentos (como bocejos, chutes, tapas..), por meio da avaliação proposta pelos autores acima, o objetivo é realizar uma predição do atraso motor, pela total ausência da movimentação ou por sua alteração durante o tempo de observação. Os autores defendem que se podemos observar os movimentos espontâneos, que estão sob atividade cortical espontânea todo o tempo, e se estes estão alterados, então podemos associar sim com uma possível lesão cortical que pode sinalizar uma predição ao atraso motor.

O instrumento caracteriza-se por não ser invasivo, ser apenas aplicado com a observação do movimento e, portanto, ter a resolutividade para dois grandes eixos em Saúde Pública: acessibilidade e aplicabilidade, além de sua assertividade pelo alto valor preditivo para o encaminhamento aos serviços de follow-up.

Artigo submetido a Revista de Saúde Pública em 31/10/2016 (Manuscrito I).

**The General Movement Assessment in non-European low-
and middle-income countries**

Journal:	Revista de Saúde Pública
Manuscript ID	RSP-2016-0332
Manuscript Type:	Review
Keyword – Go to DeCS to find your keywords.:	assessment, cerebral palsy, general movements, infant, preterm

*"Cada criança que nasce é uma surpresa
para a humanidade. Se mudarmos o
começo da história, mudamos a história
toda."*

Filme: O começo da vida

1 Title in English: The General Movement Assessment in non-European low- and
 2 middle-income countries
 3 Title in Portuguese: A Avaliação dos General Movements em países de baixa e
 4 média renda não europeus
 5 Summarized title (English): GMA in LMIC

6
 7 Iris Tomantschger^{I,*} (iris.tomantschger@medunigraz.at; +43 316 380 4268)

8 Dafne Herrero^{II,*} (dafne@usp.br; +55 11 30617703)

9 Christa Einspieler^{I,*} (christa.einspieler@medunigraz.at; +43 316 380 4268)

10 Cristina Hamamura^{II} (crishamamura@usp.br; +55 11 30617703)

11 Mariana Calil Voos^{III} (marivoos@usp.br; +55 11 30617703)

12 Peter B Marschik^{IV} (peter.marschik@medunigraz.at; +43 316 380 4276)

13
 14 ^IResearch Unit iDN – interdisciplinary Developmental Neuroscience, Institute of
 15 Physiology,

16 Medical University of Graz, Graz, Austria

17 ^{II}Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, University of São
 18 Paulo, São Paulo, Brazil

19 ^{III}Department of Physiotherapy, Speech Therapy and Occupational Therapy, Faculty
 20 of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

21 ^{IV}Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Karolinska Institutet, Stockholm,
 22 Sweden

23
 24 ^{*}Corresponding author: Christa Einspieler, Institute of Physiology, Center for
 25 Physiological Medicine, Medical University of Graz, Harrachgasse 21, 8010 Graz,
 26 Austria. Phone number: +43 316 380 4268. E-mail: christa.einspieler@medunigraz.at

27
 28 Supported by the Grand Challenges Exploration Program of the Bill & Melinda Gates
 29 Foundation (OPP 1128871).

30
 31 ^{*} these authors contributed equally

32

ABSTRACT

Abnormal General Movements (GMs) are among the most reliable markers for cerebral palsy. GMs are part of the spontaneous motor repertoire and are present from early fetal life until the end of the first half year after term. In addition to its high sensitivity (98%) and specificity (91%), the assessment of GMs is non-invasive and time- and cost-efficient. It is therefore ideal for assessing the integrity of the young nervous system, most notably in low-resource settings. Studies on the GM assessment in low- and middle-income countries such as China, India, Iran, or South Africa are still rare, but increasing. In Brazil, too, researchers have demonstrated that the evaluation of GMs adds to the functional assessment of the young nervous system. The application of GM assessment in vulnerable populations in Brazil is therefore highly recommended.

Descriptors: assessment, cerebral palsy, general movements, infant, preterm, video analysis

RESUMO

General Movements anormais estão entre os marcadores mais confiáveis para a paralisia cerebral. O objetivo é analisar a aplicabilidade do instrumento General Movements em lactentes até o cinco meses de vida em países de baixa e média renda. Os GMs são parte do repertório motor espontâneo e estão presentes desde o início da movimentação fetal, até o final da primeira metade de um ano após o nascimento. Além de apresentar uma alta sensibilidade (98%) e especificidade (91%), a avaliação dos GMs não é invasiva e possui tempo e custo bastante eficientes. É, portanto, ideal para avaliar a integridade do sistema nervoso jovem, principalmente em ambientes de baixa renda. Estudos sobre a avaliação dos GMs em locais de baixa e média renda, como a China, a Índia, o Irã, ou a África do Sul ainda são raros, mas crescente. No Brasil, também, os pesquisadores demonstraram que a observação motora contribui para a avaliação funcional do sistema nervoso jovem. A aplicação da avaliação dos GMs em populações vulneráveis no Brasil é, portanto, altamente recomendada.

Palavras-chave: acesso e avaliação da assistência à saúde; tecnologia de baixo custo; paralisia cerebral, General Movements, lactente, pré-termo, análise de vídeo.

INTRODUCTION

One of the most challenging tasks for medical practitioners is to identify specific risk factors in early infancy and to reliably predict impairment that manifests later in life. Cerebral palsy (CP) is one such condition that usually manifests before 18 months of age⁴³, with an overall prevalence of 2.11 per 1,000 live births³⁸, increasing to more than 10% with decreasing gestational age²⁸. CP affects a number of functional and medical domains and poses various challenges to affected children, their families and healthcare, especially in low- and middle-income countries (LMIC; according to the World Bank country classification⁴⁷).

There is increasing evidence for the importance of early intervention in children with motor delays. Simply put: the sooner the intervention, the better the outcome³³. But CP diagnosis can be tedious and difficult, particularly when human and financial healthcare resources are limited. LMIC are struggling to provide expensive medical equipment for diagnosis, such as magnetic resonance imaging (MRI), computer tomography or cranial ultrasonography. The General Movement Assessment (GMA, see below) is cost- and time-efficient; due to its high predictive value, it is used by an ever-increasing number of health professionals around the world for early identification of infants with a high risk for CP.^{4,14}

WHAT ARE GENERAL MOVEMENTS?

Fetuses and young infants display a large repertoire of spontaneous movements such as stretching, yawning, twitching, and a specific motor pattern commonly known as General movements (GMs). GMs are complex and involve the entire body, notably arm, leg, neck and trunk movements. They include rotations and vary in speed, intensity and direction, which makes them appear elegant and fluent. GMs emerge at 9 weeks postmenstrual age (fetal GMs) and continue after birth, with unchanging characteristics at first.¹³ So-called preterm GMs show no difference to fetal GMs. GMs that emerge around term and during the first two months post term are called writhing movements (WMs) – ellipsoidal movements characterized by a small to moderate amplitude and low to moderate speed. At a post-term age of 3 to 5 months, WMs are gradually replaced by small movements of the neck, trunk and limbs, which are commonly referred to as fidgety movements (FMs).¹⁷ Finally, with the onset of intentional and anti-gravity movements, GMs gradually disappear towards the end of the first half year of life.^{13,14}

THE GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT

Evaluating the quality of age-specific GMs by means of GMA¹³ mainly serves to predict or rule out neurological impairments that become manifest only later in life (e.g., CP). In a systematic review of assessment techniques for predicting CP, GMA was found to be better suited than cranial ultrasound, neurological examination, or even MRI.⁴ With summary estimates for sensitivity and specificity of 98% and 91%, respectively, Bosanquet et al.⁴ clearly found GMA to be the method of choice.

Applying GMA is straightforward: for a reliable assessment (Kappa values range from .89 to .93¹³), a 3- to 5-minute video of the infant is recorded following a few basic principles (e.g., infant lying in supine position, comfortably dressed, not crying)¹⁸. Performed by trained GM scorers, the assessment as such can be carried out on site²⁴ or elsewhere; it is time-efficient and causes minimal costs¹⁸. Scorers classify GMs as "normal" or "abnormal". Abnormal preterm GMs and WMs can be either classified as (a) poor repertoire (low complexity and variability, monotony); (b) cramped-synchronized (no smoothness, simultaneous contraction and relaxation of the limbs); or (c) chaotic (no smoothness, chaotic and abrupt movements of large amplitude).^{13,14}

Abnormal FMs can be classified as (a) absent or (b) abnormal in terms of exaggerated jerkiness and speed. Already in 1997, Heinz Prechtl and colleagues³⁰ demonstrated that normal FMs are a highly reliable marker for a normal neurological development even if the medical history and cranial ultrasound had indicated a high risk for maldevelopment. An absence of FMs, by contrast, indicates a neurologically adverse development even in infants with structural impairment.³⁰ These findings have been repeatedly confirmed all over the world,^{* p 2,9,48,49} with a sensitivity of 91–98% and a specificity of 81–91%^{4,8}.

Although GMA is based on visual Gestalt perception, attempts were recently made to use computer-based analysis.^{* p 1,12,32}

EARLY SPECIFIC MARKERS FOR CEREBRAL PALSY: THE BENEFITS OF GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT

Already at late preterm age and around term (i.e. at a term-equivalent age) cramped-synchronized GMs, if present for several weeks, were found to be highly predictive for spastic CP.^{13,16,20} At the age of 3 to 5 months, it is possible to predict both bilateral and unilateral CP by means of GMA. Most of the individuals show no

FMs, but those who are to develop unilateral CP show initial asymmetries in isolated wrist and finger movements.^{11,25,28} Poor repertoire GMs at term age followed by an absence of FMs and circular arm movements can be seen as early markers for dyskinetic CP.^{15,16} A detailed assessment that goes beyond standard GMA can indicate the severity of CP.¹⁶ Applying Prechtl's optimality concept²⁹, Einspieler et al. presented a motor optimality score (MOS) based both on standard GMA¹⁴ and on the assessment of other postures and movements than FMs. A low MOS was associated with a limited functional mobility and activity.^{7,48}

GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT IN ASIAN AND AFRICAN LOW- AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES

Its straightforward applicability makes GMA an ideal tool for assessing the young nervous system, all the more so in low-resource settings. But how widespread is GMA in non-European LMIC? To get an idea of the current literature on GMA published in non-European LMIC we conducted a literature research in PubMed and – for broad coverage – Google Scholar, based on the key phrases “general movements” and “general movements assessment”. We then selected English publications with a principal investigator based in a LMIC, according to authorship and/or the study conducted in a LMIC (Table 1).

In Asia, three Chinese studies^{30,48,50}, one study conducted in India², and one Iranian study⁴³ met the inclusion criteria. Yang et al.⁴⁸ conducted a longitudinal assessment in a large number of children confirming that the absence of FMs was a significant marker of CP. It was also one of the first studies to demonstrate that a detailed assessment of postures and movements other than FMs helps to predict CP severity. Although there are more than 100,000 infants born with very low birth weight annually in China²⁹, studies on their early motor performance are still scarce. Recently, Zang et al.⁵⁰ demonstrated that both absent FMs and a low MOS were associated with a poor or even very poor gross and fine motor performance at 12 months corrected age. Such an early identification enables early intervention programmes before pathological features become manifest. In Jinan and Binzhou, Ma et al.³⁰ were able to prove that early intervention by means of (1) auditory stimulation, (2) visual stimulation, (3) tactile stimulation, (4) vestibular motion stimulation, (5) pediatric gymnastics and (6) hydrotherapy resulted in an improvement of GMs. Apart from these publications, a considerable number of Chinese rehabilitation doctors,

neurologists, pediatricians and physiotherapists constantly exchange their experiences with GMA online (<http://www.gmshome.cn>). Another study on VLBW infants and their GMs was recently conducted in India. The authors applied both visual perception-based and computer-based GMA². Similar than Zang et al.⁵⁰, also the Indian study revealed that absent/abnormal FMs and a monotonously abnormal movement character was associated with lower motor quotients at 12 months corrected age. The computer-based GMA confirmed that the variability of the spatial center of motion was higher – thus indicating absent FMs – in children with lower motor quotients.²

One of the recent studies on GMA was carried out in Iran. It confirmed the importance of FM observation: Soleimani et al.⁴³ demonstrated that normal vs. absent FMs indicated a low vs. high risk for maldevelopment in a group of infants with perinatal asphyxia.

A similar association between FMs and the 12-month outcome was reported from South Africa. In a group of 115 very low birth weight infants, absent FMs identified individuals who would perform poorly at the neurodevelopmental and motor assessments around 9 months later.⁹

GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT IN BRAZIL

According to the Brazilian Ministry of Health⁶, pre- and perinatal care in the country is still insufficient, with significant impacts on mother-child health. Hygienic problems and malnutrition are the main causes of Brazil's high infant mortality (under-five mortality rate in 2015: 16 deaths per 1,000 live births)⁴⁴ and early childhood diseases⁴⁵. Preventive healthcare and early diagnosis of neurodevelopmental disorders are not yet common in the whole country, especially among the vulnerable population. Childhood disabilities are mainly attributable to a poor economic state in association with the parents' low educational status and nutritional stunting.^{42,46} In order to improve the situation, social protection initiatives for infants and young children with an increased risk for developmental delay or impairment have been implemented. Government grants facilitate the access to healthcare, education, transportation and recreation.⁶ A major aim is to improve child development, but when diagnosis is delayed, many families have no access to most healthcare services and health promotion strategies.

An effective strategy to identify developmental delay is to conduct consecutive assessments.³⁴ GMA has so far been performed by a group of specifically trained Brazilian therapists. They apply GMA in maternity wards and hospitals (mainly secondary and tertiary care), but few scientific studies on GMs are published^{8,29,31,41}. Already in 2008, Santos et al.⁴¹ discussed various assessment techniques for preterm infants and found GMA to be a reliable and efficient evaluation method. Four years earlier, Garcia and colleagues²⁹ had demonstrated in a sample of 124 preterm infants born in São Paulo that normal GMs were highly predictive of a normal outcome, while only few infants with abnormal GMs developed normally. In 2012, Manacero et al.³¹ raised the question if a single preterm assessment of GMs could predict the neurodevelopmental outcome at an age of 14 months. The study was carried out in Porto Alegre and comprised 37 preterm infants whose GMs were assessed at 34 weeks postmenstrual age. Children with cramped-synchronized GMs had lower percentile ranks in the Alberta Infant Motor Scales at 14 months than children with poor repertoire or normal GMs. The study demonstrated that a single assessment of GMs during preterm age was only fairly to moderately associated with the motor outcome at 14 months³¹. Recently, the very first infants intrauterinely exposed to Zika Virus have been assessed by means of GMA. The analysis revealed an exceedingly high percentage of abnormal GMs.⁵

FUTURE PROSPECTS FOR GENERAL MOVEMENT ASSESSMENT IN BRAZIL

The Faculty of Public Health at the University of São Paulo has recently proposed various studies based on GMA. Identifying high-risk infants at an early stage facilitates the implementation of public health follow-up strategies to provide early care. The proposed studies will comprise (a) infants of families with a vulnerable social background; (b) infants who were intrauterinely exposed to substance abuse; (c) infants who were intrauterinely exposed to malaria or infants with neonatal malaria (both are still common in the indigenous population in northwestern Brazil); and (d) infants with Down syndrome. These studies will be joint projects of various experts in order to strengthen research on child development in vulnerable populations. In addition to the Brazilian researchers' efforts, a research unit in Graz, Austria, is currently working on the smartphone-based mobile solution "GMAApp" (<http://gmapp.idn-research.org>), which will significantly facilitate GMA in remote areas. Hopefully, the new technology will gain a substantial foothold in Brazil.

