



UNICAMP

LÍVIA COCATO LUIZ

**CARACTERIZAÇÃO DA GRAVIDADE
MOTORA E RESPIRATÓRIA DE PACIENTES
COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Campinas

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

LÍVIA COCATO LUIZ

**CARACTERIZAÇÃO DA GRAVIDADE MOTORA E RESPIRATÓRIA
DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Anamarli Nucci

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA LÍVIA COCATO LUIZ E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Assinatura do Orientador

Campinas

2014

iii

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L968c Luiz, Livia Cocato, 1986-
Caracterização da gravidade motora e respiratória de
pacientes com distrofia muscular de Duchenne / Livia
Cocato Luiz. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : José Dirceu Ribeiro.
Coorientador : Anamarli Nucci.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Distrofia muscular de Duchenne. 2. Testes de
função respiratória. 3. Escala Medida da Função Motora.
I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Nucci, Anamarli, 1947-.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Motor and respiratory severity characterization of Duchenne
Muscular Dystrophy patients

Palavras-chave em inglês:

Muscular dystrophy, Duchenne

Respiratory function tests

Motor Function Measure scale

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Marcondes Cavalcante França Júnior

Paulo Augusto Moreira Camargos

Data de defesa: 09-05-2014

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

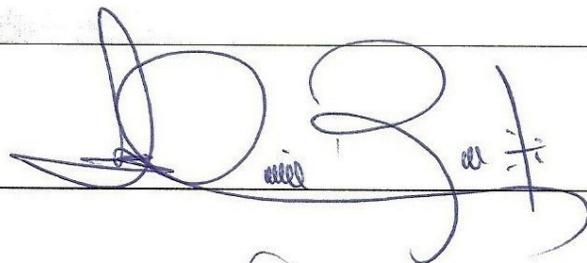
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LÍVIA COCATO LUIZ

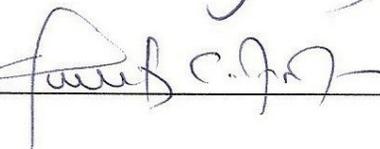
Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO



2. PROF(A). DR(A). MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JÚNIOR



3. PROF(A). DR(A). PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 9 de maio de 2014

RESUMO

Contextualização: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a miopatia infantil mais comum, e sua progressão é causada pela perda de massa e força muscular. Os cuidados paliativos são extremamente influenciados pelas disfunções motoras e respiratórias. O objetivo do presente estudo foi caracterizar simultaneamente as disfunções motora e respiratória em pacientes com DMD. **Métodos:** Estudo transversal realizado em um hospital universitário terciário em uma população de 34 pacientes com DMD: 19 foram avaliados simultaneamente para disfunção motora [Medida da Função Motora (MFM) e Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6')] e respiratória [força muscular respiratória, pico de fluxo da tosse (PFT), espirometria e capnografia volumétrica (CapV)]. **Resultados:** Foi encontrada diferença estatística ($p < 0,05$) na MFM para DMD deambuladores e não-deambuladores; no TC6' [DMD mostrou menor distância percorrida; maior frequência respiratória no repouso, frequência cardíaca (FC) no repouso e FC após 9 minutos em relação aos controles]; na espirometria [DMD mostrou menor capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo, fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF, fluxo expiratório forçado máximo e maior índice de Tiffeneau que os controles]; e na CapV [DMD mostrou menor volume minuto alveolar, volume minuto, volume corrente alveolar, volume corrente total, volume espaço morto, volume de dióxido de carbono e volume expiratório que controles menores de 11 anos e também DMD mostrou maior FC que controles maiores de 11 anos]. **Conclusões:** Pacientes com DMD mostraram deterioração motora e respiratória independentemente da progressão da doença ou da condição da marcha. A MFM e o TC6' puderam demonstrar a variabilidade da disfunção motora. Entre as ferramentas para avaliação respiratória, a espirometria mostrou o comprometimento mais evidente, seguida do PFT. No entanto, não houve correlação entre a gravidade motora e respiratória nesta série.

Palavras Chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Testes de Função Respiratória; escala Medida da Função Motora.

ABSTRACT

Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common child myopathy, and its progression is caused by loss of muscle mass and strength. The palliative management is greatly influenced by motor and respiratory dysfunctions. The aim of the present study was to simultaneously characterize motor and respiratory dysfunctions in DMD. **Methods:** A cross-sectional study was performed in a tertiary university hospital in a cohort of 34 DMD patients'; 19 were simultaneously evaluated for motor [Motor Function Measure (MFM) and 6-minute walk test (6MWT)] and respiratory evaluation [respiratory muscle strength, cough peak flow (CPF), spirometry and volumetric capnography (VCap)]. **Results:** Statistical difference ($p < 0.05$) was found in MFM for ambulatory and non-ambulatory DMD; in 6MWT [DMD showed lower walked distance, higher rest respiratory rate, rest heart rate (HR) and HR after 9 minutes than controls]; in spirometry [DMD showed lower vital forced capacity (VFC), forced expiratory volume in one second, forced expiratory flow between 25-75%VFC, maximum forced expiratory flow and higher Tiffeneau index than controls]; and in VCap [DMD showed lower alveolar ventilation per minute, ventilation per minute, tidal alveolar volume, tidal volume, airway dead space, carbon dioxide production and expiratory volume than controls younger than 11 years; and also DMD showed higher HR when compared to controls older than 11 years]. **Conclusions:** Patients with DMD showed motor and respiratory deterioration regardless disease progression or ambulatory status. The MFM and 6MWT could demonstrate the motor impairment variability. Among the respiratory tools used, the spirometry showed more evident compromise, followed by the CPF. Nevertheless, motor and respiratory severity did not correlate in this series.

Key Words: Muscular Dystrophy, Duchenne; Respiratory Function Tests; Motor Function Measure scale.

SUMÁRIO

1. Introdução	21
1.1 Função Motora	22
1.2 Função Respiratória	25
1.2.1 Restrição da Mecânica Ventilatória	25
1.2.2 Ineficácia da Tosse.....	26
1.3 Justificativa.....	28
2. Objetivos	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.2 Objetivos Específicos	29
3. Métodos.....	31
3.1 Aspectos Éticos.....	31
3.2 Desenho e Local do Estudo	31
3.3 Grupo Distrofia Muscular de Duchenne.....	31
3.4 Grupo Controle.....	33
3.5 Procedimentos	33
3.6 Avaliação Nutricional.....	34
3.7 Avaliação Motora.....	34
3.7.1 Medida da Função Motora.....	34
3.7.2 Teste de Caminhada de Seis Minutos.....	35
3.8 Avaliação Respiratória.....	35
3.8.1 Força Muscular Respiratória	36
3.8.2 Pico de Fluxo da Tosse	36
3.8.3 Espirometria	36
3.8.4 Capnografia Volumétrica	38
3.9 Análise de Dados	39

4. Resultados	41
4.1 Características da Amostra	41
4.2 Características do Grupo Distrofia Muscular de Duchenne.....	42
4.2.1 Deambuladores e Não-Deambuladores	44
4.3 Medida da Função Motora.....	44
4.4 Teste de Caminhada de Seis Minutos.....	45
4.5 Força Muscular Respiratória	47
4.6 Pico de Fluxo da Tosse	48
4.7 Espirometria	48
4.8 Capnografia Volumétrica.....	50
5. Discussão.....	55
5.1 Características da Amostra	55
5.2 Características do Grupo Distrofia Muscular de Duchenne.....	55
5.2.1 Deambuladores e Não-Deambuladores	56
5.3 Medida da Função Motora.....	56
5.4 Teste de Caminhada de Seis Minutos.....	57
5.5 Força Muscular Respiratória	58
5.6 Pico de Fluxo da Tosse	59
5.7 Espirometria	60
5.8 Capnografia Volumétrica.....	61
5.9 Limitações do Estudo.....	63
6. Conclusões.....	65
7. Referências	67

À minha mãe Ivete, por estar sempre presente e dividir cada sorriso e cada lágrima.

Ao meu irmão Lucas, por me ensinar que a vida é curta demais para levá-la tão à sério.

À minha irmã Julia, por fazer tudo ser mais simples e mais bonito, sempre.
Ao meu pai Sebastião, por sempre trazer a luz quando eu não conseguia enxergar o caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, por acolher minhas ideias e compartilhar do meu entusiasmo sem hesitar. Por ser um grande exemplo de conhecimento, sabedoria e postura acadêmica. Espero um dia poder inspirar o desejo do saber científico em outros, como sou continuamente inspirada pelo senhor.

À Profa. Dra. Anamarli Nucci, por ser uma grande referência acadêmica. Obrigada por me apresentar uma parte maior e melhor do pouco que eu achava que sabia. Sou muito grata por ter podido compartilhar minhas pequenas dúvidas com todo o seu conhecimento.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, por todo o aprendizado, pela oportunidade, por todo o tempo dedicado, pela amizade. Obrigada por me fazer acreditar em mim mesma, por ver potencial onde eu não via.

À Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro e Celize Cruz Bresciani Almeida, por todo o tempo e dedicação. Obrigada por terem feito parte da minha formação, como aprimoranda, mestranda, fisioterapeuta e principalmente, como pessoa.

À Cristina Iwabe-Marchese e Tatiana Rosa, minhas companheiras queridas, por me ajudar a trilhar o caminho que vocês já trilharam com tanta maestria. Obrigada por estarem sempre presentes, pelo incentivo, por toda a ajuda, pelo carinho.

À Regina Célia Turolla de Souza, Geruza Perlato Bella, Grazielle Aurelina Fraga de Sousa, muito obrigada. Pela formação, pelo conhecimento, pela oportunidade, pela convivência, pela amizade. Vocês são muito importantes para mim.

Aos pacientes e seus pais, pelo tempo e dedicação. Obrigada por fazerem meu sonho ser realidade, obrigada por me permitirem viver parte de suas vidas, obrigada por me fazerem uma fisioterapeuta melhor.

Às minhas alunas, aprimorandas e especializadas do Curso de Fisioterapia em Neurologia Infantil, por entenderem as ausências, por compartilharem as vitórias. Vocês me ensinaram mais do que imaginam.

À minha família querida, meus pais e irmãos, que apoiaram e respeitaram todas as minhas decisões sempre e incondicionalmente. Obrigada por me ensinarem desde muito cedo que nossos objetivos são fruto de muito esforço e dedicação.

À família que me foi permitido escolher, todos os meus queridos amigos que tanto me ajudaram na longa caminhada até aqui, e que fazem parte de quem eu sou hoje. Em especial à Adriana Abbade, Bruna Honório, Carla Mattos, Kelly Tamaki, Laís Hanson, Lucas Pascoli, Rodrigo Scattone e Thaíla Terra: vocês são as minhas pessoas.

“Faço o melhor que sou capaz, só para viver em paz.”

Marcelo Camelo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	32
Figura 2. Posicionamento adequado na espirometria	37
Figura 3. Representação das curvas espirométricas e volumes pulmonares ..	37
Figura 4. Posicionamento adequado na capnografia volumétrica	38

QUADROS

Quadro 1. Diagnóstico molecular da Distrofia Muscular de Duchenne	43
---	----

TABELAS

Tabela 1. Caracterização do grupo de estudo em relação à idade e variáveis nutricionais	42
Tabela 2. Função motora de deambuladores e não deambuladores	45
Tabela 3. Teste de caminhada de seis minutos	46
Tabela 4. Variáveis para grupo Duchenne com teste de caminhada	47
Tabela 5. Força muscular respiratória de deambuladores e não-deambuladores.....	48
Tabela 6. Diferenças na função pulmonar entre deambuladores e não deambuladores.....	49
Tabela 7. Função pulmonar em indivíduos com Duchenne e controles	50
Tabela 8. Capnografia volumétrica em menores de 11 anos de idade	51
Tabela 9. Capnografia volumétrica em maiores de 11 anos de idade.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS: American Thoracic Society
CIPED: Centro de Investigação em Pediatria
CO₂: Dióxido de carbono
CapV: Capnografia volumétrica
CV: Capacidade vital
CVF: Capacidade vital forçada
CK: Creatina quinase
D1: Dimensão 1
D2: Dimensão 2
D3: Dimensão 3
DMD: Distrofia muscular de Duchenne
DP: Desvio padrão
ETCO₂: Dióxido de carbono exalado
ERS: European Respiratory Society
FCM: Faculdade de Ciências Médicas
FEF_{máx}: Fluxo expiratório máximo
FEF₂₅₋₇₅: Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75 por cento da capacidade vital forçada
FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória
GC1: Grupo controle 1
GC2: Grupo controle 2
GDMD: Grupo distrofia muscular de Duchenne
GDMD-TC6: Grupo distrofia muscular de Duchenne que realizou teste de caminhada de seis minutos
HC: Hospital de Clínicas
IC95%: Intervalo de confiança de 95 por cento
IMC: Índice de massa corporal
LAFIP: Laboratório de Fisiologia Pulmonar
Máx: Valor máximo
MFM: Medida da Função Motora
Mín: Valor mínimo
MMII: Membros inferiores
MMSS: Membros superiores
OMS: Organização Mundial da Saúde
PA: Pressão arterial
PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono
Pe_{Max}: Pressão expiratória máxima

Pi_{Max}: Pressão inspiratória máxima
PF: Pico de fluxo
PFP: Prova de função pulmonar
PFT: Pico de fluxo da tosse
SpO₂: Saturação periférica de oxigênio
TC6': Teste de caminhada de seis minutos
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas
VCO₂: Volume de dióxido de carbono
VD: Volume espaço morto
VD/VT: Relação entre volume espaço morto e volume corrente
Ve: Volume expirado
VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF: Índice de Tiffeneau
Vi: Volume inspirado
VM_{alv}: Volume minuto alveolar
VMNI: Ventilação mecânica não invasiva
VT: volume corrente total
VT_{alv}: volume corrente alveolar
VVAA: Vias aéreas
VVM: Ventilação voluntária máxima

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária, ligada ao cromossomo X, que afeta aproximadamente 1:3500 nascidos vivos do sexo masculino¹. Entre as miopatias infantis, é a mais comum e com prognóstico bem definido². A DMD é causada por alterações genéticas que levam à deficiência na produção da proteína distrofina^{1,3}. Esta proteína é expressa principalmente no músculo esquelético, cardíaco e no cérebro^{4,5}.

No músculo esquelético, a distrofina deve estar presente no sarcolema que envolve as fibras musculares, para estabilizar a célula⁶. Sua ausência ou níveis muito diminuídos (abaixo de 3% dos valores normais)⁵ resulta em fragilidade estrutural, aumento na permeabilidade da membrana, crise metabólica e degeneração progressiva da fibra muscular⁶. Assim, o músculo perde a capacidade de responder de forma adequada à contração e ao alongamento mecânico⁷. A ação de estabilização da distrofina é especialmente importante para prevenção do dano induzido pela contração na fibra muscular, modelo proposto inicialmente por Petrof e colaboradores⁸ e utilizado até hoje^{4,9}. A degeneração progressiva da massa muscular, reacional ao dano induzido pela contração, causa diminuição da força também pela instalação de fibrose no tecido contrátil^{4,7}. Esta fibrose intramuscular contribui diretamente para a disfunção muscular progressiva característica da DMD⁷.

A história natural da doença se apresenta entre 3-5 anos de idade com fraqueza muscular progressiva¹⁰, que progride da cintura pélvica para a escapular e demais grupos musculares, o que leva à perda da marcha entre 9-12 anos¹¹. Problemas cardiorrespiratórios geralmente levam ao óbito entre a segunda e terceira década de vida¹². Apesar de relatos de pacientes com DMD após os 40 anos de idade¹³, não há tratamento curativo para a doença¹⁴. O acompanhamento fisioterápico motor e respiratório é sintomático e visa melhorar a qualidade de vida^{13,15,16}.

A utilização de corticosteroides para estes pacientes é mandatória e mudou o curso da doença¹⁷. Seu uso, associada à fisioterapia motora, retarda a

progressão da fraqueza muscular, prolonga a deambulação e adia a reclusão do paciente à cadeira de rodas^{15,16}. Ainda, a medicação auxilia na manutenção da função pulmonar por dois anos após seu início, independentemente da idade, *status* da marcha e idade de início da terapia¹⁸.

Os comprometimentos cardiorrespiratórios na criança com DMD geralmente se agravam após a perda da deambulação¹⁹. A restrição à cadeira de rodas está associada à rápida progressão de escoliose e deformidades de coluna e caixa torácica, que agravam o *status* respiratório e podem acelerar os processos de hipercapnia e falência respiratória^{20,21}.

1.1 FUNÇÃO MOTORA

Alguns autores^{9,22} consideram que a aquisição de marcos motores precoces já é prejudicada em relação às crianças com desenvolvimento típico. Outros autores consideram a doença assintomática inicialmente²³. No entanto, é consenso que a DMD pode ser detectada por familiares a partir do momento de aquisição de postura ortostática e marcha²⁴.

Os primeiros sintomas são observados entre 3-5 anos¹⁰, mesma faixa etária média de realização do diagnóstico²². As crianças apresentam distúrbios variáveis da marcha, pseudohipertrofia de panturrilhas, sinal de Gowers positivo e dificuldades motoras progressivas, como perda da habilidade de correr, levantar do chão e subir escadas²³.

O sinal de Gowers é um padrão miopático para se levantar do chão²⁵. A criança parte da posição supina, rola para prono e estende seus braços e pernas, com a maior parte do peso corporal em descarga nos membros superiores (MMSS)²⁵. Desta postura, a criança joga seu corpo para trás e muda a descarga de peso para os membros inferiores (MMII) em extensão²⁵. Para realizar extensão dos quadris, a criança utiliza os MMII como apoio e escala o próprio corpo com os MMSS até conseguir manter a postura ortostática²⁵. Este padrão já foi descrito em crianças com apenas 15 meses de idade²⁴.

Apesar de uma aparente estabilização do *status* motor entre 3-6 anos, a diminuição da força muscular é progressiva²³. Estas crianças geralmente evoluem

com perda da marcha entre 9-12 anos¹¹. A função de MMSS é preservada até uma fase mais avançada da doença²³. Um ensaio clínico randomizado recente²⁶ é o primeiro estudo a demonstrar que o exercício de treinamento dinâmico de baixa intensidade é benéfico para manutenção motora.

Na fase inicial de deambulação, a criança realiza compensações biomecânicas para tentar manter o alinhamento necessário para o equilíbrio dinâmico da marcha²⁴. A fase de balanço apresenta aumento da flexão do quadril para liberação do pé para o contato inicial, que é realizado com o pé plano para diminuir o torque de flexão no quadril e joelho²⁴. Em um estágio transicional da marcha, a base de apoio fica alargada e braços e tronco se movem lateralmente para compensar a fraqueza de glúteo médio²⁴. A fraqueza progressiva da musculatura extensora do quadril não consegue mais vencer o torque flexor na fase de resposta à carga da marcha²⁴. Desta forma, a criança joga seu corpo para trás, em uma tentativa de manutenção do centro de massa posterior à linha do quadril para equilíbrio dinâmico²⁴. Apesar de todas as compensações, o paciente até este momento apresenta força muscular suficiente para prevenir quedas durante a marcha²⁴. Com a progressão da doença, a criança cai muito, o que caracteriza a fase final de deambulação²⁴.

Para tentar manter o equilíbrio, a criança amplia ainda mais sua base de sustentação e diminui o comprimento do passo²⁴. Apresenta aumento na retroversão pélvica compensatória para aumentar a lordose lombar e manter seus braços atrás da linha do quadril, em uma adaptação ao centro de massa alterado²⁴. A marcha passa a ser realizada na ponta dos pés com descarga de peso em antepés para evitar a flexão do joelho, já que a musculatura responsável pela extensão ativa está enfraquecida²⁴. O alinhamento fica ainda mais comprometido frente às deformidades adquiridas, em especial do tornozelo²⁴. O desequilíbrio muscular no tornozelo causa postura equinovara dinâmica, já que a musculatura responsável pela flexão plantar é bem mais forte que seus antagonistas²⁴.

A gravidade das deformidades adquiridas e perda das aquisições motoras já foram correlacionadas à idade de perda da marcha¹⁰. Bakker e colaboradores²⁷

consideraram a força muscular para extensão do quadril e dorsiflexão do tornozelo importantes para prever a perda da marcha nos dois anos seguintes.

Algumas classificações baseadas em correlações entre gravidade do fenótipo apresentado e genótipo específico já foram publicadas^{2,10}. A classificação de heterogeneidade proposta por Desguerre e colaboradores² é baseada principalmente nas consequências motoras e cognitivas. Já a classificação proposta por Humbertclaude e colaboradores¹⁰ enfatiza as consequências motoras e respiratórias. A primeira subdivide os pacientes em quatro grupos (A-D)². O grupo A (DMD precoce infantil) incluiria os pacientes com atraso psicomotor que acomete a fala e a marcha². Estes pacientes apresentam déficit intelectual de severo a moderado². São as crianças com as piores consequências motoras, respiratórias e cardíacas, que não chegam a correr e apresentam problemas cardíacos importantes aos 12 anos². Seriam identificáveis porque exibem os mais altos valores de creatina-quinase (CK) sérica². O grupo B (DMD clássica) é formado por pacientes com uma forma clássica de DMD, sem características marcantes². O grupo C (DMD moderada motora pura) apresenta um status muscular melhor, com diagnóstico e início da reabilitação tardios². O grupo D (DMD grave motora pura) apresenta comprometimento motor tão severo quanto o grupo A, porém sem o comprometimento cognitivo associado².

Outra classificação bastante abrangente foi proposta por Humbertclaude e colaboradores¹⁰. Estes pesquisadores dividiram os pacientes de DMD em três grupos e caracterizam os grupos quanto ao *status* motor e respiratório¹⁰. O grupo A, subtipo severo de DMD, é caracterizado por perda da marcha antes dos oito anos de idade, escoliose dois anos após a restrição à cadeira de rodas, maior probabilidade de desenvolvimento de contraturas severas em membros e insuficiência respiratória severa entre 14-15 anos¹⁰. O grupo B é composto por pacientes que perdem a marcha entre 8-11 anos de idade e iniciam quadro de insuficiência respiratória severa aos 18 anos¹⁰. Por fim, o grupo C concentraria os pacientes com fenótipo menos severo, perda da marcha funcional entre 11-16 anos de idade e início do quadro respiratório mais severo a partir de 22 anos¹⁰.

1.2 FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

O envolvimento progressivo de musculatura respiratória é percebido principalmente por seus reflexos na restrição da mecânica ventilatória e na ineficiência da tosse^{18,28}. Comumente, o paciente com DMD não percebe sua diminuição de função respiratória até o ponto em que a tosse não é mais eficaz e um insulto ao sistema leva à tosse persistente e/ou infecção de vias aéreas inferiores²⁸. A medida da função respiratória permite um reconhecimento precoce da necessidade de auxílio à tosse e/ou instalação de ventilação assistida²⁸.

1.2.1 RESTRIÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA

A função respiratória da criança com DMD tem um padrão restritivo característico¹⁰. A fase inicial apresenta função respiratória ascendente, devido ao crescimento pulmonar relacionado à idade¹⁰, com crescimento de caixa torácica, músculo e ligamentos até cerca de 10-12 anos²⁹. Em seguida, aparece uma fase de platô, causada por uma pausa precoce neste processo de desenvolvimento, secundário à insuficiência respiratória, já reflexo da fraqueza na musculatura respiratória¹⁰. Finalmente, há uma fase descendente, onde a função pulmonar apresenta um declínio de 6-10% por ano²⁹. No entanto, há uma divergência nestes valores, já que a função pulmonar depende também da gravidade genética e variabilidade individual da doença¹⁰.

Em relação à sobrevivência destes pacientes, ter uma capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 1L é considerado importante valor previsto negativo^{28,30}. Valores de 20% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou abaixo já foram associados à retenção de dióxido de carbono (CO₂) durante o dia, e altos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) na punção arterial estão associados à sobrevida de 2-3 anos²⁸.

Entre 4-6 anos, a criança deve realizar avaliação respiratória de rotina anualmente²⁸. Esta avaliação passa para duas vezes ao ano após os 12 anos de idade, restrição à cadeira de rodas e/ou queda da capacidade vital (CV) abaixo de 80% do valor previsto²⁸. Após a necessidade de ventilação assistida, é recomendada avaliação respiratória de rotina a cada 3-6 meses²⁸.

Esta avaliação respiratória deve compreender saturação periférica de oxigênio (SpO₂), avaliação espirométrica de CVF, VEF₁, volume expiratório forçado entre 25-75% da CVF (VEF₂₅₋₇₅), pressão inspiratória máxima (Pimáx), pressão expiratória máxima (Pemax) e pico de fluxo da tosse (PFT)²⁸. Ainda, a tensão de CO₂ desperto, preferencialmente por meio da capnografia, deve ser avaliada anualmente em conjunto com a espirometria²⁸. Quando indisponível, a gasometria venosa deve avaliar a possibilidade de hipoventilação alveolar²⁸, parte do quadro progressivo de desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e hipóxia noturna¹⁸.