239

240 CONCLUSION

241 Developmental assessment based on GM considerably facilitates infant screenings
242 aimed at early detection of developmental abnormalities. However, the use of GMA
243 in LMIC such as Brazil still needs a lot of promotion. The objective remains to initiate
244 early intervention and improve future prospects for children at risk for CP worldwide.

245

246 ACKNOWLEDGEMENTS

247 This study was supported by the Bill and Melinda Gates Foundation (OPP112887,
248 P.I.: Peter B Marschik) through a Grand Challenges Exploration Grant. We would
249 also like to thank Miha Tavčar (scriptophil) for copy editing the paper.

REFERENCES

1. Adde L, Helbostad JL, Jensenius AR, Taraldsen G, Grunewaldt KH, Stoen R. Early prediction of cerebral palsy by computer-based video analysis of general movements: a feasibility study. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(8):773-778. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03629.x>.
2. Adde L, Thomas N, John HB, Oommen S, Vagen RT, Fjortoft T, et al. Early motor repertoire in very low birth weight infants in India is associated with motor development at one year. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):918-924. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.019>
3. Amiel-Tison C, Gosselin J. *Neurological development from birth to six years: guide for examination and evaluation*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2001.
4. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):418-426. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12140>
5. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. DOI:10.1056/NEJMoa1602412
6. Brazilian Ministry of Health [Internet]. 2015. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=020>. Accessed 28.10.2016.
7. Bruggink JL, Cioni G, Einspieler C, Maathuis CG, Pascale R, Bos AF. Early motor repertoire is related to level of self-mobility in children with cerebral palsy at school age. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(11):878-885. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03294.x>.
8. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements - a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(5):408-420. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.09.004>
9. Burger M, Frieg A, Louw QA. General movements as a predictive tool of the neurological outcome in very low and extremely low birth weight infants - a South African perspective. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):303-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earhumdev.2011.01.034>

- 283 10. Campbell SK, Kolobe TH, Osten ET, Lenke M, Girolami GL. Construct validity
- 284 of the test of infant motor performance. *Phys Ther.* 1995;75(7):585-598.
- 285 11. Cioni G, Bos AF, Einspieler C, Ferrari F, Martijn A, Paolicelli PB, et al. Early
- 286 neurological signs in preterm infants with unilateral intraparenchymal
- 287 echodensity. *Neuropediatrics.* 2000;31(5):240-251. DOI:
- 288 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-9233>
- 289 12. Einspieler C, Marschik PB. Complementary thinking: future perspectives on
- 290 the assessment of general movements. *Dev Med Child Neurol.*
- 291 2013;55(8):682-683. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12174>
- 292 13. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: a
- 293 diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system.
- 294 *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(1):61-67. DOI:
- 295 <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20051>
- 296 14. Einspieler C, Bos AF, Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. *Prechtl's method on the*
- 297 *qualitative assessment of general movements in preterm, term and young*
- 298 *infants.* London: Mac Keith Press; 2004.
- 299 15. Einspieler C, Cioni G, Paolicelli PB, Bos AF, Dressler A, Ferrari F, et al. The
- 300 early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for
- 301 spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2002;33(2):73-78. DOI:
- 302 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32368>
- 303 16. Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. Early
- 304 markers for cerebral palsy: insights from the assessment of general
- 305 movements. *Future Neurol.* 2012;7(8):709-717. DOI:
- 306 <http://dx.doi.org/10.2217/fnl.12.60>
- 307 17. Einspieler C, Peharz R, Marschik PB. Fidgety movements – tiny in
- 308 appearance, but huge in impact. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(3 Suppl 1):S64-
- 309 S70. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.003>
- 310 18. Einspieler C, Prechtl HFR, Ferrari F, Cioni G, Bos AF. The qualitative
- 311 assessment of general movements in preterm, term and young infants -
- 312 review of the methodology. *Early Hum Dev.* 1997;50(1):47-60.
- 313 19. Ellison PH, Horn JL, Browning CA. Construction of an Infant Neurological
- 314 International Battery (Infanib) for the assessment of neurological integrity in
- 315 infancy. *Phys Ther.* 1985;65(9):1326-1331.

- 316 20. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, et al.
317 Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early
318 marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):460-467.
319 21. Folio MR, Fewell RR. *Peabody developmental motor scales: Examiner's*
320 *manual*. 2 ed. Austin, TX: Pro-Ed; 2000.
321 22. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver Developmental Screening Test. *J*
322 *Pediatr*. 1967;71(2):181-191.
323 23. Garcia JM, Gherpelli JL, Leone CR. The role of spontaneous general
324 movement assessment in the neurological outcome of cerebral lesions in
325 preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(4):296-304.
326 24. Guzzetta A, Belmonti V, Battini R, Boldrini A, Bruna Paolicelli P, Cioni G. Does
327 the assessment of general movements without video observation reliably
328 predict neurological outcome? *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(6):362-367.
329 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.03.003>
330 25. Guzzetta A, Mercuri E, Rapisardi G, Ferrari F, Roversi MF, Cowan F, et al.
331 General movements detect early signs of hemiplegia in term infants with
332 neonatal cerebral infarction. *Neuropediatrics*. 2003;34(2):61-66. DOI:
333 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39597>
334 26. Guzzetta A, Pizzardi A, Belmonti V, Boldrini A, Carotenuto M, D'Acunto G, et
335 al. Hand movements at 3 months predict later hemiplegia in term infants with
336 neonatal cerebral infarction. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(8):767-772. DOI:
337 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03497.x>
338 27. Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Hathianger JT, Andrellos PA. *Pediatric*
339 *Evaluation of Disability Inventory: development, standardization and*
340 *administration manual*. Boston, MA: Trustees of Boston University; 1992.
341 28. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P.
342 Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to
343 gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*.
344 2008;50(5):334-340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x>
345 29. Liu J, Huang L, Yan H, Chen H, Guo J. Morbidity and mortality outcomes for
346 very low birth weight infants from a single center during 2009-2010. *Chin J*
347 *Neonatal*. 2012;4:243-246.

- 348 30. Ma L, Yang B, Meng L, Wang B, Zheng C, Cao A. Effect of early intervention
349 on premature infants' general movements. *Brain Dev.* 2015;37(4):387-393.
350 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.07.002>
- 351 31. Manacero SA, Marschik PB, Nunes ML, Einspieler C. Is it possible to predict
352 the infant's neurodevelopmental outcome at 14 months of age by means of a
353 single preterm assessment of General Movements? *Early Hum Dev.*
354 2012;88(1):39-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.013>
- 355 32. Marcroft C, Khan A, Embleton ND, Trenell M, Plotz T. Movement recognition
356 technology as a method of assessing spontaneous general movements in high
357 risk infants. *Front Neurol.* 2014;5:284. DOI:
358 <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2014.00284>
- 359 33. Noritz GH, Murphy NA. Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays:
360 early identification and evaluation. *Pediatrics.* 2013;131(6):e2016-e2027. DOI:
361 <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1058>
- 362 34. Oliveira MC, Cordani LK. Correlação entre habilidades funcionais referidas
363 pelo cuidador e nível de assistência fornecida a crianças com paralisia
364 cerebral. *Temas Sobre Desenvolvimento.* 2002;10(60):15-20.
- 365 35. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the
366 prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med*
367 *Child Neurol.* 2013;55(6):509-519. DOI:10.1111/dmcn.12080
- 368 36. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B.
369 Development and reliability of a system to classify gross motor function in
370 children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4):214-223.
- 371 37. Piper MC, Pinnell LE, Darrach J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and
372 validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). *Can J Public Health.*
373 1982;83 Suppl 2:S46-50.
- 374 38. Prechtl HFR. The optimality concept. Editorial. *Early Hum Dev.* 1980;4:201-
375 205.
- 376 39. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early
377 marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet.*
378 1997;349(9062):1361-1363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->
379 [6736\(96\)10182-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10182-3)

- 380 40. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B,
381 et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006.
382 *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
- 383 41. Santos RS, Araújo APQC, Porto MAS. Early diagnosis of abnormal
384 development of preterm newborns: assessment instruments. *J Pediatr (Rio
385 J).* 2008;84(4):289-299. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1815>
- 386 42. SESMA. *Plano Municipal de Saúde de 2000.* Belém: SESMA; 2000.
- 387 43. Soleimani F, Badv RS, Momayezi A, Biglarian A, Marzban A. General
388 movements as a predictive tool of the neurological outcome in term born
389 infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.*
390 2015;91(8):479-482. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.05.007>
- 391 44. UNICEF [Internet]. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2015. 2015.
392 [http://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2015_Web_8_](http://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2015_Web_8_Sept_15.pdf)
393 [Sept_15.pdf](http://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2015_Web_8_Sept_15.pdf). Accessed 30.10.2016.
- 394 45. UNICEF [Internet]. Situação mundial da infância. 2013.
395 http://www.unicef.org/brazil/pt/PT_SOWC2013ResumoExecutivo.pdf.
396 Accessed 28.10.2015.
- 397 46. WHO [Internet]. Definition of region groupings.
398 http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/definition_regions/en/.
399 Accessed 28.10.2016.
- 400 47. World Bank [Internet]. How does the World Bank classify countries?
401 [https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378834-how-](https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378834-how-does-the-world-bank-classify-countries)
402 [does-the-world-bank-classify-countries](https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378834-how-does-the-world-bank-classify-countries). Accessed 28.10.2016.
- 403 48. Yang H, Einspieler C, Shi W, Marschik PB, Wang Y, Cao Y, et al. Cerebral
404 palsy in children: movements and postures during early infancy, dependent on
405 preterm vs. full term birth. *Early Hum Dev.* 2012;88(10):837-843. DOI:
406 <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.06.004>
- 407 49. Yuge M, Marschik PB, Nakajima Y, Yamori Y, Kanda T, Hirota H, et al.
408 Movements and postures of infants aged 3 to 5 months: to what extent is their
409 optimality related to perinatal events and to the neurological outcome? *Early*
410 *Hum Dev.* 2011;87(3):231-237. DOI:
411 <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.12.046>
- 412 50. Zang FF, Yang H, Han Q, Cao JY, Tomantschger I, Kriebler M, et al. Very low
413 birth weight infants in China: the predictive value of the motor repertoire at 3 to

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

414 5 months for the motor performance at 12 months. *Early Hum Dev.*
415 2016;100:27-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.03.010>

For Review Only

Table 1. General Movements in non-European low- and middle-income countries

Reference	Country (WHO region ⁴⁶ , World Bank income group ⁴⁷)	Cohort	GMA	Outcome (age at follow-up; measures)	Main results
Yang et al. 2012 ⁴⁸	China (South-East Asia, upper middle income)	79 children with CP (32 of them born preterm)	FMs, MOS	2–5 years; GMFCS ⁴⁹	Only 1 infant had developed FMs. Children with a low MOS have a limited functional mobility and activity at 2 to 5 years.
Ma et al. 2015 ⁵⁰	China (South-East Asia, upper middle income)	285 preterm infants with (n=145) resp. without (n=140) early intervention	WMs, FMs	14 weeks postterm age; GMA	Cramped-synchronized GMs (though not poor-repertoire GMs) were associated with lower birth weight and lower gestational age. Intervention resulted in an improvement of GMs at 3 to 5 months, especially in preterm infants born at <32 or >34 weeks.

Zang et al. 2016 ⁴⁰	China (South-East Asia, upper middle income)	74 very low birth weight infants	FMs MOIS	12 months; PDMS-2 ⁴¹	Both absent FMs and a lower MOIS were associated with a poor gross and fine motor performance.
Addle et al. 2016 ²	India (South Asia, lower middle income)	243 very low birth weight infants	FMs MOIS	12 months; PDMS-2 ⁴¹	Absent or abnormal FMs and an abnormal concurrent motor repertoire were associated with a lower Gross Motor and Total Motor Quotient.
Soleimani et al. 2015 ⁴³	Iran (Eastern Mediterranean, upper middle income)	15 infants born at or near term with perinatal asphyxia	FMs	12–18 months; INFANIB ¹⁸	The presence or absence of FMs was associated with the outcome (sensitivity: 0.80; specificity 1.00).
Burger et al. 2011 ⁹	South Africa (Africa, upper middle income)	115 infants with a birth weight $\leq$ 1250g	FMs	12 months; PDMS-2 ⁴¹ , AIMS ⁴⁷ , neurological assessment ⁴	There was a significant association between FMs and the outcome at 12 months.

Garcia et al. 2004 ²³	Brazil (Americas, upper middle income)	40 preterm infants with a gestational age of <35 weeks	preterm GMs, WMs, FMs	Follow-up every 3 months until 24 months; neurological examination and DDST ²²	Abnormal GMs were associated with brain injuries and neurological outcome. Normal GMs were associated with normal neurological outcome.
Manacero et al. 2012 ²¹	Brazil (Americas, upper middle income)	37 preterm infants born at <34 weeks	preterm GMs	14 months; TIMP ¹⁶ ; AIMS ³⁷ ; PEDI ²⁷	There was no relationship between GMs and TIMP; pre-term infants with cramped-synchronized GMs had a lower AIMS centile rank than those with poor-repertoire or normal GMs.

Key: AIMS = Alberta Infant Motor Scale; CP = cerebral palsy; DDST = Denver Developmental Screening Test; FMs = fidgety movements; GMs = general movements; GMA = general movements assessment; GMFCS = Gross Motor Function Classification System; INFANIB = Infant Neurological International Battery; MOS = Motor Optimality Score; PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scales; PEDI = Pediatric Evaluation of Disability Inventory; TIMP = Test of Infant Motor Performance; WHO = World Health Organization; WMs = writhing movements

Para caracterizar o grupo de lactentes que foram avaliados tem-se o editorial publicado no Journal of Human Growth and Development durante o período de Doutorado Sanduiche (Manuscrito II).

Journal of Human Growth and Development

versão impressa ISSN 0104-1282

Rev. bras. crescimento desenvolv. hum. vol.24 no.2 São Paulo 2014

EDITORIAL

Perspectives on the use of mouse models of Down syndrome in translational research involving visual and motor functions

Alberto Costa^I; Dafne Herrero^{I, II}

^IDivision of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, United States

^{II}Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Serviços Personalizados

artigo ▾

texto em Português

Inglês (pdf) | Português (pdf)

Artigo em XML

Referências do artigo

Como citar este artigo

Tradução automática

Indicadores ▾

Acessos

Compartilhar ▾

Mais

Mais

Permalink

“Já me falaram que ele tem síndrome de Down e por isso eu devo vir aqui.