A hipoventilação alveolar pode gerar aumento nos momentos de despertar noturnos e distúrbios variados do sono, sonolência diurna, cefaleias no período da manhã e até mesmo vômitos²⁸. Os critérios diagnósticos para distúrbios do sono ainda são a polissonografia, a capnografia e a oximetria de pulso noturnas, que devem ser realizadas uma ou duas vezes por ano após a perda da deambulação ou com diminuição de 50% do valor previsto abaixo da CVF, o que permitirá a instalação da ventilação mecânica não invasiva (VMNI)⁹.

O uso da ventilação assistida, que pode ser invasiva ou não invasiva, aumenta a qualidade de vida e diminui a mortalidade desta população^{15,16,28}. A VMNI noturna por pressão positiva está associada à melhora da sobrevida, da qualidade do sono, diminuição da sonolência diurna, melhora da sensação de bem-estar e independência, melhora na troca gasosa diurna e diminuição do ritmo de declínio da função pulmonar²⁸.

1.2.2 INEFICÁCIA DA TOSSE

O padrão respiratório normal inclui variações de volume corrente para evitar o fechamento de unidades pulmonares³¹. Com a fraqueza muscular progressiva, o volume corrente de pacientes com doenças neuromusculares, inclusa a DMD, é prejudicado^{31,32}. Ainda, a baixa expansibilidade pulmonar diminui a mobilidade e aumenta a rigidez da caixa torácica, que pode repercutir em alterações nas propriedades elásticas dos tecidos pulmonares secundárias aos volumes diminuídos³¹. Com todos estes comprometimentos, é difícil obter todos os pré-

requisitos para uma tosse eficaz: altas pressões tóraco-abdominais, altos volumes pulmonares e capacidade de inspiração sustentada³¹. Ainda, a manutenção do *clearance* das vias aéreas (VVAA) é outra preocupação paralela, reflexo da diminuição da complacência pulmonar e ineficácia da tosse^{18,28}. Esta integridade de VVAA permite a prevenção de atelectasias e pneumonias, enquanto um *clearance* pulmonar ineficaz aumenta as chances de falência respiratória e morte³². A avaliação desta capacidade é realizada principalmente por meio da Pimáx e Pemáx, PFT e CVF^{28,32}.

O PFT está diretamente correlacionado à capacidade de eliminar secreções pulmonares do trato respiratório³³. Valores abaixo de 160L/min estão associados a um *clearance* pulmonar ineficaz^{32,34}, apesar dos valores mais altos não garantirem sua eficácia²⁸. Desta forma, considera-se que pacientes que apresentam valores de PFT abaixo de 270L/min se beneficiariam de técnicas de tosse assistida^{32,35}. Considera-se que a capacidade de gerar fluxos de tosse adequados está presente para Pemáx acima de 60 cmH₂O e ausente quando abaixo de 45 cmH₂O³⁶. Para pacientes com DMD, os valores de Pemáx foram melhor correlacionados aos valores de PFT³³.

Existem diversas alternativas para auxiliar a tosse e melhorar o *clearance* pulmonar. Entre elas, a respiração glossofaríngea³⁷, manobras manuais de tosse assistida³⁸, treino de empilhamento de ar (“*air stacking*”)³⁷⁻³⁹, uso de equipamentos auxiliares como pressão positiva e hiperinsuflador manual e ainda técnicas de auxílio mecânico^{31,40}. No entanto o treino de grande parte destas técnicas só é possível enquanto o paciente ainda possui 60% do valor da sua CVF²⁸. Ainda assim, muitos pacientes não conseguem realizá-las de forma eficiente³⁷.

A VMNI é uma eficaz abordagem para o tratamento da tosse e ventilação inadequadas, que são as maiores complicações respiratórias destes pacientes^{29,31}. Sem suporte ventilatório adequado, pacientes com DMD vão a óbito precocemente por complicações pulmonares associadas à fraqueza muscular respiratória^{29,33}. O óbito por falência respiratória em pacientes com DMD ocorre, em 90% dos casos, por tosse ineficaz durante infecções recorrentes do trato respiratório superior⁴¹.

1.3 JUSTIFICATIVA

Apesar de estudados separadamente, as alterações motoras e respiratórias destes pacientes se relacionam. A abordagem motora é mais comum, especialmente a partir do diagnóstico, pois sua necessidade é evidente precocemente. A disfunção respiratória aparece apenas com a progressão da doença e idade. A abordagem respiratória tardia não permite que o paciente possa usufruir das técnicas respiratórias para otimizar a função pulmonar, porque não possuem volumes e fluxos mínimos preservados^{15,16}.

Empiricamente, estas disfunções (motora e respiratória) coexistem no paciente desde muito cedo. Apesar de não serem estudadas ou avaliadas em conjunto, são visualizadas na prática clínica com bastante frequência. Para que estes pacientes possam desfrutar dos benefícios terapêuticos disponíveis, mesmo que paliativos, é necessário que os profissionais estejam atentos às demandas motoras e respiratórias durante toda a progressão da doença. No entanto, como o enfoque de avaliação e manejo é feito de forma separada sistematicamente, muitas vezes os profissionais sequer são levados a pensar o quanto a disfunção em um sistema afeta o outro.

Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar simultaneamente a gravidade motora e respiratória de pacientes com DMD.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente estudo foi caracterizar simultaneamente a gravidade motora e respiratória de uma população de pacientes com DMD.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- Verificar se existem diferenças entre escores z para estatura, peso e índice de massa corporal (IMC) entre sujeitos com DMD e controles saudáveis;
- Verificar se existem diferenças na função motora entre sujeitos com DMD deambuladores e não-deambuladores;
- Verificar se existem diferenças nos valores de distância percorrida, distância predita, SpO₂, FR e FC entre sujeitos com DMD deambuladores e controles saudáveis;
- Verificar se existem diferenças nos valores de Pimáx e Pemáx entre sujeitos com DMD deambuladores e não-deambuladores;
- Verificar se existem diferenças nos valores de PFT entre sujeitos com DMD deambuladores e não-deambuladores;
- Verificar se existem diferenças nos valores de CVF, VEF₁, índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅), fluxo expiratório máximo (FEFmáx) e ventilação voluntária máxima (VVM) entre sujeitos com DMD deambuladores e não-deambuladores;
- Verificar se existem diferenças nos valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅, FEFmáx e VVM entre sujeitos com DMD e controles saudáveis;
- Verificar se existem diferenças nos valores de volume minuto alveolar (VMalv), volume minuto total (VM), volume corrente alveolar (VTalv), volume corrente total (VT), volume espaço morto (VD), relação entre VD e VT (VD/VT), volume de dióxido de carbono (VCO₂), dióxido de carbono exalado (ETCO₂), volume inspirado (Vi), volume expirado (Ve), frequência respiratória (FR), frequência

cardíaca (FC) e SpO_2 entre sujeitos abaixo de 11 anos com DMD e controles saudáveis;

- Verificar se existem diferenças nos valores de V_{Malv} , VM , $V_{T_{alv}}$, VT , VD , VD/VT , VCO_2 , $ETCO_2$, V_i , V_e , FR , FC e SpO_2 entre sujeitos acima de 11 anos com DMD e controles saudáveis.

3. MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo teve as atividades iniciadas após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sob o parecer 500/2011 (Anexo 1).

Os responsáveis por todas as crianças e adolescentes participantes do estudo concederam a autorização por escrito para inclusão dos mesmos. Os responsáveis concordaram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) e após a assinatura receberam uma cópia do documento. O sigilo sobre a identidade dos participantes do estudo foi garantido aos responsáveis.

3.2 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo com dados colhidos de forma transversal no Hospital de Clínicas (HC) da FCM e no Centro de Investigação em Pediatria (CIPED)/Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), ambos localizados na UNICAMP.

3.3 GRUPO Distrofia Muscular de Duchenne

Durante o período deste estudo, entre junho/2012 e julho/2013, 34 pacientes com diagnóstico de DMD estavam em acompanhamento no Ambulatório Médico de Doenças Neuromusculares, do Departamento de Neurologia, HC/UNICAMP. Todos os pacientes foram convidados a participar do estudo e 23 aceitaram (Figura 1).

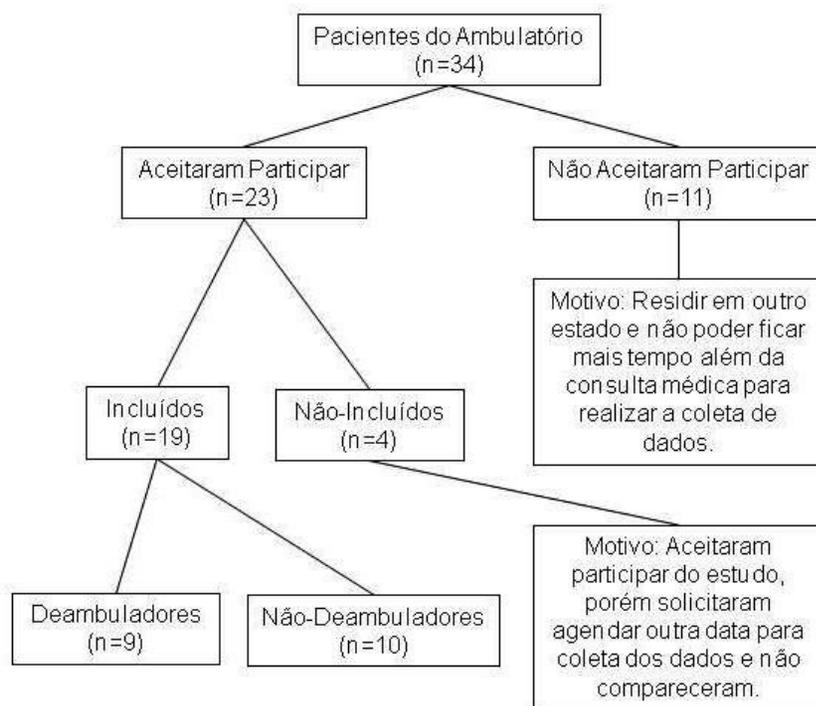


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Foram incluídas 19 crianças e adolescentes entre sete e 17 anos, do sexo masculino, independente de etnia, com diagnóstico de DMD, que consentiram em participar das avaliações deste estudo e cujos responsáveis assinaram o TCLE. Foram excluídos do estudo quatro pacientes que não compareceram à coleta de dados após várias tentativas de agendamento.

Os critérios diagnósticos de DMD⁴² foram: (1) características clínicas e níveis elevados na dosagem sérica de CK; associado à no mínimo um dos seguintes itens: (a) biópsia muscular com imunohistoquímica negativa de distrofina; (b) confirmação molecular de deleção, duplicação ou mutação pontual do gene da distrofina; (c) presença comprovada de DMD na família.

No momento da avaliação, 16 dos 19 pacientes estavam em uso regular de corticosteroide oral; dois fizeram uso irregular e tinham parado previamente; e um negou o uso da medicação. Os pacientes estavam em deambulação independente (“deambuladores”, n=9) ou restritos à cadeira de rodas (“não-deambuladores”,

n=10). Nenhum dos pacientes estava em fase de transição da marcha, quando o paciente usa a cadeira de rodas para distâncias longas apesar de manter a deambulação; ou em fase final da doença.

3.4 GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi constituído por crianças e adolescentes saudáveis, sem nenhuma doença crônica prévia, da mesma faixa etária dos pacientes com DMD, selecionados a partir de um banco de dados do LAFIP. Este banco de dados foi constituído nos últimos dois anos, por meio de coletas nos mesmos aparelhos e que seguiram o mesmo protocolo aplicado ao GDMD. Os indivíduos do grupo controle que realizaram a espirometria e a capnografia volumétrica (CapV) (GC1, n=17) são diferentes dos que realizaram o teste de caminhada de seis minutos (TC6') (GC2, n=8). Desta forma, constituem grupos controle não-pareados e distintos.

3.5 PROCEDIMENTOS

A avaliação motora das crianças e adolescentes com DMD foi realizada no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC/FCM/UNICAMP ou no Ambulatório de Fisioterapia em Neurologia Infantil do HC/FCM/UNICAMP. A avaliação respiratória foi realizada no CIPED/LAFIP/UNICAMP. Estas coletas foram realizadas em duas situações: (1) avaliação motora após a consulta de rotina do paciente no próprio Ambulatório Médico de Doenças Neuromusculares, com consequente deslocamento para o CIPED para realização da avaliação respiratória; (2) com agendamento prévio de data e horário mais convenientes para o paciente e responsável para realização de ambas as coletas, que então foram realizadas no Ambulatório de Fisioterapia em Neurologia Infantil (avaliação motora) e no CIPED (avaliação respiratória). Os participantes não tiveram nenhum ônus financeiro com a pesquisa. Quando as avaliações não foram realizadas em situação que o paciente já se encontrava na UNICAMP, foi agendada data que o paciente iria retornar à UNICAMP para outro fim que não o do estudo especificamente.

3.6 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Para avaliação nutricional utilizou-se os escores z dos valores de estatura, peso e IMC, obtidos a partir do *software* da Organização Mundial da Saúde (OMS) AnthroPlus⁴³. Foram inseridos no software os dados coletados de estatura e peso dos sujeitos, e os valores de escore z são disponibilizados a partir das curvas de referência da OMS⁴⁴. Os valores de escore z para peso não estão disponíveis para indivíduos acima de 120 meses de idade⁴³.

Para o cálculo da estatura, foi realizada a medida da envergadura e corrigida pelo valor 1,06, conforme indicação da *American Thoracic Society (ATS)* e *European Respiratory Society (ERS)*⁴⁵. Para os pacientes não deambuladores, foi realizada a medida do peso do cuidador, em seguida a medida do peso do cuidador com o paciente nos braços. Do valor final, foi subtraído o peso do cuidador.

3.7 AVALIAÇÃO MOTORA

A avaliação motora compreendeu os seguintes itens: avaliação por meio da escala MFM – Medida da Função Motora e do TC6’.

3.7.1 MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA

Esta escala avalia de modo abrangente as disfunções motoras proximais, distais e axiais, em amplo espectro das doenças neuromusculares^{46,47}. Compreende 32 itens, que incluem avaliações estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões^{46,47}. A dimensão 1 (D1) avalia a posição em pé e transferências, com 13 itens; a dimensão 2 (D2) avalia a função motora axial e proximal, com 12 itens; e a dimensão 3 (D3) avalia a função motora distal, com sete itens, dos quais seis são referentes aos membros superiores^{46,47}. Cada item é graduado em uma escala específica de quatro pontos (escores de 0 a 3)^{46,47}. A MFM está validada para o português do Brasil⁴⁷, e é adaptada a pacientes com capacidade de andar e também àqueles com restrições parcial ou total da marcha^{46,47}.

3.7.2 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

O TC6' foi realizado apenas pelos participantes que podiam percorrer de forma independente (sem órteses ou aditamentos) uma distância maior ou igual a 10 metros (m)^{48,49}. Este teste mede a capacidade funcional dos participantes⁵⁰, é validado para populações pediátricas⁵¹ e já foi utilizado em crianças com DMD^{48,49}. No presente estudo, foram empregadas as especificações da ATS⁵⁰, porém com duas modificações descritas para o teste em crianças com DMD⁴⁹. O objetivo destas modificações é (1) aumentar a segurança do teste, já que estas crianças apresentam mais episódios de quedas; e (2) manter a atenção na tarefa, porque grande parte desta população apresenta déficit cognitivo e/ou comportamental⁴⁹.

Primeiramente, os indivíduos ficaram em repouso durante cinco minutos para a coleta das variáveis em repouso. Foram aferidas a pressão arterial (PA), FC, FR e SpO₂, e utilizada a escala de BORG para graduar dispnéia e fadiga⁵⁰. Posteriormente, o paciente foi orientado a caminhar da forma mais rápida que puder, sem correr, durante seis minutos, em um corredor sinalizado com cones nas extremidades⁵⁰. Os encorajamentos verbais padronizados foram realizados a cada 15 segundos para manter a atenção na tarefa, e o avaliador manteve-se próximo ao paciente (cerca de 2m) durante todo o percurso, para auxiliar em caso de queda⁴⁹. Foi permitido ao paciente parar para descansar durante o teste, se necessário⁴⁸⁻⁵⁰. Ao final do teste, todas as variáveis foram reavaliadas. A distância percorrida entre o ponto de parada e as demarcações foi medida e somada ao número de voltas. Após três minutos de recuperação as variáveis foram novamente medidas. A distância predita foi obtida por meio de equação padronizada para população pediátrica⁵².

3.8 AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA

A avaliação respiratória compreendeu os seguintes itens: força muscular respiratória, PFT, espirometria e CapV.

3.8.1 FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

A força muscular respiratória foi avaliada por meio da Pimáx e da Pemáx. Para esta avaliação, foi utilizado um manômetro com um bocal acoplado (Modelo MV-120, Ger-Ar Comércio e Equipamentos Ltda). Para verificar a Pimáx, o paciente realizou uma inspiração máxima com o bocal na boca após uma expiração máxima^{29,33}. Para a medida da Pemáx, o paciente realizou uma expiração máxima com o bocal na boca, após uma inspiração máxima^{29,33}. Cada manobra foi realizada no mínimo cinco vezes, para considerar o melhor valor, entre três valores com menos de 10% de variação²⁹. Só foram consideradas as manobras sustentadas por mais de um segundo^{29,33}.

Para obter os valores previstos para Pimáx e Pemáx, foi utilizada a equação proposta por Wilson e colaboradores⁵³ para crianças entre 7-17 anos do sexo masculino, também utilizada em estudo recente³³. Esta equação considera o peso (em quilos) para Pimáx e a idade (em anos) para a Pemáx⁵³.

3.8.2 PICO DE FLUXO DA TOSSE

Para a medida do PFT foi utilizado um medidor de pico de fluxo (PF) (ASTECH, Center Laboratories, Port Washington, NY). Foi solicitado que o paciente realizasse a manobra de tosse o mais forte possível por meio do medidor de PF^{33,38}. As manobras foram ser realizadas três vezes e o maior valor foi utilizado³³.

3.8.3 ESPIROMETRIA

A prova espirométrica foi realizada com um espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA, software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT) e os resultados seguiram as recomendações da ATS e ERS. Os indivíduos que realizaram a prova de função pulmonar (PFP) ficaram em repouso durante 10 minutos antes de iniciar o exame. Adequou-se o posicionamento do bocal sobre a língua e com lábios vedados para evitar escape de ar. Durante o exame os sujeitos permaneceram em pé quando possível, com um clipe nasal e realizaram as manobras lentas e forçadas. A Figura 2 mostra o

adequado posicionamento para realização da PFP e a Figura 3 mostra as representações gráficas dos resultados espirométricos e também os valores medidos.



Figura 2. Posicionamento adequado na espirometria.

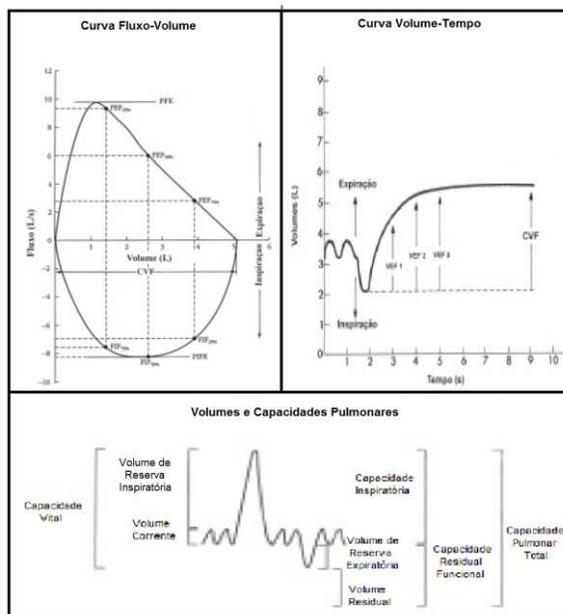


Figura 3. Representação das curvas espirométricas e volumes pulmonares.

O critério de aceitação da prova foi ao menos três curvas aceitáveis e duas reproduzíveis. A aceitabilidade da curva depende da realização de inspiração máxima, início/duração/término da expiração de acordo com o preconizado e ausência de artefatos⁵⁴. Curvas reproduzíveis são aquelas cujos valores de VEF₁ e CVF diferem menos de 0,15L entre si⁵⁴. Foram avaliados os valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅, FEFmáx e também a VVM.

3.8.4 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

Para a análise da CapV foi utilizado o monitor de perfil respiratório CO₂SMO Plus!®, modelo DX-8100 (Novametrix Inc., Wallingford, CT, EUA). São acoplados a este monitor não-invasivo o sensor de CO₂, o sensor de fluxo e o oxímetro de pulso. Foi utilizado um bocal adaptado na porção distal dos sensores de CO₂ e de fluxo. O CO₂SMOPlus!® foi conectado a um computador com o software Analysis Plus!® para *Windows* que permite o registro das medidas e das curvas a cada respiração. Antes das coletas foi realizada a calibração do aparelho. A Figura 4 mostra o posicionamento correto para realização do exame.



Figura 4. Posicionamento adequado na capnografia volumétrica

Os participantes do estudo realizaram a CapV sentados, de costas para o monitor, para não haver influência visual, com um clipe nasal e foram orientados a respirar tranquilamente pelo bocal durante cinco minutos. Na análise dos ciclos respiratórios excluiu-se o primeiro minuto por ser este um período de adaptação e ciclos com curvas irregulares, como em caso de tosse ou escape de ar, por exemplo. Os ciclos foram corrigidos de modo a não haver uma variação maior do que 25% do V_e . Para a análise estatística foram utilizadas as médias seguintes variáveis: V_{Malv} ; V_M ; V_{Talv} ; V_T ; V_D ; V_{DVT} ; V_{CO_2} ; $ETCO_2$; V_i ; V_e ; FR ; FC e SpO_2 .

3.9 ANÁLISE DE DADOS

No processamento dos dados empregou-se o *software* SPSS 16.0 (SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc). As variáveis quantitativas são apresentadas em tabelas que contém a média, o desvio padrão (DP), o valor mínimo (Mín), o valor máximo (Máx) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para analisar a forma de distribuição das variáveis, empregou-se o teste de Shapiro-Wilks. Quando a variável apresentou distribuição normal, empregou-se o teste T de Student para comparação das médias dos dois grupos. Nos casos em que a distribuição não foi normal, empregou-se o teste de Mann-Whitney. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar as variáveis. Adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

O grupo de estudo foi composto apenas por indivíduos do sexo masculino, com diagnóstico de DMD (GDMD, n=19) e indivíduos saudáveis distribuídos em dois grupos controles distintos: GC1 (n=17) e GC2 (n=8). Para comparação com o GC2, utilizou-se apenas os sujeitos do GDMD que realizaram o TC6' (GDMD-TC6, n=7). A descrição dos grupos estudados é apresentada na Tabela 1.

Os indivíduos do GDMD apresentaram idade média de 10,72 ($\pm 2,64$) anos. No momento da avaliação, nenhum deles apresentou envolvimento cardíaco evidente ou hipertensão pulmonar; nenhum estava em uso de oxigenoterapia, ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva; nenhum apresentou pneumonia ou escoliose importante. Sujeitos do GDMD e GC1 não diferem em idade e valores de escore z para estatura, peso e IMC.

Porque os valores de escore z para peso estão disponíveis apenas para indivíduos até 120 meses de idade⁴³, a Tabela 1 também traz as informações sobre o peso em valores absolutos (quilogramas). Os indivíduos do GDMD-TC6 são mais pesados e, conseqüentemente, apresentaram maior IMC que os indivíduos do GC2.