Mas eu venho porque eu amo muito ele mesmo”

M.P.D (mãe de um dos lactentes)

... sobre o que me move...

Down syndrome (DS) is a genetic disorder that results from the presence of one extra chromosome 21 in the cell nucleus (trisomy 21), and is the most frequent cause of intellectual disability of genetic origin¹. Presently, Brazilian epidemiological data show that the incidence of live born infants with DS is 1:600, whereas in the USA this number is approximately 1:700^{2,3}.

The large repertoire of phenotypic features and comorbidities generally listed in association with DS includes various congenital cardiac malformations, conductive and sensorineural hearing loss, increased risk of seizure disorder, atlantoaxial subluxation, and thyroid dysfunction (typically hypothyroidism; sometimes subsequent to transitory hyperthyroidism). Many features compatible with early aging are also common; including the universal presence of the characteristic Alzheimer-type pathology in the fourth decade of life and consequent increased frequency of dementia starting in the fifth decade^{4,5}. Besides these important DS components, the occurrence of alterations in visual and motor functions are also extremely frequent.

The visual system in persons with DS can be affected in several ways, including the increased incidence of refractive errors, accommodative imprecision, amblyopia, strabismus, spontaneous nystagmus, oculomotor and vestibular function abnormalities, decreased visual acuity, and reduced sensitivity for color and contrast⁶⁻¹¹. Studies in this field have yet to establish precisely whether the presentation of the ophthalmological abnormalities associated with DS is primarily of optical or neurological origin. However, studies conducted by John et al⁹, using a combination of behavioral and objective assessments (visually evoked potential recordings), provided strong evidence of a neurosensory origin for visual acuity and contrast sensitivity deficits previously reported in infants and children with DS⁷. Clinically, we observe that the use of refractive methods (glasses and contact lenses) only in rare instances fully correct visual acuity deficits in persons with DS.

Several forms of motor dysfunction are present universally in persons with DS. These are characterized by delays and alterations in motor development. Hypotonia, which is defined operationally as low resistance to passive movements, is observed also almost universally in children with DS, and so are articular hypermobility or hyperflexibility¹². From a functional point of view, however, these motor system disturbances are largely eclipsed by dysfunctions in dynamic motor capabilities, such as slow reaction time and alterations in postural reflexes and balance¹³.

Traditionally, habilitative interventions, in the form of physical and occupational therapy services, have been applied to children with DS with the aim of maximizing motor development. Wide evidence exist in the literature supporting the efficacy of these strategies¹⁴. Nevertheless, in general, such strategies are focused on the normalization of specific movements or groups of movements and do not differentiate between etiologies. Therefore, a child with DS tends to receive the same kind of intervention as a person with out DS clinically displaying a similar delay in motor development. Thus, the choice of specific therapeutic approaches, as well as the optimization of a specific strategy for a particular case, is limited both by the lack of appropriate control studies and by the lack a better understanding of the neural basis of the motor dysfunction that affects the individual with DS.

Similar to what happens in other fields of biomedical science, the use of animal models might be one of the ways to fill in the knowledge gaps in the areas related to both the visual deficits and motor dysfunction associated with DS. One of the obvious advantages in the use of animal models, especially the mouse (*Mus musculus*), is our ability to perform scientific studies that are technically or ethically not permissible in human beings. One mouse model in particular, the Ts65Dn, has been used preponderantly in the area of DS research. This mouse carries a trisomy for a large portion of the distal region of the long arm of mouse chromosome 16 that has 60% of all human chromosome 21 homologous genes in this species.

Due to more or less obvious reasons, historically, most of the research involving murine models of DS have focused on the cognitive and neurological components of DS. In fact, such studies have generated more than 15 candidate pharmacological therapies targeted at improving the cognitive performance of persons with DS. Of these, one of the most advanced at present involves the drug memantine, which has produced a significant improvement in the ability of Ts65Dn mice to perform behavioral tasks designed to assess learning and memory¹⁶. These studies were reproduced independently in two different laboratories^{17,18}. More importantly, these findings have been translated into the human domain through a pilot clinical trial¹⁹, which reported significant improvements in the scores for one neuropsychological measure by persons with DS in the group that used memantine compared with the placebo group²⁰.

As aforementioned, the study of mouse models of DS has focused primarily on the cognitive and neurological components of DS. There are, however, clear and

notable exceptions to this rule. For example, Costa et al²¹ and Hampton et al²² have studied several aspects of motor function in Ts65Dn mice, including gait dynamics, and found several similarities to observations made in persons with DS. Scott-McKean et al (2010) have shown that, similar to persons with DS, Ts65Dn mice display deficits detectable by electrophysiological analyses of luminance threshold, spatial resolution, and contrast threshold, which are parameters correlated with light sensitivity, visual acuity, and contrast sensitivity, respectively. Recently, Rachubinsky et al²³ have observed a delay in the acquisition of motor milestones in Ts65Dn mice, and Gutierrez-Castellanos et al²⁴ have demonstrated that these mice present deficits in the vestibulo-ocular reflex comparable to those previously observed in persons with DS by Costa¹⁰.

The findings of the research described above, as well as hundreds of other studies in mouse models of DS and other intellectual disabilities of genetic origin, provide us for the first time with a real chance to uncover the neural basis of various forms of visual deficits and motor dysfunction associated with DS. Obviously, it is important that we maintain a sober perspective, and that do not forget that mice are not miniature people. With this perspective in mind, we also should not overlook the fact that the torrent of new information, which we expect will be generated in the next few years, has a real potential to revolutionize the therapeutic outlook for DS. For example, given the possibility that a significant component of the visual deficit observed in persons with DS might be of neurological origin, we can envision a relatively near future in which the rational development of pharmacological therapies to improve visual and motor function of persons with DS may become possible. Under this scenario, the evolution of our understanding of the neural basis of visual and motor deficits specifically associated with DS may lead to the refinement and individualization of habilitative strategies for persons with DS.

Ongoing studies by our research team aim to enhance the information base on visual and motor functions, and to include the investigation of interactions between visual function, motor performance, and balance (similar to those published in this journal by Pinheiro et al²⁶ and Rocha et al²⁷, in the infant development follow-up and harmonization). We hope our research will help to revitalize the awareness of the importance of visual and motor functions (as well as the integration of these functions) for the quality of life of persons with DS. There is no doubt that cognition is key. However, in order to operate efficiently in society, we also require that sensory

information reach our brains and that we possess an unimpaired ability to interact with the physical world through the motor system.

REFERENCES:

1. Patterson D, Costa AC. Down syndrome and genetics - a case of linked histories. *Nat Rev Genet*. 2005 Feb;6(2):137-47. Review. No abstract available.
2. IBGE. Net 2010. Pessoas com deficiência. Disponível em <<http://www.ibge.com.br/home/>>. Acesso em: 3 jan 2000.
3. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Richard R, Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, Kirby RS, Correa A. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in United States 2004-2006. *National Birth Defects Prevention Network*. 2010 Dec, 88(12):1008-16. Doi: 10.1002/bdra.20735
4. Pavarino BEC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras. [serial on the Internet]*. 2009, 55(5): 547-552.
5. Zigman WT, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007; 13(3):237-46.
6. Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, Guo SQ, Goel AK. Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989 Aug;28(8):355-8.
7. Courage ML, Adams RJ, Hall EJ. Contrast sensitivity in infants and children with Down syndrome. *Vis Res*. 1997; 37: 1545-1555.
8. Cregg M, Woodhouse JM, Stewart RE, Pakeman VH, Bromham NR, Gunter HL, Trojanowska L, Parker M, Fraser WI. 2003. Development of refractive error and strabismus in children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:1023-1030.
9. John FM, Bromham NR, Woodhouse JM, Candy TR. Spatial vision deficits in infants and children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1566 - 1572.
10. Costa ACS. An assessment of the vestibulo-ocular reflex (VOR) in persons with Down syndrome. *Exp Brain Res*. 2011 Oct;214(2):199-213. doi: 10.1007/s00221-011-2820-y. Epub 2011 Aug 13.
11. Costa ACS. An assessment of optokinetic nystagmus (OKN) in persons with Down syndrome. *Exp Brain Res*. 2011 Oct;214(3):381-91. doi: 10.1007/s00221-011-2834-5. Epub 2011 Aug 14.
12. Latash M, Wood L, Ulrich D. What is the currently known about hypotonia, motor skill development and physical activity in Down syndrome. Doi: 103104/reviews2074. 2008.
13. Latash M. *Neurophysiologic Basis of Movement*. 1998

14. Ulrich Da, Wu Looper, Algulo-Barroso RM. Effects of various treadmill interventions on the development of joint kinematics in infants with Down syndrome. *Phys Ther*, 2010; Sep 90(9):1265-76. Doi: 10.2522.
15. Costa AC, Scott-McKean JJ. Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome. *CNS Drugs*. 2013 Sep;27(9):679-702. DOI: 10.1007/s40263-013-0089-3.
16. Costa AC, Siddiqui A, Lacroix T, Stasko MR, Scott-McKean JJ, Gardiner KJ. Molecular responses of the Ts65Dn and Ts1Cje mouse models of Down syndrome to MK-801. *Genes Brain Behav*. 2008 Oct; 7(7):810-20. Doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00428.x.
17. Lockrow J, Borger H, Bimonte-Nelson H, Granholm AC. Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res*. 2011 Aug 10; 221(2):610-22. Doi: 10.1016/j.bbr.2010.03.036.
18. Rueda N, Llorens-Martín M, Florez J, Valdizan E, Banerjee P, Trejo JL, Martinez-Cue C. Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Alzheimer Dis*. 2010; 21(1):277-90. Doi: 10.3233/JAD-2010-100240.
19. Figueiredo JL, Vinegoni C, de Abreu LC. Perinatal health and translational medicine. *Journal of Human Growth and Development*. 2013; 23(2): 125-127.
20. Boada R, Huttar Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ, Costa AC. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down's syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, 2012, 2, e141.
21. Costa AC, Walsh K, Davisson MT. Motor dysfunction in mouse model for Down syndrome. *Physiol Behav*. 1999 Dec 1-15;68(1-2):211-20.
22. Hampton TG, Stasko MR, Kale A, Amende I, Costa AC. Gait dynamics I trisomic mice: quantitative neurological traits of Down syndrome. *Physiol Behav*. 2004 Sep 15; 82(2-3):381-9.
23. Scott-McKean JJ, Chang B, Hurd RE, Nusinowitz S, Schmidt C, Davisson MT, Costa ACS. The Mouse Model of Down Syndrome Ts65Dn Presents Visual Deficits as Assessed by Pattern Visual Evoked Potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 June; 51(6): 3300 - 3308. doi: 10.1167/iovs.09-4465.
24. Rachubinski AI, Maclean KN, Evans JR, Bjugstad KB. Modulating cognitive deficits and tau accumulation in a mouse of aging Down syndrome through neonatal implantation of neural progenitor cells. *Exp Gerontol*. 2012 Sep; 47(9):723-33. Doi: 10.1016/j.exger.2012.06.013.
25. Gutierrez-Castellanos N, Winkelman BH, Tolosa-Rodriguez L, De Gruijl JR, De Zeeuw CI. Impact of aging on long-term ocular reflex adaptation. *Neurobiol Aging*. 2013 Dec; 34(12): 2784-92. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.012.

26. Pinheiro RC, Martinez CMS, Fontaine AMGV. Visual motor integration and overall development of preterm and at term children at the beginning of schooling, Journal of Human Growth and Development. 2014; 24(2): 181-187.

27. Rocha ES, Rose GJ, Schivinski CIS. Level of physical activity and functional in athletes children. Journal of Human Growth and Development. 2014; 24(2): 127-134.

Manuscript submitted May 12 2014

Accepted for publication Jun 18 2014

Corresponding author: dafneh@uol.com.br

2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Avaliar a qualidade da movimentação espontânea em lactentes com síndrome de Down (Manuscrito III).

Objetivos específicos:

- a) descrever as características genéticas e ambientais sobre as características deste grupo de lactentes e o atual processo de intervenção (Manuscrito II);
- b) analisar a aplicabilidade do instrumento *General Movements* em lactentes até os cinco meses de vida em países de baixa e média renda e (Manuscrito I);
- c) avaliar a movimentação espontânea como facilitadora do vínculo mãe-bebê (Manuscrito IV).

3 MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Proc. No. 892.597). O modelo do termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis está apresentado em ANEXO II.

O questionário respondido pelos responsáveis apresenta-se em ANEXO III. As informações foram coletadas e auxiliaram na escrita dos artigos referente a aplicação da avaliação no grupo de lactentes com síndrome de Down e no manuscrito referente a importância do movimento para formação do vínculo mãe-bebê.

Os procedimentos adotados para atender aos objetivos da pesquisa estão descritos no artigo a seguir (Manuscrito III).

Acrescento que as filmagens utilizadas para seguimento do desenvolvimento dos lactentes foram realizadas primeiramente pela pesquisadora durante a consulta de acompanhamento com o geneticista e subsequentemente as mães enviavam os vídeos de aproximadamente 2 minutos pelo aplicativo de WhatsApp (o que reforça o consentimento dos pais para uso dos vídeos durante a análise do movimento). A situação financeira delicada das famílias fez com que ficasse mais fácil a reavaliação via aplicativo de vídeo do que a ida ao local de consulta para a segunda filmagem.

Manuscrito submetido para Developmental Medicine & Child Neurology em 31 de outubro de 2016 (Manuscrito III).

Paper for DMCN

The motor repertoire in 3- to 5-month old infants with Down syndrome

Journal:	Developmental Medicine & Child Neurology
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Herrero, Dafne; University of São Paulo, School of Public Health Einspieler, Christa; Medical University of Graz, Research Unit IDN, Interdisciplinary Developmental Neuroscience, Institute of Physiology Panvequio Alzawa, Carol; University of São Paulo, Department of Physical Therapy, Communication Science & Disorders and Occupational Therapy, School of Medicine Mutlu, Akmer; Hacettepe University, 2. Department of Physiotherapy and Rehabilitation Yang, Hong; Fudan University, Rehabilitation Department, Children's Hospital Nogolová, Alice; City Hospital of Ostrava, Children's Department Pansy, Jasmin; Medical University of Graz, Division of Neonatology, Dept. Paediatrics Nielsen-Saines, Karin; University of California Los Angeles David Geffen School of Medicine, Division of Infectious Diseases Marschik, Peter; Medical University of Graz, Institute of Physiology Karolinska Institutet, Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Department of Women's and Children's Health GenGM Study Group, n.a.
Keywords:	Down syndrome, fidgety movements, general movements, infant, motor optimality score

SCHOLARONE[®]
Manuscripts

Mac Keith Press

“A deficiência é uma nova forma de organização”.