Tabela 1. Caracterização do grupo de estudo em relação à idade e variáveis nutricionais.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	p
Idade (anos)							
GDMD	19	10,72	2,64	7,75	17,08	9,44-11,99	0,912 ⁽¹⁾
GC1	17	10,89	2,44	6,50	15,50	9,63-12,15	
GDMD-TC6	7	8,80	1,51	7,75	11,91	7,40-10,21	1,000 ⁽²⁾
GC2	8	8,88	1,67	7,16	11,91	7,48-10,27	
Estatura (escore z)							
GDMD	19	0,33	1,74	-2,10	3,64	-0,50-1,17	0,991 ⁽³⁾
GC1	17	0,33	0,91	-1,67	1,60	-0,13-0,80	
GDMD-TC6	7	1,16	2,05	-2,10	3,64	-0,73-3,05	0,135 ⁽⁴⁾
GC2	8	-0,22	0,84	-1,43	0,91	-0,92-0,47	
Peso (escore z)							
GDMD	10	0,98	1,78	-1,77	3,45	-0,28-2,26	0,574 ⁽⁵⁾
GC1	4	0,43	1,00	-0,74	1,54	-1,17-2,03	
GDMD-TC6	6	1,93	1,34	0,19	3,45	0,52-3,35	0,037⁽⁶⁾
GC2	6	0,03	0,79	-1,49	0,74	-0,80-0,86	
Peso (quilogramas)							
GDMD	19	38,55	12,54	21,00	64,70	32,51-44,60	0,331 ⁽⁷⁾
GC1	17	43,47	17,21	21,00	69,30	34,62-52,32	
GDMD-TC6	7	37,14	9,71	25,80	55,10	28,15-46,13	0,025⁽⁸⁾
GC2	8	27,52	4,36	23,00	36,70	23,87-31,17	
IMC (escore z)							
GDMD	19	0,15	2,31	-5,34	3,30	-0,95-1,27	0,924 ⁽⁹⁾
GC1	17	0,72	1,16	-1,10	2,91	0,13-1,32	
GDMD-TC6	7	1,41	1,03	0,42	3,30	0,45-2,37	0,022⁽¹⁰⁾
GC2	8	-0,13	1,24	-2,08	1,64	-1,17-0,90	

n=número de casos

DP=desvio padrão

Mín=valor mínimo

Máx=valor máximo

IC95%=intervalo confiança 95%

p=probabilidade

GDMD=grupo Duchenne

GC1=grupo controle 1

GDMD-TC6= Duchenne com teste de caminhada

GC2=grupo controle 2

(1) U=158,00

(2) U=28,00

(3) t=0,011; 27gl

(4) t=1,668; 7gl

(5) t=0,577; 12gl

(6) U=5,00

(7) t=-0,987; 34gl

(8) t=2,532; 13gl

(9) U=158,50

(10) t=2,598; 13gl

4.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

As crianças e adolescentes do GDMD apresentaram os primeiros sintomas com idade média de 4,73 ($\pm 2,45$) anos (mínimo 1,00 e máximo 9,58). Entre os 19 pacientes, três apresentam dificuldade de aprendizado diagnosticada; dois apresentaram episódios de pneumonia na infância; dois apresentaram fraturas de fêmur (já consolidadas no momento da avaliação) e quatro apresentam

osteopenia. Nenhum paciente necessitou de internação hospitalar por motivos respiratórios nos últimos cinco anos.

A primeira dosagem sérica de CK foi elevada em todos os casos, com valor médio de 14802,89 (\pm 7129,88) U/L (mínima 279 U/L e máxima 34225 U/L). O teste genético molecular foi realizado em 16 pacientes (84,21%), e seus achados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Diagnóstico molecular da Distrofia Muscular de Duchenne.

Sujeito	Alteração Genética	Mãe Portadora
01	Deleção dos exons 17-50 do gene da distrofina	Sim
02	Deleção dos exons 48-52 do gene da distrofina	Não
03	Duplicação do exon 50 do gene da distrofina	Não
04	Deleção dos exons 47-50 do gene da distrofina	Não
05	Não identificou alteração genética	Não
06	Deleção dos exons 3-44 do gene da distrofina	Não
07	Não identificou alteração genética	Não
08	Não identificou alteração genética	Não
10	Não identificou alteração genética	Não
11	Deleção do exon 52 do gene da distrofina	Sim
12	Não identificou alteração genética	Não
13	Deleção dos exons 45-50 do gene da distrofina	Sim
15	Deleção dos exons 48-50 do gene da distrofina	Não
16	Deleção dos exons 8-9 do gene da distrofina	Não
18	Deleção dos exons 49-52 do gene da distrofina	Sim
19	Deleção dos exons 49-52 do gene da distrofina	Sim

Os sujeitos 09, 14 e 17 não realizaram diagnóstico molecular da DMD. Em cinco dos 16 casos (sujeitos 01, 11, 18 e 19), a mãe era também portadora da mesma alteração genética identificada no paciente. Em outros cinco casos (sujeitos 05, 07, 08, 10 e 12), não foram identificadas mutações. Quatro destes cinco pacientes realizaram biópsia muscular e a análise imunohistoquímica que confirmou o diagnóstico. O quinto paciente (sujeito 08) cujo diagnóstico molecular não identificou alteração genética, não realizou biópsia muscular pois seu irmão (sujeito 07) apresentou confirmação do diagnóstico por meio da biópsia muscular

e a análise imunohistoquímica. Este procedimento diagnóstico foi realizado por nove dos 19 pacientes (47,36%) do GDMD.

Todas as crianças e adolescentes do GDMD exibiam características clínicas compatíveis com a DMD. Em relação à presença de DMD na família, nossa amostra contou com dois irmãos (sujeitos 07 e 08) e também dois primos (sujeitos 18 e 19). Ainda, o sujeito 05 tem um primo com diagnóstico confirmado de DMD que recusou participação no estudo.

4.2.1 DEAMBULADORES E NÃO-DEAMBULADORES

Os sujeitos do GDMD foram classificados entre deambuladores (n=9) e não-deambuladores (n=10). Observou-se associação entre deambulação e grupo etário ($p=0,003$).

4.3 MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA

A função motora média dos sujeitos do GDMD foi de 55,09 ($\pm 21,82$) % [IC95% 44,57-65,61]. Os dados referentes às dimensões e a divisão entre deambuladores e não-deambuladores são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Função motora de deambuladores e não deambuladores.

	N	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	p
Escore Total (%)							
GDMD	19	55,09	21,82	20,83	88,54	44,57-65,61	---
Deambuladores	09	75,34	9,66	60,41	88,54	67,91-82,76	<0,001⁽⁴⁾
Não-Deambuladores	10	36,87	9,53	20,83	53,12	30,04-43,69	
D1 (%)							
GDMD	19	27,25	29,92	0,00	82,05	12,83-41,68	---
Deambuladores	09	56,12	15,19	38,46	82,05	44,44-67,80	<0,001⁽¹⁾
Não-Deambuladores	10	1,28	1,81	0,00	5,12	0,00-2,57	
D2 (%)							
GDMD	19	74,55	22,26	33,33	100	63,82-85,28	---
Deambuladores	09	93,20	5,74	83,33	100	88,78-97,62	<0,001⁽²⁾
Não-Deambuladores	10	57,77	17,36	33,33	88,88	45,35-70,19	
D3 (%)							
GDMD	19	73,42	15,33	38,09	95,23	66,03-80,81	---
Deambuladores	09	80,41	12,47	57,14	95,23	70,83-90,00	0,057 ⁽³⁾
Não-Deambuladores	10	67,13	15,46	38,09	85,71	56,07-78,20	

n=número de casos

DP=desvio padrão

Mín=valor mínimo

Máx=valor máximo

IC95%=intervalo confiança 95%

p=probabilidade

GDMD=grupo Duchenne

D1=dimensão 1

D2=dimensão 2

D3=dimensão 3

(1) U=0,00

(2) t= 6,093; 11gl

(3) t= 2,045; 17gl

(4) t= 8,726; 17gl

A média da pontuação da D1 (postura em pé e transferências) é significativamente maior nos deambuladores em relação aos não-deambuladores. Da mesma forma, a média da pontuação da D2 (função motora axial e proximal) e do escore total também são maiores para deambuladores.

4.4 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Entre os deambuladores (n=9), dois sujeitos não conseguiram completar o TC6' por fadiga excessiva. Desta forma, as variáveis avaliadas no TC6' dos pacientes com DMD deambuladores que completaram o teste (GDMD-TC6, n=7) são apresentados na Tabela 3.

Em relação ao TC6', o GC2 apresenta média significativamente maior para distância percorrida. Ainda, o GDMD-TC6 apresenta média significativamente menor para as variáveis FR Repouso, FC Repouso e FC 9min.

Tabela 3. Teste de caminhada de seis minutos.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	P
Distância Percorrida (m)							
GDMD-TC6	07	389,29	42,12	333,00	443,00	350,33-428,24	<0,001⁽¹⁾
GC2	08	602,13	86,63	450,00	723,00	529,69-674,56	
Distância Predita (m)							
GDMD-TC6	07	549,46	29,53	501,49	582,93	522,14-576,78	0,487 ⁽²⁾
GC2	08	573,32	46,20	535,02	669,46	534,69-611,95	
SpO₂ Repouso (%)							
GDMD-TC6	07	97,14	1,67	94,00	99,00	95,59-98,69	0,267 ⁽³⁾
GC2	08	98,13	0,83	97,00	100,00	97,43-98,82	
SpO₂ 6min (%)							
GDMD-TC6	07	96,00	5,77	83,00	99,00	90,66-100,00	0,423 ⁽⁴⁾
GC2	08	98,38	0,91	97,00	100,00	97,61-99,14	
SpO₂ 9min (%)							
GDMD-TC6	07	97,86	0,37	97,00	98,00	97,51-98,21	0,620 ⁽⁵⁾
GC2	08	97,75	1,16	95,00	99,00	96,78-98,72	
FR Repouso (rpm)							
GDMD-TC6	07	26,43	6,57	15,00	36,00	20,34-32,51	0,033⁽⁶⁾
GC2	08	20,25	3,10	16,00	26,00	17,65-22,85	
FR 6min (rpm)							
GDMD-TC6	07	32,57	15,08	12,00	60,00	18,62-46,52	0,154 ⁽⁷⁾
GC2	08	24,25	5,80	16,00	32,00	19,40-29,10	
FR 9min (rpm)							
GDMD-TC6	07	25,14	8,23	10,00	36,00	17,53-32,76	0,171 ⁽⁸⁾
GC2	08	20,00	2,13	18,00	24,00	18,21-21,79	
FC Repouso (bpm)							
GDMD-TC6	07	104,43	19,48	94,00	148,00	86,41-122,45	0,011⁽⁹⁾
GC2	08	82,00	11,61	70,00	100,00	72,29-91,71	
FC 6min (bpm)							
GDMD-TC6	07	109,86	12,61	99,00	136,00	98,19-121,52	0,586 ⁽¹⁰⁾
GC2	08	106,38	29,10	62,00	150,00	82,05-130,70	
FC 9min (bpm)							
GDMD-TC6	07	97,86	5,11	93,00	105,00	93,13-102,59	0,046⁽¹¹⁾
GC2	08	86,50	12,41	65,00	99,00	76,13-96,87	

n=número de casos

DP=desvio padrão

Mín=valor mínimo

Máx=valor máximo

IC95%=intervalo confiança 95%

p=probabilidade

GC2=grupo controle 2

GDMD-TC6=grupo Duchenne com teste caminhada

SpO₂=saturação periféricas de oxigênio

FR=frequência respiratória

FC=frequência cardíaca

(1) t=5,899; 13gl

(2) U=22,00

(3) U=19,50

(4) U=21,50

(5) U=25,00

(6) t=2,380; 13gl

(7) t=1,606; 6gl

(8) t=1,449; 13gl

(9) U=6,00

(10) t=0,564; 9gl

(11) t=2,326; 8gl

As variáveis PA, dispneia (BORG) e fadiga (BORG) não estavam disponíveis no banco de dados do LAFIP para o GC2. Desta forma, estas variáveis são apresentadas apenas para conhecimento dos valores na Tabela 4.

Tabela 4. Variáveis para grupo Duchenne com teste de caminhada.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%
PAS (mmHg)						
Repouso	07	99,71	12,60	72,00	110,00	88,06-111,37
6min	07	105,00	10,40	88,00	120,00	95,37-114,63
9min	07	99,00	12,81	72,00	110,00	87,14-110,86
PAD (mmHg)						
Repouso	07	62,43	15,38	35,00	80,00	48,20-76,65
6min	07	63,14	8,84	48,00	73,00	54,97-71,32
9min	07	60,86	10,96	38,00	70,00	50,72-70,99
Dispneia (BORG)						
Repouso	07	0,78	1,07	0,00	3,00	0,00-1,78
6min	07	2,35	2,28	0,00	6,00	0,24-4,47
9min	07	1,64	2,65	0,00	6,00	0,00-4,10
Fadiga (BORG)						
Repouso	07	0,07	0,18	0,00	0,50	0,00-0,24
6min	07	2,50	3,59	0,00	10,00	0,00-5,82
9min	07	0,71	1,46	0,00	4,00	0,00-2,07
n=número de casos		Máx=valor máximo				PAS=pressão arterial sistólica
DP=desvio padrão		IC95%=intervalo confiança 95%				PAD=pressão arterial distólica
Mín=valor mínimo		p=probabilidade				

4.5 FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

A média da Pimáx dos sujeitos do GDMD foi de -22,74 ($\pm 9,26$) cmH₂O [IC95% -27,20 - -18,27]. Já a média da Pemáx foi de 17,47 (6,82) cmH₂O [IC95% 14,18-20,76]. Na Tabela 5 são apresentados os valores em relação ao *status* da marcha.