Oliver Sacks

The motor repertoire in 3- to 5-month old infants with Down syndrome

Dafne Herrero¹*, Christa Einspieler^{2*}, Carolina Y. Panvequio Aizawa³, Akmer Mutlu⁴, Hong Yang⁵, Alice Nogolová⁶, Jasmin Pansy⁷, Karin Nielsen-Saines⁸, Peter B. Marschik^{2,9}, GenGM Study Group¹⁰

*These authors contributed equally to this work.

¹ School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Research Unit iDN, interdisciplinary Developmental Neuroscience, Institute of Physiology, Center for Physiological Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

³ Department of Physical Therapy, Communication Science & Disorders and Occupational Therapy, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴ Developmental and Early Physiotherapy Unit, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Hacettepe University, Ankara, Turkey

⁵ Rehabilitation Department, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China

⁶ Children's Department, City Hospital of Ostrava, Ostrava; Czech Republic

⁷ Division of Neonatology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁸ Division of Infectious Diseases, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

⁹ Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

¹⁰ GenGM Study Group: Fernanda F. Genovesi (São Paulo), Renata Hydee Hasue (São Paulo), Magdalena Kriber (Graz), Zan Mustacchi (São Paulo), Anna Scheuchenegger (Graz), Xiu-shu Shen (Shanghai), Iris Tomantschger (Graz), Berndt Urlesberger (Graz), Bilge N. Yardımcı (Ankara), Dajie Zhang (Graz).

Correspondence to:

Dr. Christa Einspieler, Professor of Physiology
Institute of Physiology, Center for Physiological Medicine
Medical University of Graz
Harrachgasse 21, 8010 Graz, Austria
Phone: +43 316 380 4266, Fax: +43 316 380 9630
E-Mail: christa.einspieler@meduni-graz.at

Abstract

AIM To describe movements and postures in 3- to 5-month-old infants with Down syndrome and assess the relation between pre- and perinatal risk factors and the eventual motor performance.

METHOD Exploratory study; 47 infants with Down syndrome (26 males, 27 infants born preterm, 22 infants with congenital heart disease) were videoed at 10 to 19 weeks post-term (median=14 weeks). We assessed their Motor Optimality Score (MOS) based on postures and movements (including fidgety movements) and compared it to that of 47 infants later diagnosed with cerebral palsy and 47 infants with a normal neurological outcome, matched for gestational and recording ages.

RESULTS The MOS (median=13, range 10–28) was significantly lower than in infants with a normal neurological outcome (median=26), but higher than in infants later diagnosed with cerebral palsy (median=6). Fourteen infants with Down syndrome showed normal fidgety movements, 13 no fidgety movements, and 20 exaggerated, too fast or too slow fidgety movements. A lack of movements to the midline and several atypical postures were observed. Neither preterm birth nor congenital heart disease was related to aberrant fidgety movements or reduced MOS.

INTERPRETATION The heterogeneity in fidgety movements and MOS justify early intervention in infants with Down syndrome.

Key words: Down syndrome; fidgety movements; general movements; infant; motor optimality score.

What this paper adds:

- 30% of infants with Down syndrome showed normal fidgety movements.
- The rate of abnormal fidgety movements (large amplitude, high/slow speed) was exceedingly high.
- The motor optimality score was lower than in infants with normal neurological outcome but higher than in infants who were later diagnosed with cerebral palsy.
- Neither preterm birth nor congenital heart disease were related to the motor performance at 3 to 5 months.

For Review Only

Even though Down syndrome is the most common chromosomal cause of intellectual disability, with 20 to 22 individuals per 10,000 births affected,^{1,2} studies on early development are scarce. Infants with Down syndrome are known to be socially competent but show a delay in the acquisition of motor milestones and deficits in early gesture production.³⁻⁵ As early as the first months of life they scored lower than typically developing infants on both the Test of Infant Motor Performance (TIMP)⁶ and the Alberta Infant Motor Scale (AIMS).⁷ They kicked less often⁸ and their arm movements were less accurate when reaching for objects of different sizes.⁹ Repeated assessments of their spontaneous general movements revealed a heterogeneous movement quality, although the fluency and complexity tended to improve between 1 and 6 months of age.¹⁰

Initially designed for infants with acquired brain injuries, Prechtl's assessment of general movements^{11,12} has recently also been applied to infants with genetic syndromes^{10,13-16} and infants later diagnosed with autism spectrum disorders (ASD)^{14,17}. The assessment is based on visual Gestalt perception of normal vs. abnormal movements in the entire body (i.e. general movements). It is applied in foetuses, preterm infants, and newborn infants from term to 5 months post-term.^{18,19} The excellent predictive power of general movement assessments^{19,20} is mainly attributable to fidgety general movements, which occur from 3 to 5 months post-term age^{11,12}. Infants with normal fidgety movements are very likely to develop normally in neurological terms, whereas infants who never develop fidgety movements have a high risk for neurological impairment.^{11,21} Adding a detailed assessment of concurrent movements and postures to the assessment of fidgety movements, for example, showed a reduced motor optimality score (MOS) to be associated with a limited activity in children who were later diagnosed with cerebral palsy,²² or with lower intelligent quotients during school age.²³ We therefore assumed that determining the MOS^{19,24} by assessing fidgety movements as well as concurrent movement and postural patterns would enable us to systematically document the motor repertoire of infants with Down syndrome. The MOS makes it possible to quantitatively relate pre- and perinatal data to the motor repertoire of an infant and to data obtained from follow-up studies.

The aims of our study were (1) to describe movements and postures in 3- to 5-month-old infants with Down syndrome; (2) to compare their MOS with the MOS of two matched samples, one of which was later diagnosed with cerebral palsy, while the other had a normal neurological outcome; and (3) to analyse to what extent clinical risk factors during pregnancy, at delivery, and during the neonatal period were related to the motor performance in 3- to 5-month-old infants with Down syndrome.

METHOD

Participants

This exploratory study comprised 47 infants with Down syndrome – 21 females (45%) and 26 males (55%) – who had been admitted to (a) the Darcy Vargas Public Hospital, São Paulo (17 individuals); (b) the Department of Physiotherapy and Rehabilitation at the Hacettepe University in Ankara (ten individuals); (c) the Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais at São Paulo University (seven individuals); (d) the Rehabilitation Department of the Children's Hospital of Fudan University in Shanghai (four individuals); (e) the Children's Department at the City Hospital of Ostrava (three individuals); (f) the Clinic of Early Intervention at the University Hospital São Paulo (three individuals); and (g) the Medical University of Graz (three individuals) between June 2015 and May 2016. In order for the infants to be included in the study, the infants' motor performance had to be recorded between 9 and 20 weeks post-term. The infants' gestational ages at birth ranged from 29 to 41 weeks (median=37 weeks), with a birth weight range of 1440g to 3680g (median=2585g). Twenty-seven infants were born preterm (57%), including two monozygotic twin pairs. Other clinical characteristics obtained from the medical histories are presented in Table 1. Three infants

were diagnosed with mosaic Down syndrome, one with Robertsonian translocation (14;21).

For comparison we used our international, MOS-based data bank (N=315 as of October 15, 2016), picking (i) 47 individuals with a normal neurological outcome at 3 to 5 years of age, whose gestational age and age of video recording matched our study cases; and (ii) 47 individuals with a comparable gestational age at birth and post-term age at the time of the video recording who were diagnosed with cerebral palsy at 3 to 5 years of age (Table II). Since spontaneous (i.e. endogenously generated) movements are not related to ethnicity²⁴, we did not match the ethnic background.

All parents gave their written informed consent. The ethical review boards of the various centres approved the study.

Recording and evaluation of movements and postures at 3 to 5 months post-term age

Five-minute videos were recorded of the spontaneous motility of each infant at a median post-term age of 14 weeks (P_{25} =12 weeks; P_{75} =15 weeks; range: 10 to 19 weeks). The recordings were performed during periods of active wakefulness between feedings, with the infant partly dressed, lying in supine position.¹⁹ The videos were evaluated by at least two certified raters (D.H., C.E., A.M., A.N., J.P., P.B.M.) according to the Prechtl method of global and detailed general movement assessment.^{12,19} Scorers C.E. and P.B.M. were not familiar with the details of the participants' clinical histories apart from the fact that they had Down syndrome. In case of disagreement (four recordings; 8.5%), the raters re-evaluated the recordings until consensus was reached on a final score.

Fidgety movements and the concurrent repertoire of movements and postures were assessed independently in separate runs of the video recordings. Using the score sheet for the assessment of motor repertoire at 3 to 5 months (Einspieler et al.¹⁹; p. 26), we calculated the MOS, with a maximum value of 28 (for the best possible performance) and a minimum value of 5. The score sheet comprises the following five sub-categories: (i) fidgety movements, (ii) age-adequacy of motor repertoire, (iii) quality of movement patterns other than fidgety movements, (iv) posture, and (v) overall quality of the motor repertoire.^{19,25} Fjartoft and colleagues²⁶ found a high inter-observer reliability for the MOS with intra-class correlation coefficients ranging from 0.80 to 0.94.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS package for Windows, version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). The Pearson Chi-square test was used to evaluate associations between nominal data. To put the medians of non-normally distributed continuous data (e.g. motor optimality score) in relation to nominal data (e.g. preterm birth), we applied the Mann-Whitney-U test or, if there were more than two categories, the Kruskal-Wallis test (e.g. repertoire). To assess the relative strength of the association between variables, we computed the following correlation coefficients: Cramer's V coefficient was applied when at least one of the two variables was nominal (e.g. preterm birth and age-adequacy of the repertoire). To assess the relation between two continuous variables (e.g. gestational age and motor optimality score), we applied the Pearson product-moment correlation coefficient. Throughout the analyses, $p < 0.05$ (two-tailed) was considered to be statistically significant.

RESULTS

The motor performance of infants with Down syndrome at 3 to 5 months postterm age (Table II, first column)

Fourteen infants had normal fidgety movements (30%); six infants (12.5%) displayed abnormal fidgety movements (i.e. they look like normal ones though with a greater amplitude, speed and jerkiness); 13 infants (27.5%) displayed no fidgety movements, which were therefore classified as absent; 14 infants (30%) showed fidgety-like movements whose amplitude was too great and whose pace was too slow. Abnormal and absent fidgety

movements as well as fidgety-like movements were grouped as aberrant fidgety movements (33 infants; 70%).

Twelve infants (25.5%) displayed an age-adequate movement repertoire. The repertoire was found to be reduced in 20 infants (42.5%; mainly due to a lack of movements to the midline), and age-inadequate in 15 infants (32%).

The quality of the various movement patterns (other than fidgety movements) was scored as predominantly normal in 39 infants (83%) and predominantly abnormal in three infants (6.5%); five infants (10.5%) showed an equal number of normal and abnormal movements. On average the infants demonstrated three normal movement patterns (range: 0 to 8) and one abnormal movement pattern (range: 0 to 3). The most frequent normal movement patterns included visual scanning (32/47; 68%), side-to-side movements of the head (22/47; 47%), foot-to-foot contact (14/47; 30%), hand-to-mouth contact (12/47; 25.5%), and kicking (10/47; 21%). Smiling (9/47; 19%), fiddling (9/47; 19%), hand regards (8/47; 17%), swipes (7/47; 15%), hand-to-hand contact (6/47; 13%), arching (6/47; 13%), and leg lifting (5/47; 11%) were observed in fewer than ten individuals. Other movement patterns such as wiggling-oscillating arm movements, hand-to-knee contact, or rolling to the side were observed in fewer than five individuals (<10%). The most frequent abnormal movement pattern was long-lasting and/or repetitive tongue protrusion (26/47; 55%). In a few infants we observed hand-to-hand contact with no mutual manipulation (4/47; 8.5%), long lasting wiggling-oscillating arm movements (3/47; 6%), repetitive kicking (3/47; 6%), and monotonous side-to-side movements of the head (1/47; 2%).

Posture was rated as predominantly normal in 22 infants (47%) and predominantly abnormal in 15 infants (32%); ten infants (21%) showed an equal number of normal and abnormal postures (Table II). Infants with predominantly normal postural patterns were able to hold their head in midline (31/47; 66%), showed a symmetrical body posture (25/47; 53%) and variable finger postures (23/47; 49%); a persistent asymmetric tonic neck response was absent in all individuals. On average the infants demonstrated three normal postural patterns (range: 1 to 4) and two abnormal postural patterns (range: 0 to 7). The most common abnormal pattern was a lack of variable finger postures (24/47; 51%) with just a few monotonous finger postures, finger spreading and/or predominant fisting. Twelve infants (25.5%) kept both arms predominantly extended, while seven infants (15%) kept their legs extended most of the time. Hyperextension of the neck and trunk was seen in three individuals (6.5%). The following two postural atypicalities were observed, but are not captured by the MOS sheet: nine individuals (19%) showed an internal rotation and pronation of one or both wrists, and 22 infants (47%) showed an external rotation and abduction of the hips (which was also the reason why most of them were unable to show foot-to-foot contact).

Only three infants (6.5%) exhibited a normal, smooth and fluent overall movement character, while 44 infants (93.5%) displayed a monotonous, stiff, jerky and/or tremulous movement character.

The median MOS was 13 ($P_{25}=12$; $P_{75}=23$; range: 10 to 28).

The MOS of infants with Down syndrome compared to infants later diagnosed with cerebral palsy and infants with a normal neurological outcome (Table II)

The MOS of infants with Down syndrome was significantly lower than that of infants with a normal neurological outcome ($p<0.01$) but significantly higher than that of infants later diagnosed with cerebral palsy ($p<0.01$). Similar results were obtained for fidgety movements, the age-adequacy of the motor repertoire, and the overall movement character (p -values<0.01). The quality of movement and postural patterns of infants with Down syndrome were similar to those of infants with a normal neurological outcome (p -values>0.10), while infants later diagnosed with cerebral palsy scored lower (p -values<0.01; Table II).

The neonatal period and its relation to the motor performance at 3 to 5 months post-

term age (Tables III and IV)

None of the clinical characteristics was related to the MOS or fidgety movements. Preterm birth was not associated with the MOS or its subcategories (Table III), nor was any other clinical variable. We would particularly like to mention that congenital heart disease (CHD) was not related to the motor performance at 3 to 5 months.

Table IV only lists significant associations between clinical variables and items of the MOS. A jerky movement character (observed in 26/47 infants; 55%) was associated with caesarean section and hyperbilirubinaemia, although the two clinical variables were not related to each other (Pearson Chi-square test, $p=0.58$). Delivery by caesarean section was also related to a higher occurrence of a particular atypical posture at 3 to 5 months: in many cases external rotation and abduction of the hips led to a lack of (especially lower limb) movements to the midline.

No difference was observed between twins and singletons (Fisher sign test, $p>0.05$). Neither the three infants with mosaic Down syndrome (two with absent fidgety movements, one with normal fidgety movements; MOS=10, 12 and 24, respectively) nor the one with Robertsonian translocation (normal fidgety movements, MOS=23) showed any sort of specific features in their motor performance at 3 to 5 months post term.

DISCUSSION

Apart from one individual reported in the context of a larger sample of high-risk infants in Japan,²⁵ this is the first study to use the MOS to describe fidgety movements and the concurrent motor repertoire in infants with Down syndrome. Mazzone et al.¹⁰ applied the detailed scoring for writhing general movements (observable from birth to 1–2 months post-term)¹⁹ up to the age of 6 months rather than for fidgety and concurrent motor patterns, which occur from 3 months onwards.

The motor coordination and performance of children, adolescents and adults with Down syndrome has been found to be highly heterogeneous.²⁷ Interestingly, we already observed this heterogeneity at a much younger age: 30% of our 3- to 5-month-old infants with Down syndrome showed normal fidgety movements, 27.5% had no fidgety movements, and 42.5% showed abnormal fidgety movements. These highly diverse findings are reflected in the MOS, which range from 10 to the highest possible score of 28. Fifty percent of the infants scored between 10 and 13, which is significantly lower than infants with a normal neurological outcome and higher than infants who were later diagnosed with cerebral palsy. So far, two studies carried out in children with cerebral palsy in China, Italy, and the Netherlands demonstrated the lower the MOS at 3 to 5 months, the more severely limited their gross motor function.^{22,28} As we intend to monitor our sample of children with Down syndrome for at least 2 more years, we shall also assess the relation between the MOS and the motor, cognitive and language outcomes.

The one infant with Down syndrome described by Yuge et al.²⁵ displayed abnormal fidgety movements and an MOS of 13. Abnormal fidgety movements, exaggerated in amplitude, speed and jerkiness, were also observed in six infants in the present study. This is an exceptionally high rate of occurrence, as abnormal fidgety movements are usually rare (see also Table II). It has been a matter of debate whether or not infants with a low muscle tone are more likely to show abnormal fidgety movements.^{21,25} Although this may not be consentaneously defined, a low muscle tone is a general feature in infants with Down syndrome.^{27,29} A number of studies have documented an association between abnormal fidgety movements and coordination difficulties and/or disabilities in fine manipulative skills at school age;^{21,20} others describe an exceedingly high rate of abnormal fidgety movements in infants who were later diagnosed with ASD or Rett syndrome (RTT)^{13,14}. However, most so-called abnormal fidgety movements in infants later diagnosed with ASD or RTT did not correspond with the category of abnormal fidgety movements described in infants with brain injuries, which were exaggerated in amplitude and speed.^{13,12,21} Several infants with a later

diagnosis of ASD or RTT showed continual fidgety activity which was exaggerated in amplitude but too slow.^{13,14,17} We also observed this pattern in 14/47 (30%) infants with Down syndrome (see the abnormal fidgety movements' category in Table II). It remains unclear whether this pattern is related to low muscle tone, another early atypicality in ASD³¹ and RTT³², as video analysis does not allow for an assessment of active muscle strength or resistance to passive movements. In any case, the low rate of movements to the midline (i.e., foot-to-foot contact in 30% and hand-to-hand contact in only 13% of our sample) and the lack of kicking (21%) are in line with previous studies, where they have also been discussed as possible consequences of low muscle tone.⁷ The same is true of the frequent external rotation and abduction of the hip (observed in 47% of infants with Down syndrome) as well as the uni- or bilateral internal rotation and pronation of the wrist(s) (19%). Unfortunately we are unable to confirm this association for lack of information about our infants' muscle tone (see the section on limitations, below).

Several research groups have reported a significant impact of pre- and perinatal variables on the MOS at 3 to 5 months. For example, prenatal exposure to environmental pollutants or selective serotonin reuptake inhibitors, and perinatal hypoxic events resulted in a reduced MOS.^{22,33,34} No such association was established in our study. Neither gestational age nor birth weight or any other perinatal risk factor was found to be significantly related to the MOS or fidgety movements, notwithstanding the fact that 27 infants (57%) were born preterm. Nor was the percentage of aberrant fidgety movements and/or a lower MOS increased in the 22 infants with CHD, although toddlers with Down syndrome and CHD were reported to have a higher percentage of motor, language and cognitive deficits at 12 to 14 months than toddlers with Down syndrome and a normal heart structure.^{35,36} In our study, neither aberrant fidgety movements nor a reduced MOS were attributable to preterm birth or CHD.

Only two variables were shown to affect movements and postures at 3 to 5 months: caesarean section and hyperbilirubinaemia were related to a jerky movement character, and external rotation and abduction of hips was more common among infants born by caesarean section. In their study on healthy full-term infants during the first week after birth, Ploegstra et al.³⁷ compared the general movements of low-risk neonates born by vaginal delivery with those of neonates after caesarean section and found no difference. So far, we cannot explain how external rotation and abduction of the hips is related to caesarean section. As for the jerky movement character, there have no doubt been more revealing findings: Groen et al.³⁸ reported 11 out of 15 children to have shown a normal neurological outcome in spite of jerky movements at the age of 2 to 4 months.

Limitations to our study

As various motor patterns such as abnormal fidgety or fidgety-like movements, lack of movements to the midline, and external rotation and abduction of the hips could be attributed to low muscle tone, we would also have needed to assess the infants' muscle tone. Yet, the assessment of muscle tone is anything but unequivocal. Definitions are not standardised and inter-scorer agreement is prone to be low,^{37,39} except for extremes. Diverging experience and procedures in the tonus assessment would no doubt have been additional challenges in a multicentre approach.

This being a comparative study, one might consider our participants' varied ethnic backgrounds as problematic. However, as we are dealing with spontaneous, i.e. endogenously generated movements, the respective care-giving practices are very unlikely to have had an impact on the early motor patterns in question. In fact, general movements have been assessed worldwide for more than 20 years with similar cross-cultural results.^{9,8,22,34,35,38} Nor did the various sensory stimulations affect the infants' fidgety movements, which demonstrates their robust, environment-independent character.^{40,41}

Of course, the infants' different cultural backgrounds could be an issue with regard to

the subcategory “posture”. Infants raised in a hammock, for example, seem to be faster in acquiring the “head in midline” position and/or a “symmetric body posture” (D.H. and C.E., personal observations), but none of our participants had experienced such exceptional practices, and this goes for all three groups.

CONCLUSION

The significance of this exploratory study lies in its minute description of the motor repertoire of infants with Down syndrome aged 3 to 5 months. During this time window, fidgety movements are the predominant spontaneous movement pattern and an excellent marker for the neurological outcome.^{19–21} Infants with Down syndrome already show motor impairments at this early age, as evidenced by a significantly low MOS. Reassessing the same children as toddlers will show whether the high predictive power of fidgety movements found in infants with and without acquired brain injury^{11,12,18,20} also holds true for infants with a genetic disorder. But quite apart from this important aspect for clinicians and researchers, atypical postural features such as external rotation and abduction of the hips and/or internal rotation and pronation of the wrists call for early intervention. A recent study showed that, if implemented at this early stage, multisensory stimulation including massage can improve visual functions.⁴² As there seems to exist no consensus about the specific types and timing of early intervention in infants with Down syndrome, we do hope that our description of their early development will contribute to concordant strategy.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to all families who contributed to this study. Some members of the GenGM study group were funded by the Bill and Melinda Gates foundation (Project OPP112887). We would also like to thank Miha Tavcar (scriptophil) for proofreading the paper.

References

- Loane M, Morris JK, Addor MC, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Gen*. 2013; 21: 27–33.
- Kurtovic-Kozaric A, Mehinovic L, Malasevic R, et al. Ten-year trends in prevalence of Down syndrome in a developing country: impact of the maternal age and prenatal screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 206: 79–83.
- Saito K, Watanabe Y. [The early rehabilitation in children with Down. Paying special attention to shuffling and comorbidities of developmental disorder]. *No To Hamatsu*, 2016; 48: 122–6.
- Özcaliskan S, Adamson LB, Dimitrova N, Bailey J, Schmuck L. Baby sign but not spontaneous gesture predicts later vocabulary in children with Down syndrome. *J Child Lang* 2016; 43: 948–63.
- Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: Cognitive and behavioural functioning across the life span. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169: 135–49.
- Cardoso AC, Campos AC, Santos MM, Santos DC, Rocha NA. Motor performance of children with Down syndrome and typical development at 2 to 4 and 24 months. *Pediatr Phys Ther* 2015; 27: 135–41.
- Tudella E, Pereira K, Pedrolongo Basso R, Savelsbergh GJP. Description of the motor development of 3–12 month old infants with Down syndrome: The influence of the postural body position. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 1514–20.
- Ulrich BD, Ulrich DA. Spontaneous leg movements of infants with Down syndrome and nondisabled infants. *Child Dev* 1993; 66: 1844–55.

9. de Campos AC, Cerra LC, Silva FP, Rocha NA. Bimanual coordination in typical and atypical infants: movement initiation, object touching and grasping. *Res Dev Disabil*. 2014; 35: 2416–22.
10. Mazzone L, Mugno D, Mazzone D. The general movements in children with Down syndrome. *Early Hum Dev* 2004; 79: 119–30.
11. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 349: 1361–3.
12. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 11: 61–7.
13. Einspieler C, Kerr AM, Prechtl HFR. Abnormal general movements in girls with Rett disorder: the first four months of life. *Brain Dev* 2005; 27: S8–S13.
14. Einspieler C, Sigafos J, Bartl-Pokorny KD, Landa R, Marschik PB, Bölte S. Highlighting the first 5 months of life: General movements in infants later diagnosed with autism spectrum disorder or Rett syndrome. *Res Autism Spectr Disord* 2014; 8: 286–91.
15. Einspieler C, Hirota H, Yuge M, Dejima S, Marschik PB. Early behavioural manifestation of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) in a 4-month-old boy. *Dev Neurorehabil* 2012; 15: 313–6.
16. Marschik PB, Soloveichick M, Windpassinger C, Einspieler C. General movements in genetic disorders: A first look into Cornelia de Lange syndrome. *Dev Neurorehabil* 2015; 18: 280–2.
17. Zappella M, Einspieler C, Bartl-Pokorny KD, et al. What do home videos tell us about early motor and socio-communicative behaviours in children with autistic features during the second year of life – an exploratory study. *Early Hum Dev* 2015; 91: 569–75.
18. Prechtl HFR, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 81–4.
19. Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements in Preterm, Term and Young Infants. *Clin Dev Med* 2004; 167: 1–104.
20. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 418–26.
21. Einspieler C, Peharz R, Marschik PB. Fidgety movements – tiny in appearance, but huge in impact. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92: S64–S70.
22. Yang H, Einspieler C, Shi W, et al. Cerebral palsy in children: movements and postures during early infancy dependent on preterm vs. full term births. *Early Hum Dev* 2012; 88: 837–43.
23. Butcher PR, van Braekel K, Bouma A, Einspieler C, Stremmelaar EF, Bos AF. The quality of preterm infants' spontaneous movements: an early indicator of intelligence and behaviour at school age. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 920–30.
24. Luvuwolda MF, Kuipers RS, Boersma ER, et al. DHA status is positively related to motor development in breastfed African and Dutch infants. *Nutr Neurosci* 2014; 17: 97–103.
25. Yuge M, Marschik PB, Nakajima Y, et al. Movements and postures of infants aged 3 to 5 months: to what extent is their optimality related to perinatal events and to the neurological outcome? *Early Hum Dev* 2011; 87: 231–7.
26. Fjortoft T, Einspieler C, Adde L, Strand LI. Inter-observer reliability of the „Assessment of Motor Repertoire –3 to 5 Months“ based on video recordings of infants. *Early Hum Dev* 2009; 85: 297–302.
27. Latash ML. Learning motor synergies by persons with Down syndrome. *J Intellect*

- Disabil Res* 2007; 51: 962–71.
28. Bruggink JL, Cioni G, Einspieler C, Maathuis OG, Pascale R, Bos AF. Early motor repertoire is related to level of self-mobility in children with cerebral palsy at school age. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 878–85.
 29. Morris AF, Vaughan SE, Vaccaro P. Measurements of neuromuscular tone and strength in Down's syndrome children. *J Ment Defic Res* 1982; 26: 41–6.
 30. Einspieler C, Marschik PB, Milioti S, Nakajima Y, Bos AF, Prechtl HF. Are abnormal fidgety movements an early marker for complex minor neurological dysfunction at puberty? *Early Hum Dev* 2007; 83: 521–5.
 31. Flanagan JE, Landa R, Bhat A, Bauman M. Head lag in infants at risk for autism: A preliminary study. *Am J Occup Ther* 2012; 66: 577–85.
 32. Nonaka Y, Segawa M. Clinical features of the early stage of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990; 12: 16–9.
 33. Berghuis SA, Soechitram SD, Hitzert MM, Sauer PJ, Bos AF. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites is associated with motor development of three-month-old infants. *Neurotoxicology* 2013; 38: 124–30.
 34. de Vries NK, van der Veere CN, Reijneveld SA, Bos AF. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study. *PLoS One* 2013; 8: e64654.
 35. Visootsak J, Huddleston L, Buterbaugh A, Perkins A, Sherman S, Hunter J. Influence of congenital heart defect on psychosocial and neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome. *Cardiol Young* 2016; 26: 250–6.
 36. Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein JN, Cnota JF. Does congenital heart disease affect neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome? *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 26–33.
 37. Ploegstra WM, Bos AF, de Vries NKS. General movements in healthy full term infants during the first week after birth. *Early Hum Dev* 2014; 90: 55–60.
 38. Groen SE, de Blécourt AC, Postema K, Hadders-Algra M. General movement in early infancy predict neuromotor development at 9 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 713–38.
 39. Prechtl HFR. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie Mac Keith Lecture. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 836–42.
 40. Dibiasi J, Einspieler C. Can spontaneous movements be modulated by visual and acoustic stimulation in 3-month-old infants? *Early Hum Dev* 2002; 68: 27–37.
 41. Dibiasi J, Einspieler C. Load perturbation does not influence spontaneous movements in 3-month-old infants. *Early Hum Dev* 2004; 77: 37–46.
 42. Purpura G, Tinelli F, Bargagna S, Bozza M, Bastiani L, Cioni G. Effect of early multisensory massage intervention on visual functions in infants with Down syndrome. *Early Hum Dev* 2014; 90: 809–13.

Table I: Clinical characteristics of 47 infants with Down syndrome

	Median, Interquartile (P_{25} , P_{75}) and Range, or N (%)
Maternal age	Median=35 years P_{25} =31 years; P_{75} =39 years; range: 17 to 45 years
Paternal age	Median=37 years P_{25} =32 years; P_{75} =42 years; range: 23 to 50 years
Parity	Median=2 P_{25} =1; P_{75} =3; range: 1 to 5
Pregnancy complications	22 (47%)
Preterm birth	27 (57%)
Caesarean section	31 (66%)
Birth weight	Median=2585g P_{25} =2000g; P_{75} =2980g; range: 1400 to 3680g
Apgar Score at 1 min	Median=8 P_{25} =7; P_{75} =8; range: 6 to 10
Apgar Score at 5 min	Median=9 P_{25} =8; P_{75} =9; range: 8 to 10
Hyperbilirubinaemia	26 (55%)
CHD: (Atrio)ventricular septal defects and/or patent ductus arteriosus	22 (47%)
Duration of mechanical ventilation	Median=0 days P_{25} =0 days; P_{75} =3 days; range: 0 to 19 days
Age at discharge from the hospital	Median=12 days P_{25} =4 days; P_{75} =30 days; range: 3 to 90 days

Key: CHD, congenital heart disease.