Tabela 5. Força muscular respiratória de deambuladores e não-deambuladores.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	p
Pimáx (cmH₂O)							
Deambuladores	09	-23,78	10,47	-40	-12	-31,83 - -15,73	0,655 ⁽¹⁾
Não-Deambuladores	10	-21,80	8,49	-35	-8	-27,88 - -15,72	
Pemáx (cmH₂O)							
Deambuladores	09	18,78	6,79	8	32	13,55-24,00	0,445 ⁽²⁾
Não-Deambuladores	10	16,30	6,99	8	25	11,30-21,30	
n=número de casos	IC95%=intervalo confiança 95%				(1) t= 0,454; 17gl		
DP=desvio padrão	p=probabilidade				(2) t= 0,781; 17gl		
Mín=valor mínimo	Pimáx=pressão inspiratória máxima						
Máx=valor máximo	Pemáx=pressão expiratória máxima						

Não se observou diferença entre as médias dos valores de Pimáx e de Pemáx entre os pacientes do GDMD com diferentes *status* de marcha. No entanto, todos valores previstos foram maiores do que os valores encontrados: o valor médio de Pimáx predita foi -73,41 ($\pm 9,41$) cmH₂O [IC95% -77,95 - -68,87], enquanto o valor médio de Pemáx predita foi 93,95 ($\pm 14,54$) cmH₂O [IC95% 86,96 – 100,96].

4.6 PICO DE FLUXO DA TOSSE

O PFT médio dos sujeitos com DMD foi 223,16 ($\pm 90,12$) L/min [IC95% 179,72-266,60]. Entre os deambuladores, a média foi 211,11 ($\pm 85,50$) L/min [IC95% 145,39-276,84], com valor mínimo de 100L/min e máximo de 330L/min. Já entre os não-deambuladores, o valor médio foi 234,00 ($\pm 97,32$) L/min [IC95% 164,38-303,62], com valor mínimo de 80L/min e máximo de 360L/min. Não houve diferença entre os valores atingidos por ambos os grupos (p=0,595; t=0,542, 17gl).

4.7 ESPIROMETRIA

As variáveis avaliadas na espirometria do GDMD são apresentadas na Tabela 6, em relação ao *status* da marcha. Pacientes não-deambuladores apresentaram médias dos valores previstos do índice de Tiffeneau significativamente maiores que os indivíduos deambuladores. Os demais valores espirométricos avaliados não apresentaram diferenças entre os indivíduos do GDMD com diferentes *status* de marcha.

Ao considerar as mesmas variáveis espirométricas para GDMD e GC1, no entanto, as diferenças são mais evidentes. Os valores são apresentados na Tabela 7. As médias das variáveis CVF, VEF₁, FEF₂₅₋₇₅ e FEFmáx foram significativamente maiores para os indivíduos do GC1 em relação aos pacientes do GDMD. Porém a variável índice de Tiffeneau, apresentou média significativamente maior para os pacientes do GDMD em relação aos valores previstos para o GC1. A VVM não apresentou diferença entre os grupos avaliados.

Tabela 6. Diferenças na função pulmonar entre deambuladores e não deambuladores.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	P
CVF (% previsto)							
Deambuladores	05	67,23	38,37	2	100	19,59-114,88	0,806 ⁽¹⁾
Não-Deambuladores	09	63	25,10	26	95	43,71-82,29	
VEF₁ (% previsto)							
Deambuladores	05	66,19	38,63	2	101	18,22-114,16	0,593 ⁽²⁾
Não-Deambuladores	09	64,78	24,44	30	91	45,99-83,57	
VEF₁/CVF							
Deambuladores	05	95,60	4,27	90	101	90,29-100,91	0,016⁽³⁾
Não-Deambuladores	09	103,33	4,21	96	107	100,09-106,57	
FEF₂₅₋₇₅ (% previsto)							
Deambuladores	05	81,40	15,43	69	105	62,23-100,57	0,438 ⁽⁴⁾
Não-Deambuladores	09	91,89	26,53	56	139	71,50-112,28	
FEFmáx (% previsto)							
Deambuladores	05	96,40	18,16	71	115	73,85-118,95	0,091 ⁽⁵⁾
Não-Deambuladores	09	77,89	17,97	46	99	64,07-91,71	
VVM (% previsto)							
Deambuladores	05	78,60	7,79	71	91	68,92-88,28	0,491 ⁽⁶⁾
Não-Deambuladores	09	69,89	34,88	34	141	43,08-96,70	

n=número de casos	CVF=capacidade vital forçada	(1) t= 0,251; 12gl
DP=desvio padrão	VEF ₁ =volume expiratório forçado primeiro segundo	(2) U=18,50
Mín=valor mínimo	VEF ₁ /CVF=índice Tiffeneau	(3) U=4,50
Máx=valor máximo	FEF ₂₅₋₇₅ =fluxo expiratório forçado entre 25-75%CVF	(4) t= 0,803; 12gl
IC95%=intervalo confiança 95%	FEFmáx=fluxo expiratório forçado máximo	(5) t=1,840; 12gl
p=probabilidade	VVM=ventilação voluntária máxima	(6) t=0,718; 9gl

Tabela 7. Função pulmonar em indivíduos com Duchenne e controles.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	P
CVF (% previsto)							
GDMD	14	64,51	29,07	2	100	47,73-81,30	0,001⁽¹⁾
GC1	12	101,25	11,23	84	116	94,11-108,39	
VEF₁ (% previsto)							
GDMD	14	65,28	28,76	2	101	48,67-81,89	<0,001⁽²⁾
GC1	12	102,67	12,03	83	122	95,02-110,31	
VEF₁/CVF							
GDMD	14	100,57	5,59	90	107	97,34-103,80	0,024⁽³⁾
GC1	12	95,25	5,41	84	102	91,81-98,69	
FEF₂₅₋₇₅ (% previsto)							
GDMD	14	88,14	23,10	56	139	74,80-101,48	0,020⁽⁴⁾
GC1	12	103,58	20,90	72	143	90,30-116,87	
FEFmáx (% previsto)							
GDMD	14	84,50	19,62	46	115	73,17-95,83	0,001⁽⁵⁾
GC1	12	108,25	20,03	80	163	95,52-120,98	
VVM (% previsto)							
GDMD	14	73,00	28,03	34	141	56,81-89,19	0,099 ⁽⁶⁾
GC1	12	90,42	27,40	61	170	56,81-89,19	
n=número de casos	GC1=grupo controle 1					(1) t=4,355; 15gl	
DP=desvio padrão	CVF=capacidade vital forçada					(2) t=4,576; 15gl	
Mín=valor mínimo	VEF ₁ =volume expiratório forçado primeiro segundo					(3) t=2,381; 29gl	
Máx=valor máximo	VEF ₁ /CVF=índice Tiffeneau					(4) t=2,460; 29gl	
IC95%=intervalo confiança 95%	FEF ₂₅₋₇₅ =fluxo expiratório forçado entre 25-75%CVF					(5) t=3,759; 29gl	
p=probabilidade	FEFmáx=fluxo expiratório forçado máximo					(6) U=52,00	
GDMD=grupo Duchenne	VVM=ventilação voluntária máxima						

4.8 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

Para comparar os achados da CapV do GDMD e GC1, realizou-se uma divisão arbitrária de acordo com a faixa etária dos grupos. Desta forma, avaliou-se a CapV também em relação à idade, com os subgrupos abaixo (Tabela 8) e acima (Tabela 9) de 11 anos. Vale lembrar que esta divisão da idade já apresentou associação ao *status* da marcha para o GDMD (item 4.2.1).

Tabela 8. Capnografia volumétrica em menores de 11 anos de idade.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	P
VM_{alv} (L)							
GDMD	10	4,86	0,84	3,57	6,69	4,26-5,47	0,016⁽¹⁾
GC1	08	7,91	2,72	5,09	12,46	5,63-10,19	
VM (L)							
GDMD	10	6,76	1,35	5,33	10,26	5,79-7,73	0,004⁽²⁾
GC1	08	10,10	3,03	6,30	14,52	7,56-12,64	
VT_{alv} (mL)							
GDMD	10	235,70	29,58	188,87	294,00	214,54-256,86	0,049⁽³⁾
GC1	08	352,55	138,23	221,13	617,60	236,98-468,11	
VT (mL)							
GDMD	10	278,24	34,33	231,96	333,14	253,68-302,81	0,031⁽⁴⁾
GC1	08	415,98	144,67	263,06	679,40	295,02-432,94	
VD (mL)							
GDMD	10	67,59	7,61	60,67	80,93	62,14-73,04	0,009⁽⁵⁾
GC1	08	80,46	11,06	66,76	99,07	71,21-89,71	
VD/VT							
GDMD	10	0,24	0,02	0,21	0,29	0,22-0,25	0,269 ⁽⁶⁾
GC1	08	0,21	0,06	0,13	0,33	0,16-0,26	
VCO₂ (mL)							
GDMD	10	157,37	22,73	118,48	206,00	141,11-173,63	0,019⁽⁷⁾
GC1	08	225,29	63,03	148,49	329,37	172,59-278,00	
EtCO₂ (mmHg)							
GDMD	10	35,31	2,76	29,57	38,03	33,32-37,29	0,057 ⁽⁸⁾
GC1	08	30,75	5,45	24,49	38,52	26,19-35,31	
Vi (mL)							
GDMD	10	298,48	39,42	239,25	365,50	270,28-326,68	0,065 ⁽⁹⁾
GC1	08	408,71	141,17	241,89	688,13	290,69-526,73	
Ve (mL)							
GDMD	10	279,79	33,53	233,25	355,67	255,80-303,78	0,020⁽¹⁰⁾
GC1	08	433,90	145,99	306,73	723,66	311,85-555,96	
FR (rpm)							
GDMD	10	24,23	3,55	19,47	30,71	21,68-26,77	0,635 ⁽¹¹⁾
GC1	08	25,50	6,67	15,45	34,07	19,92-31,08	
FC (bpm)							
GDMD	10	97,62	7,76	86,66	110,28	92,07-103,18	0,424 ⁽¹²⁾
GC1	08	91,55	19,29	67,87	127,74	75,42-107,68	
SpO₂ (%)							
GDMD	10	97,70	0,86	96,34	99,58	97,08-98,32	0,766 ⁽¹³⁾
GC1	08	97,82	0,72	96,46	98,87	97,21-98,43	

n=número de casos
 DP=desvio padrão
 Mín=valor mínimo

VD=volume espaço morto
 VD/VT=relação entre VD e VT
 VCO₂=CO₂ produzido

(3) t=2,348; 7gl
 (4) t=2,634; 7gl
 (5) t=2,972; 16gl

Máx=valor máximo	EtCO ₂ =CO ₂ exalado	(6) t=1,186; 8gl
IC95%=intervalo confiança 95%	Vi=volume inspirado	(7) t=2,901; 8gl
p=probabilidade	Ve=volume expirado	(8) t=2,150; 9gl
GDMD=grupo Duchenne	FR=frequência respiratória	(9) t=2,143; 7gl
GC1=grupo controle1	FC=frequência cardíaca	(10) t=2,925; 7gl
VM _{alv} =volume minuto alveolar	SpO ₂ =saturação periféricas de oxigênio	(11) t=0,489; 10gl
VM=volume minuto total	(1) t=3,046; 8gl	(12) t=0,838; 8gl
VT _{alv} =volume corrente alveolar	(2) t=3,358; 16gl	(13) t=0,303; 16gl
VT=volume corrente total		

Quando comparamos apenas as crianças menores de 11 anos, percebemos que o GC1 apresenta média significativamente maior do que o GDMD para VM_{alv}, VM, VT_{alv}, VT, VD, VCO₂ e Ve (Tabela 8). Para os maiores de 11 anos, apenas a variável FC apresentou média significativamente menor para o GC1 em relação ao GDMD (Tabela 9).