Table II: The motor optimality score (MOS) and its subcategories in 47 infants diagnosed with Down syndrome, 47 infants diagnosed with cerebral palsy, and 47 infants with a normal neurological outcome at 3 to 5 years of age

	Down Syndrome (DS)	Cerebral Palsy (CP)	Normal Neurological Outcome (N)	p-values
Preterm birth	27 (57.4%)	27 (57.4%)	27 (57.4%)	
Recording age				
9 to 12 weeks	12 (25.5%)	16 (34%)	12 (25.5%)	
13 to 16 weeks	30 (64%)	24 (51%)	30 (64%)	
17 to 20 weeks	5 (10.5%)	7 (15%)	5 (10.5%)	
MOS	Median=13 P ₂₅ =12 P ₇₅ =23 Range: 10 to 28	Median=6 P ₂₅ =6 P ₇₅ =8 Range: 5 to 20	Median=26 P ₂₅ =21 P ₇₅ =28 Range: 10 to 28	DS vs. CP p<0.01 ^a DS vs. N p<0.01 ^a
Fidgety movements				
Normal	14 (30%)	1 (2%)	44 (93.5%)	DS vs. CP p<0.01 ^b
Abnormal ^c	20 (42.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Absent	13 (27.5%)	46 (98%)	3 (6.5%)	DS vs. N p<0.01 ^b
Repertoire				
Age-adequate	12 (25.5%)	0 (0%)	27 (57.5%)	DS vs. CP p<0.01 ^b
Reduced	20 (42.5%)	4 (8.5%)	15 (32%)	
Not age-adequate	15 (32%)	43 (91.5%)	5 (10.5%)	DS vs. N p<0.01 ^b
Movements				
N>A	39 (83%)	6 (12.5%)	36 (76.5%)	DS vs. CP p<0.01 ^b
N=A	5 (10.5%)	11 (23.5%)	8 (17%)	
N<A	3 (6.5%)	30 (64%)	3 (6.5%)	DS vs. N p=0.67 ^b
Posture				
N>A	22 (47%)	8 (17%)	31 (66%)	DS vs. CP p<0.01 ^b
N=A	10 (21%)	5 (10.5%)	6 (13%)	
N<A	15 (32%)	34 (72.5%)	10 (21%)	DS vs. N p=0.17 ^b

Movement character				
Smooth, fluent	3 (6.5%)	0 (0%)	19 (40.5%)	DS vs. N $p < 0.01^b$
Abnormal, not CS	44 (93.5%)	34 (72%)	28 (59.5%)	
CS	0 (0%)	13 (28%)	0 (0%)	DS vs. CP $p < 0.01^b$

Key: N>A, more normal than abnormal patterns; N=A, an equal number of normal and abnormal patterns; N<A, fewer normal than abnormal patterns; CS, cramped-synchronised movement character, i.e. spontaneous general movements appear stiff, limb and trunk muscles contract almost simultaneously and then relax almost simultaneously⁴⁹.

^a Mann-Whitney-U test; ^b Pearson Chi-square test; ^{*} this category also includes infants with fidgety-like movements (large amplitude, slow).

Table III: The motor optimality score (MOS) and its subcategories in 47 infants diagnosed with Down syndrome according to preterm or term birth

	Preterm Born n=27	Term Born n=20	p-values
MOS	Median=13 P ₂₅ =12 P ₇₅ =24 Range: 10 to 26	Median=13 P ₂₅ =12 P ₇₅ =16 Range: 10 to 28	p=0.71 ^a
Fidgety movements			
Normal	10 (37%)	4 (20%)	p=0.65 ^b
Abnormal ^c	10 (37%)	10 (50%)	
Absent	7 (26%)	6 (30%)	
Repertoire			
Age-adequate	4 (15%)	8 (40%)	p=0.11 ^b
Reduced	12 (44%)	8 (40%)	
Not age-adequate	11 (41%)	4 (20%)	
Movements			
N>A	22 (81.5%)	17 (85%)	p=0.41 ^b
N=A	4 (15%)	1 (5%)	
N<A	1 (3.5%)	2 (10%)	
Posture			
N>A	14 (52%)	8 (40%)	p=0.24 ^b
N=A	7 (26%)	3 (15%)	
N<A	6 (22%)	9 (45%)	
Movement character			
Smooth, fluent	2 (7.5%)	1 (5%)	p=0.56 ^b
Abnormal, not CS	25 (92.5%)	19 (95%)	

Key: as in Table II

Table IV: Significant associations between clinical characteristics and specific motor patterns in 47 3- to 5-month-old infants with Down syndrome

Caesarean section	Jerky movement character Cramer's V=0.32; $p<0.05$ External rotation and abduction of hips Cramer's V=0.34; $p<0.05$
Hyperbilirubinaemia	Jerky movement character Cramer's V=0.30; $p<0.05$

Key: * Mann-Whitney-U test

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	<u>1</u> ✓	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	<u>2</u> ✓	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	<u>3</u> ✓	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	<u>4</u> ✓	Present key elements of study design early in the paper
Setting	<u>5</u> ✓	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	<u>6</u> ✓	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	<u>7</u> ✓	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	<u>8*</u> ✓	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	<u>9</u> ✓	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	<u>10</u> ✓	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	<u>11</u> ✓	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	<u>12</u> ✓	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions <i>H.A.</i> (c) Explain how missing data were addressed <i>H.A.</i> (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13✓	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage <i>4.2.</i></p> <p>(c) Consider use of a flow diagram <i>4.2.</i></p>
Descriptive data	14✓	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest <i>4.4.</i></p> <p>(c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount) <i>4.4.</i></p>
Outcome data	15✓	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>
Main results	16✓	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18✓	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19✓	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20✓	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21✓	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22✓	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

4 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os resultados e temas discutidos estão presentes na escrita dos manuscritos referenciados abaixo:

- *Manuscrito I.* “The General Movement Assessment in non-European low and middle-income countries” (já disponível anteriormente).
- *Manuscrito III.* “The motor repertoire in 3- to 5-month old infants with Down syndrome” (já disponível anteriormente).
- *Manuscrito IV.* “A importância da movimentação espontânea do bebê para os pais” (disponível a seguir).

Manuscrito para posterior submissão a Brazilian Journal of Physical Therapy após discussão com a banca julgadora desta Tese de Doutorado (Manuscrito IV).

<http://www.rbf-bjpt.org.br/>

... sobre como foi dado o diagnóstico e inicia a formação do vínculo...

“Aí eu tava na sala de parto anestesiada e a médica veio no meu ouvido e disse: ele tem Down você ainda quer a laqueadura ou vai tentar outro? ”.

... sobre a continuidade do processo...

“O que ele faz que me orgulho? Bate palma, chuta bem forte com as pernas, bate na água da banheira, estica os braços para eu pegar, rola para os lados...”

O movimento alimenta!

A IMPORTÂNCIA DA MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA DO BEBÊ PARA OS PAIS

Dafne Herrero¹, Thais Massetti², Talita Dias da Silva³, Cristina Hamamura Moriyama¹, Zan Mustacchi⁴, Cleide Lavieri Martins¹

1 Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, Brasil.

2 Departamento de Ciências da Reabilitação, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil.

3 Departamento de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

4 Doutor e Mestre pela USP, Coordenador do Curso de Especialização em Síndrome de Down Pós-Graduação Lato-Sensu CEPEC/UMC, responsável pelo Ambulatório de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas.

Principais pontos:

- O movimento esteve presente em todas as respostas relacionadas à pergunta: “O que o seu filho/a faz que você mais se orgulha? ”
- A mensuração pode ser realizada de maneira simples, não invasiva, rápida e fácil por avaliações da movimentação espontânea de modo observacional ou com mínimo manuseio.
- O estímulo ao movimento é descrito no manuscrito como uma estratégia assertiva e de baixo custo que pode facilitar e/ou fortalecer a formação do vínculo entre pais e bebês (informação identificada como relevante pelo próprio grupo).

Introdução

O movimento pode ser considerado uma forma de construirmos os vínculos afetivos e o conhecimento sobre nós mesmos e o ambiente em que vivemos (Piaget, 1978; Trindade, 2007). Para que estas descobertas sejam feitas de maneira significativa pelo lactente, deve haver uma provocação/ interação com o cuidador e o ambiente que o cerca (Winnicott, 1975; Nunes, 2004). Experiências positivas e enriquecedoras podem reforçar comportamentos motores e emocionais para o pleno desenvolvimento do bebê e da criança pequena (Vygotsky, 1995; Mendes e Moura,

2004; Elkind, 2007). Uma forma de oferecermos um ambiente com ricas oportunidades ao lactente se faz pelo conhecimento oferecido as pessoas que o cercam.

Se tomarmos como referência a teoria denominada “Uncontrolled Manifold”, consideramos que, para a realização do movimento, há uma abundância nos graus de liberdade das articulações a serem controlados e coordenados. Com a experiência prática, o córtex inicia um processo de seleção, priorizando o que pode despende mais ou menos energia durante o movimento. Ele acaba voltando assim o seu pico de atenção e alerta para as partes mais complexas da ação realizada, onde poderá haver diferença da ação para uma melhor performance, a chamada “variabilidade boa”, prosseguindo então para o seu aprimoramento (Latash et al, 2010).

Tal processo ocorre de forma complexa, mas espontânea, em lactentes sem comorbidades que prejudiquem o desenvolvimento. Porém em outros grupos de lactentes, com características que os tornam suscetíveis ao quadro de desordens motoras, como em pessoas com síndrome de Down; por exemplo; essa complexidade dificilmente poderá ser superada de forma espontânea, sem que haja uma alteração na fluência na realização dos movimentos (Mazzone et al, 2004; Palisano et al, 2001). O que sugere então que a sua estimulação se faz necessária para a organização do padrão motor e a sua adequada funcionalidade (Ulrich, Latash e Wood, 2008; Angulo-Barroso et al, 2013; Einspieler e Prechtl, 2005).

Estudiosos do desenvolvimento infantil e de suas desordens acrescentam, sabiamente, a importância da evolução motora do lactente para os pais, como um fato que os remete a ideia de que o progresso é possível e está acontecendo com seus filhos (Latash, Ulrich e Wood, 2008).

O fato do lactente ser capaz de apresentar trocas posturais (movimentos que o levam de uma postura a outra, como: rolar, sentar, engatinhar e andar) é um indicativo de que as aferências sensoriais que possam estimular essa ação, como a visual e a auditiva, por exemplo, estão com sua função adequada (Trindade, 2007). Muitas vezes o movimento irá ocorrer para buscar algo que chamou atenção do bebê, e na maioria das vezes será um estímulo visto ou ouvido, realizado por seu cuidador.

Além disso, esta informação nos garante prontamente que o lactente apresenta, no mínimo, um provável desenvolvimento cognitivo e uma possível coordenação em sua movimentação e ações (Ulrich, Latash e Wood, 2008; Trindade, 2007; Einspieler e Prechtl, 2005). Podendo ser utilizado como preditivo de futuras habilidades cognitivas favorecidas.

Estudando o desenvolvimento motor dos lactentes com síndrome de Down; pela descrição dos movimentos, ajustes antecipatórios posturais e pelo momento que adquirem as reações de equilíbrio; observa-se que este grupo apresenta uma preferência pelo padrão de co-ativação muscular em suas respostas motoras, ou seja, há uma contração simultânea de agonistas e antagonistas do movimento. Tal fato contribui para que haja uma perda de fluência do movimento global (Latash et al, 2008; Einspieler et al, 2016; Baxter et al, 2013) e sua provável diminuição.

Para a grande maioria dos clínicos, a hipotonia é o motivo mais citado, e protagonista, para justificar o atraso motor de pessoas com a síndrome de Down. Entretanto, estudos afirmam que o aparato espinhal está intacto nesse grupo de pessoas. O que nos chama atenção para questões como percepção, atenção e motivação que possam intervir na emergência da ação, que não apenas uma alteração muscular (Thelen, 1986). Questões estas possivelmente estimuladas pelos cuidadores.

Na tentativa de mensurar a importância do movimento para os pais, e termos a estimulação da movimentação como uma assertiva estratégia de baixo custo e empoderamento no fortalecimento da formação do vínculo, temos como objetivo de o estudo identificar o que mais os lactentes com síndrome de Down fazem que orgulham seus pais.

Método

A amostragem foi constituída por conveniência, formada por um grupo de 24 lactentes com síndrome de Down, onde foram definidas as determinantes para as análises estatísticas. Os critérios de inclusão foram: recém-nascido com diagnóstico clínico de síndrome de Down, com idade entre um e cinco meses de vida e o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis. Os critérios de exclusão foram: presença de qualquer outro tipo de desordem neurológica ou física associadas, estar sob uso de medicação que interferisse em sua performance motora.

Os locais escolhidos para coleta foram: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, e no Ambulatório de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas, os quais se constituem como serviços de atendimento especializado na assistência aos lactentes com síndrome de Down. O desempenho motor foi avaliado pela *General Movements* (método de observação da movimentação espontânea), além da aplicação de questionário com informações pré, peri e pós-natais. Tal questionário

continha a informação quanto ao que seus filhos faziam que mais os deixavam orgulhosos.

O convite aos pais para participarem da pesquisa foi realizado durante as visitas de acompanhamento de rotina aos serviços de follow-up, visto que os encaminhamentos já são realizados para o endereço.

Em um primeiro momento a avaliação da movimentação motora foi realizada pela observação dos General Movements. Os movimentos generalizados (MG) espontâneos estão presentes desde o período pré-natal até aproximadamente 20 semanas de vida pós-natal. Envolvendo, geralmente, o corpo como um todo, esses movimentos complexos estão frequentemente presentes tanto no estado de vigília quanto durante o sono, exibindo variações de padrão à medida que a criança cresce. A presença, a qualidade e a intensidade dos MG espontâneos podem ser indicadores da integridade funcional do sistema nervoso central do recém-nascido e vários padrões de anormalidade em sua expressão estão relacionados a uma evolução neurológica insatisfatória, sugerindo que podem ser uma ferramenta importante no diagnóstico da lesão cerebral perinatal. Nesse contexto, o método de Prechtl para avaliação qualitativa dos MG tem sido usado como ferramenta diagnóstica para a detecção precoce de disfunção cerebral. A observação de um vídeo dos movimentos generalizados de um recém-nascido permite que um observador treinado avalie a atividade motora, existindo um alto índice de concordância entre observadores (Einspieler et al, 2016). Para tanto este lactente deve ser filmado por 2 minutos na primeira etapa da avaliação.