Tabela 9. Capnografia volumétrica em maiores de 11 anos de idade.

	n	Média	DP	Mín	Máx	IC95%	P
VM_{alv} (L)							
GDMD	09	5,81	2,57	3,49	10,46	3,83-7,78	0,451 ⁽¹⁾
GC1	09	6,43	2,18	4,23	10,91	4,75-8,11	
VM (L)							
GDMD	09	7,96	2,90	4,41	12,88	5,73-10,19	0,739 ⁽²⁾
GC1	09	8,18	2,43	5,92	13,73	6,31-10,05	
VT_{alv} (mL)							
GDMD	09	277,23	89,23	186,97	447,93	208,64-345,82	0,140 ⁽³⁾
GC1	09	425,82	262,63	151,24	919,52	223,94-627,70	
VT (mL)							
GDMD	09	356,32	99,68	257,96	538,25	279,70-432,94	0,168 ⁽⁴⁾
GC1	09	493,37	266,46	213,82	999,38	288,55-698,19	
VD (mL)							
GDMD	09	94,26	16,05	72,21	125,30	81,92-106,60	0,935 ⁽⁵⁾
GC1	09	93,51	22,27	67,87	126,14	76,38-110,63	
VD/VT							
GDMD	09	0,27	0,06	0,17	0,35	0,22-0,32	0,093 ⁽⁶⁾
GC1	09	0,22	0,07	0,13	0,32	0,16-0,27	
VCO₂ (mL)							
GDMD	09	182,74	63,39	126,35	298,25	134,01-231,46	0,149 ⁽⁷⁾
GC1	09	231,71	73,21	150,29	342,57	175,44-287,99	
EtCO₂ (mmHg)							
GDMD	09	33,81	3,58	28,25	40,28	31,05-36,56	0,100 ⁽⁸⁾
GC1	09	37,18	4,55	28,15	43,51	33,68-40,68	
Vi (mL)							
GDMD	09	377,73	77,03	297,41	507,84	318,51-436,95	0,214 ⁽⁹⁾
GC1	09	510,25	287,31	193,68	1035,45	289,40-731,10	
Ve (mL)							
GDMD	09	360,13	78,52	270,24	494,23	299,76-420,29	0,137 ⁽¹⁰⁾
GC1	09	516,40	276,68	209,97	1061,71	303,71-729,08	
FR (rpm)							
GDMD	09	22,79	4,95	14,57	28,79	18,98-26,60	0,179 ⁽¹¹⁾
GC1	09	19,12	6,06	9,98	31,66	14,46-23,78	
FC (bpm)							
GDMD	09	99,89	12,53	82,50	116,92	90,26-109,53	0,011⁽¹²⁾
GC1	09	84,14	10,60	66,13	102,74	75,99-92,30	
SpO₂ (%)							
GDMD	09	97,90	1,00	96,28	99,84	97,13-98,67	0,814 ⁽¹³⁾
GC1	09	97,81	0,49	96,733	98,38	97,43-98,19	

n=número de casos
 DP=desvio padrão
 Mín=valor mínimo

VD=volume espaço morto
 VD/VT=relação entre VD e VT
 VCO₂=CO₂ produzido

(3) t=1,607; 9gl
 (4) t=1,445; 16gl
 (5) t=0,082; 16gl

Máx=valor máximo
IC95%=intervalo confiança 95%
p=probabilidade
GDMD=grupo Duchenne
GC1=grupo controle 1
VM_{alv}=volume minuto alveolar
VM=volume minuto total
VT_{alv}=volume corrente alveolar
VT=volume corrente total

EtCO₂=CO₂ exalado
Vi=volume inspirado
Ve=volume expirado
FR=frequência respiratória
FC=frequência cardíaca
SpO₂=saturação periféricas de oxigênio
(1) t=0,773; 16gl
(2) t=0,339; 16gl

(6) t=1,787; 16gl
(7) t=1,517; 16gl
(8) t=1,746; 16gl
(9) t=1,337; 9gl
(10) t=1,630; 9gl
(11) t=1,405; 16gl
(12) t=2,877; 16gl
(13) t=0,239; 16gl

5. DISCUSSÃO

Crianças e adolescentes com DMD apresentaram deterioração motora e respiratória independentemente da progressão da doença ou do *status* da marcha.

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Ao se considerar todo o GDMD, sua comparação com o GC1 mostrou homogeneidade entre os grupos, sem diferenças significativas entre os valores de escore z (estatura, peso, IMC) e idade. No entanto, na subdivisão do GDMD para crianças deambuladoras que conseguiram realizar o TC6' (GDMD-TC6), houve diferença significativa entre as variáveis de escore z para peso e IMC em relação ao GC2.

Os indivíduos do GDMD-TC6 são mais pesados e apresentaram maiores valores de IMC quando comparados aos controles saudáveis. Isto pode ter ocorrido porque crianças com DMD em fase de deambulação ativa estão em uso de corticosteroides para manutenção do *status* da marcha. Esta medicação tem como importante efeito colateral, o aumento do peso^{19,23}, que pode ter ocorrido nestas crianças apesar da assistência nutricional. Ainda, estas crianças são menos ativas que crianças saudáveis da mesma faixa etária por suas próprias restrições motoras características da progressão da doença⁵⁵, o que também pode influenciar no ganho de peso.

5.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

O diagnóstico da doença é normalmente realizado a partir do déficit motor que se torna mais aparente entre 3-5 anos de idade²². Esta é também a faixa etária média dos primeiros sintomas dos pacientes deste estudo. As eventuais comorbidades que nossos pacientes apresentaram já tiveram sua relação com a DMD bem descrita na literatura. Entre elas, os déficits cognitivos⁵⁶, respiratórios¹⁴ e ortopédicos⁵⁷.

Em relação à dosagem sérica de CK, considera-se que esteja elevada já ao nascimento²². Seu valor em pacientes com DMD pode estar entre 100-200 vezes

acima⁵⁸ dos valores normais de referência⁵⁹. O valor médio de CK encontrado na primeira coleta em nossos pacientes enquadra-se nestes critérios. O teste genético molecular foi realizado em grande parte de nossos pacientes (84,21%). Esta é uma modalidade diagnóstica que tem sido realizada em diversos países recentemente⁵. Outros autores⁹ relatam percentil semelhante de diagnóstico molecular em suas amostras de pacientes com DMD. Este teste é de extrema importância no aconselhamento genético, triagem pré-natal e, futuramente, para estudos de correlação entre ciência básica e clínica médica⁵.

5.2.1 DEAMBULADORES E NÃO-DEAMBULADORES

Existem alguns critérios, previamente estabelecidos, que permitem uma melhor divisão dos pacientes com DMD em grupos fenotípicos semelhantes. No entanto, para nosso estudo transversal, estes critérios não eram aplicáveis porque exigiam a força muscular manual aos oito anos de idade² e a idade de perda da marcha¹⁰. Desta forma, optamos por correlacionar dados que nos eram disponíveis. Em nosso estudo, encontramos uma forte relação entre *status* da marcha e idade. As crianças mais novas (menores de 11 anos) são em sua maioria deambuladoras, enquanto apenas uma criança maior de 11 anos ainda mantém marcha funcional. Esta faixa etária corresponde à idade de perda da marcha descrita na literatura, que ocorre por volta de 7-12 anos^{15,16,60}.

5.3 MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA

No que diz respeito à função motora, crianças e adolescentes com DMD deambuladores obtiveram escores mais altos em D1, D2 e Escore Total do que os não-deambuladores. Vuillerot e colaboradores¹¹ relataram que valores abaixo de 40% na D1 e 70% no escore total são preditivos para perda da marcha no próximo ano. No momento da avaliação de nosso estudo, dois pacientes com DMD tinham escores para D1 de 38,46%, e escores totais de 64,58% e 60,41%, o que sugere perda da marcha em momento próximo.

Não são do conhecimento dos autores outros estudos que tenham comparado função motora com a MFM entre pacientes deambuladores e não-

deambuladores. Estudos longitudinais, com reavaliação dos pacientes em seis meses⁶¹ e um ano¹¹ mostraram diminuição importante nos valores da D1 apenas. Ainda, outros estudos^{11,62} encontraram manutenção ou melhora dos escores da D2 longitudinalmente em pacientes deambuladores e não-deambuladores em uso de corticosteroides.

Nosso estudo não encontrou diferenças significativas para a D3 (função motora distal) entre pacientes com diferentes *status* de marcha. Isto sugere que a função mais distal e de mãos é a mais preservada com a evolução da doença, apesar do declínio nos escores de D3 já terem sido documentados longitudinalmente⁶¹.

5.4 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

Muito se tem publicado recentemente sobre TC6' em pacientes com DMD^{48,49,63-67}. Nossos pacientes apresentaram uma distância média percorrida de 389,29 ($\pm 42,12$) m. Goemans e colaboradores⁶³, descreveram valores de distância percorridos para faixas etárias variadas, entre 4,5-15,5 anos (intervalos de um ano para cada faixa etária), em uma população de 65 pacientes com DMD deambuladores⁶³. As distâncias variam entre 50,7 ($\pm 143,4$) m para a faixa etária mais avançada e 357,1 ($\pm 29,8$) m para a faixa etária mais baixa⁶³. Em outro estudo⁴⁸, 112 meninos com DMD e média etária de 8,18($\pm 2,3$) anos percorreram entre 127-560,6m. Mazzone e colaboradores⁶⁴, em um estudo longitudinal de 24 meses com 113 pacientes com DMD, indicaram a distância percorrida máxima de 330m como valor preditivo para perda da marcha nos próximos dois anos. Nenhum dos nossos pacientes percorreu esta distância ou menos.

Em relação ao uso de equações para predição dos valores de distância percorrida, alguns autores^{63,65} utilizaram a equação de Geiger e colaboradores⁶⁸, por referirem que se adequava melhor às suas populações. Em nosso estudo, utilizamos a equação de Priesnitz e colaboradores⁵², por serem mais adequadas à população brasileira^{52,65}. Nossos pacientes percorram em média 70,84% do valor previsto. No entanto, a comparação com os achados de Goemans e colaboradores⁶³ é difícil porque além da utilização de equações de predição

distintas, nossa amostra tem variação de idade que corresponde a quatro faixas etárias do estudo Belga.

Estudos longitudinais mostram principalmente o quanto em m é perdido nos valores absolutos de distância percorrida, no entanto, ainda não há um consenso. Mazzone e colaboradores⁶⁶ relataram um declínio de 25,8 ($\pm 74,3$) m em um ano para uma população de 106 crianças com DMD. Em um estudo seguinte⁶⁴, o mesmo grupo relatou que em uma população semelhante – com 96 crianças do estudo prévio e mais 17 novas crianças (n=113) –, as perdas foram de 22,7 (± 81) m no primeiro ano de seguimento e 64,7 ($\pm 123,1$) m no segundo ano de seguimento. Outros autores⁶⁵ relataram valores de perdas mais drásticos em seguimento de um ano [73 (± 135) m]. Estudos com grupo controle⁶⁷ mostram que enquanto os controles saudáveis ganham cerca de 13m na distância percorrida em um ano, pacientes com DMD e distrofia muscular de Becker perdem cerca de 57m.

Em nosso estudo, obtivemos diferença estatística também para as variáveis FR Repouso, FC Repouso e FC após nove minutos. Apenas o aumento da FC na condição de repouso já foi descrita em pacientes com DMD em situações de TC6⁴⁹. Este aumento na FC no repouso e demora em seu retorno aos valores basais (FC após 9 minutos) pode indicar uma precoce sobrecarga no sistema cardíaco já prejudicado pela DMD. No entanto, vale ressaltar que esta diferença no repouso não foi detectada por meio da CapV em menores de 11 anos.

5.5 FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Não encontramos valores diferentes em relação à força muscular respiratória em grupos com diferente *status* de marcha. No entanto, os valores encontrados foram abaixo dos valores previstos⁵³ para todos os pacientes, e para ambas as medidas (Pimáx e Pemáx). Ainda, o valor médio de Pemáx dos nossos pacientes (17,47cmH₂O) é muito abaixo do valor de 45cmH₂O, para o qual Szeinberg e colaboradores³⁶ acreditam que a capacidade de gerar fluxo de tosse está ausente. No entanto, estes valores não apresentaram correlação com os

valores de PFT, que quando abaixo de 160L/min também são indicativos de tosse ineficaz³².

Nossos achados apresentam valores bem abaixo dos encontrados na literatura. Nève e colaboradores⁶⁹ realizaram medida da Pimáx em 33 pacientes com DMD entre 5-17 anos e encontraram média de -38cmH₂O, enquanto nossos pacientes apresentaram média de -22,74 (±9,26) cmH₂O. Outro estudo com 42 DMD de média etária 16,1 (±4,0) anos apresentou médias mais altas que os nossos achados para Pimáx [-32,4 (±11,3) cmH₂O] e Pemáx [28,3 (±10,4) cmH₂O]³³.

5.6 PICO DE FLUXO DA TOSSE

O *status* da marcha também não interferiu na capacidade de tosse dos nossos pacientes. Eles apresentaram em média um PFT de 223,16 (±90,12) L/min [IC95% 179,72-266,60]. O estudo de Park e colaboradores³³ encontrou média de 205 (± 57) L/min.