O posicionamento do lactente deu-se em decúbito dorsal, vestido apenas com *body* e a câmera de vídeo ou celular posicionada acima do lactente durante 2 minutos de filmagem.

As variáveis biológicas e socioambientais foram obtidas por meio de questionário com os responsáveis. O formulário continha perguntas fechadas correspondentes a aspectos sócio demográficos (sexo, idade, cor, data de nascimento, ambiente de permanência/estimulação em casa) e médico-clínicos (peso e comprimento atual e ao nascer, nota de APGAR, tipo de alimentação nos primeiros meses de vida, época do diagnóstico da síndrome de Down, realização de acompanhamento profissional).

As informações obtidas no questionário foram reunidas por aproximação de conteúdo socioambientais em uma tabela no Excel que forneceu se, estatisticamente, houve relevância nos eventos como facilitadores ou não do desempenho motor.

A pesquisa foi realizada após parecer consubstanciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP em São Paulo, seguindo as normas que regulamentam pesquisas em seres humanos contidas nas Resoluções nº 196/96 e nº 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados da pesquisa estiveram disponíveis para os pais a qualquer tempo durante o estudo e estão sendo divulgados em forma de escrita científica sem que haja o reconhecimento individual dos pacientes, apenas com uso de dados em grupo, como forma de proteção a identidade das famílias.

Cada informação tida como relevante para empoderamento das famílias e como potencial estratégia de estimulação de baixo custo está sendo descrita e discutida em manuscritos com abordagens direcionadas para este grupo de lactentes com síndrome de Down.

Resultado

Considerando a avaliação de Prechtl et al (1997) e Einspieler et al (2016) dos General Movements, em um primeiro momento, foi descrita uma trajetória de movimentação espontânea do que os autores chamam Fidgety Movements. A avaliação que pode ocorrer desde a observação de imagens fetais, feitas com o recurso do ultrassom, seguindo até os completos 5 meses de idade do lactente, quando inicia o controle voluntário maior de seus movimentos, descreve movimentos de contorções musculares a partir da sexta semana de vida, os chamados “Writhing movements”. A partir da nona semana evoluem para movimentos mais coordenados e com menor amplitude, os chamados “Fidgety movements”, ocorrendo em pescoço, membros e tronco. Os parâmetros levados em consideração foram: velocidade, amplitude, fluência e variabilidade.

Na observação detalhada da movimentação espontânea, que coexiste com outros movimentos (como bocejos, chutes, tapas..), por meio da avaliação proposta pelos autores acima, o objetivo é realizar uma predição ao atraso motor, pela total ausência da movimentação ou por sua alteração durante o tempo de observação. Os autores defendem que se podemos observar os movimentos espontâneos, que estão sob atividade cortical espontânea todo o tempo, e se estes estão alterados, então podemos associar sim com uma possível lesão cortical que pode sinalizar uma predição ao atraso motor. (Einspieler et al, 2016).

Nesta avaliação do grupo, portanto, os lactentes com síndrome de Down na idade de 3 a 5 meses pós-termo apresentaram movimentação espontânea anormal em relação a maior amplitude, velocidade e fluência. Além de alguns não terem apresentado a movimentação esperada para a idade, neste caso, 27,5% não exibiram “Fidgety Movements” e foram classificados como ausentes. Ambas as situações, movimentos anormais ou ausentes, foram agrupados como movimentos vagos aberrantes (70%).

Questões como a falta de movimentos em direção à linha média, o repertório pouco variado, a velocidade reduzida e uma amplitude aumentada foram pontuadas na classificação pelo *General Movements*.

Os padrões de movimentos normais que ocorreram com maior frequência foram o seguimento visual (68%), movimentos de um lado ao outro da cabeça (47%), contato pé com pé (47%), contato mão a boca (25,5%) e chute (21%). Sorriso (19%), brincar (19%), mão com mão (13%), levantar o quadril da superfície (13%) e elevação das pernas (11%) ocorreram em menos de dez indivíduos. Observaram-se outros padrões de movimento, como movimentos de braços, contato mão no joelho ou rolar bilateral em menos de cinco indivíduos (<10%). O padrão de movimento incomum mais frequente foi protrusão lingual de longa duração e / ou repetitiva (55%). Em alguns lactentes, observamos contato mão na mão sem qualquer manipulação mútua (8,5%), movimentos de braço oscilante de longa duração (6%), chutes repetitivos (6%), ou ainda movimentos laterais monótonos da cabeça (2%).

Quanto à postura global, pudemos observar que 66% conseguiram manter a cabeça na linha média, 53% apresentaram postura corporal simétrica e 49% apresentaram posturas variáveis; uma resposta persistente do reflexo tônico cervical assimétrico estava ausente em todos os indivíduos. O padrão postural incomum mais frequente foi a ausência de movimentos variados dos dedos (51%) com apenas alguns movimentos monótonos, espalhar dos dedos e/ou fisting predominante. Vinte e seis por cento dos lactentes mantiveram ambos os braços predominantemente estendidos; 15% fizeram isso com ambas as pernas. A hiperextensão do pescoço e tronco foi observada em 6,5% dos indivíduos.

Duas posturas, não referenciadas na folha de avaliação detalhada do *General Movements*, foram observadas com frequência e podem caracterizar este grupo: a apresentação de rotação interna e pronação de um ou ambos os punhos em 19% e tiveram rotação externa e abdução dos quadris em 47% (Figura 1).

Figura 1. Padrão encontrado entre os lactentes com síndrome de Down com a estabilidade de um dos membros e facilitação da movimentação dos demais.

Em apenas 6,5% dos recém-nascidos a movimentação global foi caracterizada como comum, suave e fluente. Em 93,5% tinham um caráter de movimento monótono, rígido e/ou trêmulo.

Somada a esta diferença de movimentação espontânea, em relação ao grupo comum, foi identificada na aplicação do questionário um olhar dos cuidadores para a movimentação como forma de orgulho das habilidades de seus filhos. Sugerindo um conflito emocional e até preconceituoso em relação ao o que se espera da criança e o que se teme que ela não adquira.

Movimentos de pernas como chute e bicicleta, de braços como palma e extensão simultânea, de cabeça como “seguir a mamãe” ou manter-se estável para prestar atenção, de rolar para pegar o brinquedo, ou ainda de bater as mãos na água da banheira aparecem como o grande orgulho dos pais em relação ao desenvolvimento dos filhos.

Discussão

Tão importante quanto saber “o que” muda no movimento motor, é saber “como” e “quando” essas mudanças ocorrem (Manoel, 1995). Sabe-se que para que qualquer ação possa emergir, far-se-ão necessários o equilíbrio e a força de forma suficiente e eficazes. Thelen (1986) nos traz a ideia de que as aquisições motoras, ações complexas e de grande valor para independência e desenvolvimento infantil, não só precisam da evolução cortical e cognitiva, mas também de uma gradual aquisição de componentes para esta habilidade, além de um aparato musculoesquelético íntegro. Tais componentes; como percepção, afeto, atenção, motivação e postura; coexistem durante todo o tempo, porém estão em processo de maturação em diferentes expressões, e apenas quando conseguem que a limitação de um deles seja compensada pela maturação dos outros: há a emergência da ação.

Ainda há uma construção desses dados na descrição deste processo de forma linear e continua em grupos com desordens do movimento, como o de lactentes com síndrome de Down. A referência ao desenvolvimento motor utilizada ainda em estudos apenas nos informa, por exemplo, sobre o reflexo de marcha e preensão palmar terem uma amplitude diminuída e permanecer por tempo prolongado (Flehmig, 2000; Shumway- Cook e Woollacott, 1985), mas não como ocorre o seu padrão articular. Ou que há uma diminuição na intensidade dos chutes nos lactentes com síndrome de Down aos seis meses de vida (Ulrich et al, 1995), mas não qual seria o padrão e descrição do movimento articular dos membros inferiores e sua postura. Ou ainda que a marcha é adquirida tardiamente (Ulrich et al, 2008), mas não como inicia a descarga de peso e como os pés se tocam ou tocam o chão na sua primeira vivência até que adquiram um padrão de deslocamento.

Portanto as informações quanto a caracterização da movimentação espontânea descritas neste manuscrito trazem peculiaridades destes lactentes. Quanto as rotações apresentadas por eles e a busca pela estabilidade de um dos membros para que haja a movimentação dos demais. Na descrição dos dois padrões que não eram citados na folha de escore detalhada do General Movements pudemos observar que a movimentação aumenta em três membros (mais comumente os dois inferiores e um superior) graças a estabilidade de um membro (comumente um superior) que dará a oportunidade de exploração do espaço pelo restante do corpo. O que podemos observar no atendimento clínico, mas que não havia sido descrito anteriormente nesta idade. Ou seja, uma informação que os próprios lactentes trazem como estratégia para estimular sua movimentação e que podem ser reproduzidos no serviço de follow-up para facilitar seus movimentos.

O aprendizado espontâneo abordado por Nunes (2004) relata que a estimulação ambiental adequada e convidativa ao lactente interagir com o ambiente pode diminuir o peso da questão genética de maior ou menor comprometimento e aumentar as chances de estimular o desenvolvimento infantil. O que envolve aspectos afetivos, motores, cognitivos, neurológicos, sensoriais e sociais, todos considerados interdependentes e não dissociados (Vygotsky, 1995; Pinto e Goes, 2006). A própria presença da mãe já é uma provocação para que haja o movimento, e é por meio deste que ocorre a exploração do ambiente. Relação de retroalimentação para a díade.

Algumas teorias buscam descrever como ocorre o desenvolvimento da ação e a aquisição do controle motor de forma voluntária e aprimorada. Gesell foi o primeiro

autor que sugeriu que a interação com o ambiente poderia interferir na performance e no desenvolvimento nas tarefas, porém tinha como referencial a teoria hierárquico-reflexa, ou seja, havia um padrão de movimento primitivo, dado como reflexo, que deveria diminuir até seu completo desaparecimento durante o processo de integração e maturação cortical (Kamm et al, 1990).

Durante anos essa teoria foi aceita como suficiente para explicar a maturação e o processo de desenvolvimento motor da atividade reflexa evoluindo para a voluntária. A avaliação e o planejamento do tratamento eram pautados na visualização do reflexo, no seu tempo de permanência ou no seu reaparecimento, para que fossem fechados os diagnósticos clínicos quanto a presença de lesão neurológica do lactente, padrão este de avaliação desenhado por Gesell (1939) e McGraw (1943), dois grandes estudiosos do desenvolvimento motor e seus marcos de aquisição.

Porém o grupo de Thelen (Kamm et al, 1990) começa a indagar sobre a teoria não suprir o que era preconizado na prática clínica da reabilitação e follow-up. Afinal se a lesão era cortical e sua causa apenas maturacional, como poderíamos intervir terapêuticamente? Deveria sim haver a interação com o ambiente em um nível capaz de modificar as estruturas internas e reorganizar uma resposta de evolução e controle motor?

Tais perguntas são discutidas e respondidas em um artigo que aborda a então chamada teoria dos sistemas dinâmicos, que visa explicar quais elementos estariam presentes e como ocorre a evolução do desenvolvimento motor. Para tanto foi escolhido a movimentação espontânea como forma de exemplificar uma trajetória motora do aparecimento reflexo até o movimento voluntário. Sendo que, dentro da abordagem dos sistemas dinâmicos, essa explicação se faria não só com a justificativa de maturação cortical e integração do reflexo, mas também com elementos complementares para a ocorrência de ação. Thelen e seu grupo (1982, 1984) citam estudos que sugerem o ganho de peso como um elemento essencial para diminuição da expressão do reflexo de marcha. Defendem ainda que o padrão de chutes alternados, apresentado entre os episódios de reflexo de marcha e marcha independente, segue a mesma sequência de flexão e extensão (ora com a gravidade auxiliando o movimento, ora agindo contra) e promove um alongamento dos músculos e uma busca pela regularidade dos movimentos, ou seja, o padrão do movimento de marcha em momento algum desaparece, mas sim se adapta a nova postura vivenciada pelo lactente (Kamm et al, 1990).

A excitação do lactente pelo seu desenvolvimento cognitivo e a interação com o ambiente oferece a oportunidade da busca pelo aprimoramento de seus movimentos. Atividade como alcançar objetos, procurar pela mãe ou cuidador e/ou mover-se de um lugar ao outro controlando uma instabilidade na postura acabam o levando para um caminho de maior possibilidade de interação com o meio, por exemplo, saindo de sentado para gato (Kamm et al, 1990).

Conclusão

O movimento esteve presente em todas as respostas relacionadas a pergunta: “O que o seu filho/a faz que você mais te orgulha? ”. Tendo sido mensurado de maneira simples, não invasiva, rápida e facilmente por intermédio de avaliações da movimentação espontânea observacional ou com o mínimo de manuseio.

O estímulo ao movimento é descrito no manuscrito como uma estratégia que pode facilitar e/ou fortalecer a formação do vínculo entre pais e bebês (informação identificada como relevante pelo próprio grupo). Além de ser uma estratégia de baixo custo e assertiva para este grupo de lactentes.

Referencias

- Piaget J. A formação do símbolo na criança: imitação, jogo e sonho, imagem e representação. 3ed. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1978.
- Trindade A. Gestos de cuidado, gestos de amor. Editora Summus. 1997. 168 p.
- Winnicott DW. (1975) O brincar & a realidade. Trad. J. O. A. Abreu e V. Nobre. Rio de Janeiro: Imago.
- Nunes C e cols. Avaliação e intervenção em multideficiência. Ministério da Educação; 2004.
- Vygotsky LS. Historia del desarrollo de las funciones psíquicas superiores. Obras Escogidas. (Trad. Amélia Alvarez e Pablo Del Rio). Madri: Visor; 1995.
- Mendes, D. M. L. F. & Moura, M. L. S. De. (2004). Desenvolvimento da brincadeira e linguagem em bebês de 20 meses. Psicologia: Teoria e Pesquisa, 20(3), 215-222.
- Elkind, D. (2007). The power of play. Cambridge, MA: Da Capo Lifelong Books.
- Latash ML, Levin MF, Scholz JP, Schöner G. Motor Control Theories and Their Applications. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2010;46(6):382-392.

Mazzone L, Mugno D, Mazzone D. The General Movements in children with Down syndrome. *Early Hum Dev*. 2004 Sep;79(2):119-30.

Palisano, R.J., Walter, S.D., Russell, D.J., Rosenbaum, P.L., Genuis, M., Galuppi, B.E. et al, Gross motor function of children with Down syndrome: creation of motor growth curves. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2001 (April);82:494–500.

Latash M, Wood L, Ulrich D. What is the currently known about hypotonia, motor skill development and physical activity in Down syndrome. Doi: 103104/reviews2074. 2008.

Angulo-Barroso RM, Tiernan C, Chen LC, Valentin-Gudiol M, Ulrich D. Treadmill training in moderate risk preterm infants promotes stepping quality--results of a small randomised controlled trial. *Res Dev Disabil*. 2013 Nov;34(11):3629-38. doi: 10.1016/j.ridd.2013.07.037. Epub 2013 Sep 4.

Einspieler C, Prechtl H. Prechtl's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. Volume 11, Issue 1. February 2005. Pages 61–67.

Baxter K, McNeil S, Mansoor JK. Effects of home-based locomotor treadmill training on gross motor function in young children with cerebral palsy: a quasi-randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Nov;94(11):2061-7. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.012. Epub 2013 Jun 5.

Thelen E. Treadmill-elicited stepping in seven-month-old infants. *Child Dev*. 1986 Dec;57(6):1498-506.

Einspieler C, Peharz R, Marschik PB. Fidgety movements – tiny in appearance, but huge in impact. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92 Supl 1:S64-70 DOI: 10.1016/j.jpedp.2016.03.016.

Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet*. 1997 May 10;349(9062):1361-3.

Manoel Ede J, Connolly KJ. Variability and the development of skilled actions. *Int J Psychophysiol*. 1995 Mar;19(2):129-47.

Fleming I. *Desenvolvimento Normal e Seus Desvios no Lactente*. Editora: Atheneu. 2000.

Shumway-Cook A, Woollacott MH. Dynamics of postural control in the child with Down syndrome. *Phys Ther*. 1985 Sep;65(9):1315-22.

Ulrich BD, Ulrich DA. Spontaneous leg movements of infants with Down syndrome and nondisabled infants. *Child Dev*. 1995 Dec;66(6):1844-55.

Ulrich BD. Opportunities for early intervention based on theory, basic neuroscience, and clinical science. *Phys Ther.* 2010 Dec;90(12):1868-80. doi: 10.2522/ptj.20100040. Epub 2010 Oct 21.

Pinto GU; Goes MCR. Deficiência mental, imaginação e mediação social: um estudo sobre o brincar. *Rev. bras. educ. espec.* 2006;12 (1).

Gesell A, Amatruda CS, Castner BM, Thompson H. *Biographies of Child Development: the mental growth careers of eighty-four infants and Children.* New York: Paul B. Hoeber.

Kamm K, Thelen E, Jensen JL. A dynamical systems approach to motor development. *Phys Ther.* 1990 Dec;70(12):763-75.

McGRAW, M. *The neuromuscular maturation of the human infant.* New York, Columbia University Press, 1945.

Thelen E, & Fisher DM. (1982). Newborn stepping: An explanation for disappearing reflex. *Developmental Psychology*, 15, 447- 453.

Thelen E, Fisher D, & Ridley Johnson R. (1984) The relationship between physical growth and a newborn reflex. *Infant Behavior & Development*, 7, 479-493.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. A avaliação mostra-se adequada para ser utilizada em países de baixa e média renda.
2. Mostra-se rápida, de baixo custo, efetiva e eficiente também para o grupo em questão: lactentes com síndrome de Down.
3. O grupo de lactentes possui características distintas que devem ser vistas e respeitadas em atendimento mais assertivo e não como se ocorresse regularmente o atraso global do desenvolvimento motor.
4. 30% dos lactentes com síndrome de Down apresentaram FM normais. O que pode futuramente ser um valor preditivo de melhor escore quanto ao desenvolvimento global, comparando os subgrupos FM comum e FM incomum.
5. A taxa de movimentos FM anormais (grande amplitude, velocidade alta / lenta) foi excessivamente alta.
6. A pontuação detalhada desse grupo foi menor do que em lactentes com desfecho neurológico comum, mas maior que em lactentes que foram diagnosticados posteriormente com paralisia cerebral, como referido na literatura internacional.
7. Nem o parto prematuro nem a cardiopatia congênita estavam relacionados ao desempenho motor entre 3 e 5 meses.

8. O movimento foi descrito como relevante em 100% das entrevistas na pergunta relacionada ao que os cuidadores responderam como o que mais se sentem orgulhosos de seus pequenos apresentarem.
9. Devem ser revistas questões referentes: em qual momento e como deve ser dado o diagnóstico, quais exames podem ser realizados de maneira mais detalhada e com qualidade para contribuir no diagnóstico gestacional, maior atenção a pontuação do APGAR (um parâmetro que não pode ser considerado no que chamamos “medicina baseada em evidências”).

REFERÊNCIAS*

Bernstein N. The Coordination and Regulation of Movements. Pergamon Press, Oxford (1967).

Costa ACS. An assessment of the vestibulo-ocular reflex (VOR) in persons with Down syndrome. *Exp Brain Res*. 2011 Oct;214(2):199-213. doi: 10.1007/s00221-011-2820-y. Epub 2011 Aug 13.

Imai M, Watanabe H, Yasui K, Kimura Y, Shitara Y, Tsuchida S, Takahashi N, Taga G. Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:272-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.080. Epub 2013 Apr 28.

Latash ML, Almeida GL, Corcos DM. Preprogrammed reactions in individuals with Down syndrome: the effects of instruction and predictability of the perturbation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993 Apr;74(4):391-9.

Lejeune F, Audeoud F, Marcus L, Streri A, Debillon T, Gentaz E. The manual habituation and discrimination of shapes in preterm human infants from 33 to 34+6 post-conceptional age. *PLoS One*. 2010 Feb 9;5(2):e9108. doi: 10.1371/journal.pone.0009108.

Nicioli Junior RB, Mattos CR. As diferentes abordagens do conteúdo de Cinemática nos livros didáticos do ensino de Ciências brasileiro (1810-1930). *Revista Electrónica de Enseñanza de las Ciencias Vol. 7* Nº1. 2008.

Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Dec;43(12):836-42.

Santos BF. Criação e manejo de camundongos. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. *Animais de laboratório: criação e experimentação*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. b p.115-8.

Rachubinski AL, Maclean KN, Evans JR, Bjugstad KB. Modulating cognitive deficits and tau accumulation in a mouse model of aging Down syndrome through neonatal implantation of neural progenitor cells. *Exp Gerontol*. 2012 Sep;47(9):723-33. doi: 10.1016/j.exger.2012.06.013. Epub 2012 Jul 7.

Parsons CG, Stoffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*. 2007;53:699–723.

Leon LR. The use of gene knockout mice in thermoregulation studies. *J Therm Biol* 2005; 30: 273-88.

Costa AC, Scott-McKean JJ. Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome. *CNS Drugs*. 2013 Sep;27(9):679-702. DOI: 10.1007/s40263-013-0089-3.

Franco MG. Animais de laboratório - o camundongo. 2006. Disponível em URL: <<http://www.cobea.org.br/animais.htm>>. Acesso em: 14 set 2013.

Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, Maxhimer R, Periclou A, Mann A, Graham SM. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17:19–33.

Bauck L, Bihun C. Basic anatomy, physiology, husbandry and clinical techniques of small rodents. In: Quesenberry K, Hillyer E. *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997. p.291-306.

Boada R, Huttar Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ, Costa AC. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down's syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, 2012, 2, e141.

***Estas referências são complementares àquelas anteriormente relacionadas nos manuscritos.**

ANEXO 1

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Descrição do padrão motor em lactentes com síndrome de Down

Pesquisador: Dafne Herrero

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38170314.2.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 892.597

Data da Relatoria: 11/12/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado exceto pela correção no projeto relativa à resolução da CONEP (substituição da 196/96 pela 466 de 12/12/12).

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Havia pendências relativas à troca no número da resolução da CONEP e à ausência de carta de Anuência do Hospital Infantil Darcy Vargas. Ambas foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou carta de anuência do Hospital Infantil Darcy Vargas para realização da pesquisa.

Recomendações:

Pela aprovação nesta versão do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.245-004

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3081-7779

Fax: (11)3081-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 002-557

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 01 de Dezembro de 2014

Assinado por:

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivalo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.245-004

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3081-7779

Fax: (11)3081-7779

E-mail: ceep@fhp.usp.br

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: Descrição do padrão motor em lactentes com síndrome de Down.

COORDENADOR:

Dafne Herrero – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP).

As informações contidas nesta folha, fornecidas por **Dafne Herrero** têm por objetivo firmar acordo escrito com o(a) responsável pelo(a) voluntário(a) para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ele(a) será submetido(a).

1) Natureza da pesquisa: esta pesquisa tem como finalidade avaliar se o desenvolvimento motor dos lactentes com Síndrome de Down através da observação, filmagem e questionário.

2) Participantes da pesquisa: para realização deste trabalho serão avaliados lactentes frequentadores do Hospital Infantil Darcy Vargas e da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, localizada à Rua Loefgreen, 2109, Vila Clementino, São Paulo – SP.

3) Envolvimento na pesquisa: ao participar deste estudo você deverá permitir que seu lactente seja filmado e que seja posicionado de barriga para cima. Você tem liberdade de não autorizar a participação da(o) voluntária(o) em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo para você ou para o(a) voluntário(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa por meio do telefone dos coordenadores do projeto e, se necessário, por meio do telefone do comitê de ética em pesquisa (11-3061-7779, entre 9:00 e 15:00 horas).

4) Sobre as coletas: as coletas serão marcadas com antecedência e serão realizadas na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, localizada à Rua Loefgreen, 2109, Vila Clementino, São Paulo – SP.

5) Protocolo experimental: o protocolo experimental será desenvolvido em quatro etapas (a depender da idade do lactente). No primeiro momento o lactente será filmado por 5 minutos e o responsável responderá a um questionário com dados do lactente, no segundo e terceiro momentos ele será reavaliado pela escala de observação dos Movimentos Espontâneos e, no quarto e último momento será aplicada a escala Bayley para avaliação motora e cognitiva.

6) Riscos e desconforto: os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece desconfortos ou riscos aos voluntários.

7) Confidencialidade: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados dos voluntários serão identificados com um código e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) Benefícios: Ao participar desta pesquisa você ou o(a) voluntário(a) não terão nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua

com informações importantes para estimulação e informação quanto ao desenvolvimento motor de lactentes e crianças com síndrome de Down.

9) Pagamento: você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar a participação do(a) voluntário(a) nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

10) Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e a(o) voluntária(o) deixar de participar do estudo sem penalizações.

Após esses esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a participação do(a) voluntário(a) nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens abaixo:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____ após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a participação de _____, sob minha responsabilidade, é voluntária, e que ele(a) pode sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

São Paulo, _____/_____/_____

Telefone para contato: _____

Nome do Voluntário: _____

Assinatura do Responsável: _____

Assinatura do Coordenador: _____

Contatos:

Dafne Herrero/ Faculdade de Saúde Pública USP: (11) 3061-7779

e-mail: dafneh@uol.com.br

ANEXO 3 QUESTIONÁRIO

Data:		RG:	
Dados pessoais			
Nome:		Cor:	
D.N.:	Idade:	Sexo ☐ F ☐ M	
Mãe:	Idade:		
Escolaridade da mãe:	Ocupação da mãe:		
Pai:	Idade:		
Escolaridade do pai:	Ocupação do pai:		
Endereço:			
Ponto de referência:			
Dados de gestação e parto			
Pré-natal: ☐ S ☐ N		Número de consultas:	
Intercorrências na gestação: ☐ S ☐ N		Quais?	
Local de parto: ☐ domicílio ☐ casa de parto ☐ hospital		Tipo de parto: ☐ normal ☐ fórceps ☐ cesáreo	
Intercorrências no parto: ☐ S ☐ N Quais?			
Apgar:			
Dados neonatais			
IG:	PN:	Comp:	PC: PT:
☐ PIG ☐ AIG ☐ GIG		☐ PT ☐ Termo ☐ Pós-termo	
Problemas com o bebê após nascimento: ☐ S ☐ N			
Diagnósticos:			
Período de permanência na maternidade/ UTI ou berçário:			
Tempo de ventilação mecânica:			
Houve Aleitamento materno ☐ S – Exclusivo ☐ S – Misto ☐ N			
Porquanto tempo?			
Em qual momento soube do diagnóstico de síndrome de Down?			
☐ gestação ☐ ao nascimento ☐ após o nascimento			
Condições de saúde atuais			
Peso atual:	Comp. atual:		Data última aferição:
Houve internação em PS ou hospital? ☐ S ☐ N			Quanto tempo?
Outras doenças:			
Condições de moradia			
Tipo de moradia: ☐ alvenaria ☐ madeira ☐ outros		Sol no quarto: ☐ manhã ☐ tarde	
Umidade no quarto: ☐ S ☐ N		Mofo na casa: ☐ S ☐ N	
No. de cômodos:		Pessoas habitando local:	
Tipo de piso:			
Água encanada na cozinha: ☐ S ☐ N		Energia elétrica: ☐ S ☐ N	
Banheiro: ☐ próprio interno ☐ próprio externo ☐ comunitário			
Família e situação de estimulação			
Nº de filhos:	Pai empregado? ☐ S ☐ N	Mãe empregada? ☐ S ☐ N	
Alcoólatra na família? ☐ S ☐ N	Usuário de drogas? ☐ S ☐ N	Parentesco com o bebê	
Cuidador durante o dia:	Grau de parentesco:		
Onde permanece a maior parte do tempo? ☐ escola ☐ casa		Em casa fica aonde? ☐ cercadinho ☐ sofá	

() abrigo () outros		() berço () carrinho () cama
Utiliza andador? () S () N	Desde quando? Quanto tempo por dia?	
Você acha que o desenvolvimento do bebê está: () adequado () risco de atraso () atraso Porquê?	Qual aquisição motora do seu bebê que o deixou mais orgulhoso/a?	
O tempo que você passa com o bebê é proporcionando cuidados de: () higiene, alimentação e brincadeiras () higiene e alimentação		
Quais os brinquedos que o bebê gosta?		
Ele brinca com quem?	Ele brinca do que?	

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4237899H1>

English A+ A XML ?

Dados gerais | Formação | Atuação | Projetos | Produções | Inovação | Educação e Popularização de C & T | Eventos | +

Dafne Herrero
Bolsista de Doutorado do CNPq
Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0978763165603333>
Última atualização do currículo em 25/07/2016

Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Saúde Pública da USP pelo Departamento de Saúde Materno Infantil, Mestre pela mesma Universidade, Consultora do Brincar pela International Play Association - Brasil (IPA - Associação Brasileira pelo Direito de Brincar e a Cultura), Especialização em Pediatria, Extensão pelo Método Neuroevolutivo Bobath, Kinesiotaping, TheraTogs, Práticas de Inclusão, Brincar e a temporalidade do bebê e da criança pequena, Escalas de Avaliação e Follow-up (General Movements, Alberta Infant Motor Scale, Test of Infant Motor Performance, Pediatric Evaluation of Disability Inventory, Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Ages & Stages). Experiência na área de Fisioterapia com ênfase em Fisioterapia Neonatal e Pediátrica, Brincar, Desenvolvimento Infantil, Tecnologia Assistiva e Inclusão Escolar.
(Texto informado pelo autor)