Apesar dos valores médios, a classificação individual dos nossos pacientes apresentaria oito pacientes com PFT abaixo de 160L/min (tosse ineficaz), quatro pacientes com PFT entre 160-270L/min (eficácia intermediária da tosse) e sete pacientes com PFT acima de 270L/min (tosse eficaz). Em todos os três grupos existem pacientes com DMD deambuladores e não-deambuladores. Esta classificação foi utilizada em um estudo recente³², que correlacionou valores espirométricos, de força muscular respiratória e PFT à pletismografia para determinar que a tosse ineficaz está associada aos baixos volumes operacionais de parede torácica e pulmonares, secundários à fraqueza muscular da DMD.

Vale lembrar ainda que Bianchi e Baiardi⁷⁰ estabeleceram uma curva de valores padronizados para PFT de acordo com a idade e o sexo. Para crianças do sexo masculino acima de sete anos de idade, valores de PFT de 200L/min estão associados ao percentil 5⁷⁰. A forte correlação do PFT à idade altura e peso garante que os valores sejam crescentes até o percentil 95 para 17 anos de idade (944L/min)⁷⁰. De acordo com estes dados, a maior parte dos nossos pacientes se

encontra abaixo do percentil 5 para a sua faixa etária (n=14) e todos os 19 pacientes estão abaixo do percentil 50.

5.7 ESPIROMETRIA

Considera-se que a função pulmonar está prejudicada na DMD desde muito cedo, mas só é detectada por volta dos oito anos de idade, quando as medidas de função pulmonar são mais fidedignas³⁰. Nosso estudo corrobora tal afirmação, já que cinco pacientes da nossa amostra não conseguiram realizar a espirometria. Estes pacientes apresentavam idades entre 7,8-8,5 anos.

Tradicionalmente, os valores de CVF e VEF₁ são utilizados para caracterizar a função pulmonar diminuída em pacientes com DMD²⁰. No entanto, a comparação da função pulmonar de acordo com o *status* da marcha é mais dificilmente encontrada na literatura. Nossos pacientes deambuladores e não-deambuladores não apresentaram diferenças para os valores de CVF e VEF₁, achados semelhantes aos de Machado e colaboradores¹⁸. Da mesma forma, diversos autores utilizam parâmetros da espirometria para avaliar a função pulmonar frente às manobras de recrutamento pulmonar³⁹, utilização de medicação paliativa^{12,18} e cirurgia de correção de escoliose^{21,71}. No entanto, não são do conhecimento dos autores outros estudos que realizaram a comparação da espirometria de pacientes com DMD e controles saudáveis. Desta forma, nossos achados parecem indicar um declínio da função pulmonar para pacientes com DMD, com características restritivas, mais evidente nos pacientes não-deambuladores, conforme já estabelecido na literatura^{10,29}.

Gauld e Boynton⁷² correlacionaram os valores de CVF e VEF₁ da espirometria aos achados de PFT. Estas autoras descobriram que a probabilidade dos valores de PFT serem menores que 270L/min aumenta quando os valores de CVF são menores que 2,1L e VEF₁<2,1L/seg⁷². Para a nossa amostra, no entanto, esta mesma correlação não foi encontrada: apenas quatro pacientes apresentam valores de CVF e VEF₁ absolutos acima dos indicados, porém apenas uma apresenta PFT acima de 270L/min (sujeito 06, 330L/min). Os demais seis

pacientes que apresentam PFT acima de 270L/min apresentam CVF e VEF₁ abaixo de 2,1L e 2,1L/seg.

5.8 CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

Apesar de indicada como importante ferramenta no manejo da função respiratória de rotina em pacientes com DMD^{15,16,28,73,74}, estudos que a utilizam são escassos. Os autores encontraram apenas um estudo que relata utilização da capnografia para esta finalidade em DMD exclusivamente⁷⁵ e um estudo em doenças neuromusculares⁷⁶. Alguns estudos⁷⁷⁻⁷⁹ fazem menção ao uso da capnometria noturna, em equivalência à polissonografia e não como uma ferramenta de avaliação de rotina.

Os parâmetros mais utilizados na avaliação capnográfica de pacientes com doenças neuromusculares é o ETCO₂, também descrito como pressão de dióxido de carbono exalado (PeTCO₂) e a SpO₂. No entanto, estudos com diferentes doenças pulmonares, utilizam outros parâmetros, como o VTalv, VT, VD e VD/VT^{80,81}. Nosso estudo realizou uma avaliação capnográfica bastante abrangente de pacientes com DMD e, segundo o conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo a realizar tal avaliação. Como algumas das medidas avaliadas são influenciadas pelo crescimento e idade dos pacientes (VT e VD, por exemplo), optamos por realizar um corte arbitrário na amostra, que apresentava faixa etária bastante variável (7,75-17,08 anos). O corte de 11 anos foi escolhido porque apresentou relação importante ao *status* da marcha e, desta forma, poderia agregar também esta informação à faixa etária.

O VM, VMalv, VT, VTalv e VD foram estatisticamente menores para as crianças com DMD menores de 11 anos quando comparados aos controles saudáveis. Esta diferença não foi encontrada no grupo maior de 11 anos. Apesar da diferença estar presente no grupo de crianças com DMD mais funcional (deambuladoras), os autores hipotetizam que a doença pode apresentar um componente de restrição ao crescimento pulmonar mais importante do que o esperado. Já foi descrito que crianças com DMD apresentam um padrão respiratório inicial ascendente devido ao crescimento e desenvolvimento^{10,29}. No

entanto, nossos dados parecem indicar que este crescimento pode ocorrer em uma taxa menor em comparação com controles saudáveis em idades mais precoces e alcançar os controles saudáveis em idades mais avançadas. O índice VT/VD não apresenta diferença estatística para nenhum grupo. Isto ocorre porque ele correlaciona dois valores (VT e VD) que estão proporcionalmente diminuídos nos pacientes abaixo de 11 anos. Nos pacientes acima de 11 anos, os valores para VT e VD são bastante semelhantes. O parâmetro VCO_2 está significativamente diminuído nos pacientes com DMD menores de 11 anos. Os autores hipotetizam que isto possa ocorrer mais por um desbalanço metabólico em detrimento de um desequilíbrio ventilatório. Isto porque conforme já foi descrito, os pacientes mais funcionais (DMD-TC6) também são mais pesados e tendem a ser menos ativos por conta das próprias restrições motoras⁵⁵. E nesta idade, o comprometimento motor é bem mais evidente e importante do que o comprometimento da musculatura respiratória. Como este achado não se repetiu no grupo acima de 11 anos, os autores acreditam que o VCO_2 possa exibir um padrão ascendente antes de ultrapassar os valores normais. Esta passagem acima dos níveis dos controles, no entanto, só seria visualizada em pacientes em estágio pulmonar final da doença.

Os parâmetros mais comumente estudados, $ETCO_2$ e SpO_2 não apresentaram diferença estatística para nenhum grupo. Estes parâmetros só deverão demonstrar real diferença quando os pacientes se encontrarem em estágios mais avançados da doença, como quando há indicação de ventilação noturna assistencial^{75,76}. Os valores de V_i não demonstraram diferença entre GDMD e GC para nenhum dos cortes etários. No entanto, há diferença no V_e , apenas para o grupo menor de 11 anos. A pequena amostra e alta variabilidade dos valores talvez possa justificar este achado, já que não foi visto também no grupo maior de 11 anos. Por fim, a FR não apresentou diferença para nenhum dos grupos etários. No entanto, a FC foi mais alta para os pacientes com DMD acima de 11 anos quando comparados com seus controles saudáveis. Isto pode ter ocorrido como um sinal do comprometimento cardíaco inerente à DMD⁸², já refletido precocemente na taxa de batimentos por minuto.

5.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresenta uma limitação da amostra: por ser uma doença rara, o cálculo amostral exigiria um estudo multicêntrico para ter acesso à avaliação de um número substancial de crianças e adolescentes com DMD. Mesmo em um centro de referência e com o recrutamento de todos os pacientes em acompanhamento, nossa amostra é pequena para generalização dos achados.

Os autores também acreditam que o desenho ideal incluiria um grupo de adolescentes com DMD em estágio final da doença. Apesar da correlação entre idade e *status* da marcha, seria interessante poder avaliar como a função pulmonar se comporta após um período em que o paciente já está confinado à cadeira de rodas. Neste estudo, não tivemos avaliação neste estágio da doença.

Ainda, com as recentes técnicas de diagnóstico molecular, seria interessante poder separar os pacientes por características genotípicas. É possível que nosso estudo não tenha selecionado uma amostra homogênea em relação à gravidade da doença.

Por fim, um estudo de follow-up destes pacientes, traria mais informações sobre a evolução da função pulmonar. No entanto, pelo próprio desenho do presente estudo (corte transversal), este acompanhamento não foi possível. Sugerimos estudos prospectivos para avaliar o comportamento da disfunção respiratória, especialmente com o uso da pressão inspiratória nasal (*sniff nasal inspiratory pressure*) para coleta de informações em crianças menores⁶⁹.

6. CONCLUSÕES

Nossos achados demonstram que o GDMD apresenta disfunções motoras e respiratórias em diferentes graus, apesar de não termos encontrado correlação entre suas gravidades. A MFM e o TC6' puderam demonstrar a variabilidade do comprometimento motor nesta amostra. Ainda, entre as ferramentas para avaliação respiratória, a espirometria foi a que melhor evidenciou a disfunção respiratória, seguida do PFT.

Não encontramos diferenças nos escores z para altura nos grupos estudados. No entanto, observou-se que as crianças com DMD que realizaram o TC6' (GDMD-TC6) apresentaram maiores valores de escore z para peso e IMC em relação aos controles saudáveis (GC2). Isto pode ser reflexo de um importante efeito colateral do uso de esteroides para o tratamento da doença, bem como dos baixos níveis de atividade destas crianças.

Em relação à função motora, encontramos diferenças entre sujeitos com DMD deambuladores e não deambuladores. As crianças e adolescentes que apresentavam marcha independente demonstraram valores estatisticamente maiores para os itens de postura em pé e transferências (D1), função motora axial e proximal (D2) e escore total em relação aos não-deambuladores. No entanto, não houve diferença significativa na pontuação dos itens relativos à função motora distal, o que indica a manutenção da função motora de mãos mesmo após a perda da marcha.

No TC6', os controles saudáveis apresentam médias significativamente maiores para distância percorrida, como esperado. As variáveis FR Repouso, FC Repouso e FC 9min foram estatisticamente maiores para as crianças com DMD, o que pode indicar uma sobrecarga no sistema cardiorrespiratório destes pacientes, mesmo ao repouso e, no caso da FC, também após o retorno ao repouso. É interessante ressaltar que este aumento da FR e FC no repouso não foi detectado por meio da CapV em menores de 11 anos.

Não identificamos diferenças dos valores de Pimáx e Pemáx entre crianças e adolescentes com DMD para diferentes *status* da marcha. Porém todos os

valores obtidos foram menores que os valores previstos para cada paciente, o que indica grande déficit de força muscular respiratória em todos os avaliados.

Também não identificamos diferenças dos valores de PFT para deambuladores e não-deambuladores. Isto sugere que, apesar do déficit de força muscular respiratória, a capacidade de tosse das crianças e adolescentes avaliados não apresentou relação com o *status* da marcha.

Na avaliação espirométrica, apenas o índice de Tiffeneau foi significativamente maior para não-deambuladores quando comparado aos deambuladores. No entanto, quando comparados com o grupo controle saudável, crianças e adolescentes com DMD apresentaram valores significativamente menores para CVF, VEF₁, FEF₂₅₋₇₅ e FEFmáx. O índice de Tiffeneau foi maior para o GDMD em relação ao GC1. Estes achados indicam uma função pulmonar com distúrbio restritivo, característico da evolução da doença, com valores reduzidos para CVF e aumentados para VEF₁/CVF, mais evidentes em adolescentes não-deambuladores.

Por fim, quando realizada avaliação por meio da CapV, os controles saudáveis menores de 11 anos apresentaram valores significativamente maiores para VM_{alv}, VM, VT_{alv}, VT, VD, VCO₂ e Ve. No entanto, a média foi maior para o GDMD para FC nos maiores de 11 anos em relação ao grupo controle. Encontramos parâmetros respiratórios alterados no grupo mais jovem e cardíacos alterados no grupo maior de 11 anos. Os achados não ocorreram em ambos os grupos, e talvez esta ferramenta não seja a mais adequada para visualização do comprometimento pulmonar na fase em que estes pacientes foram avaliados. Talvez sua aplicação seja mais precisa em fases mais avançadas da doença, onde o comprometimento pulmonar é mais severo.

7. REFERÊNCIAS

1. Wicklund MP. The muscular dystrophies. **Continuum (Minneapolis)** 2013;19(6 Muscle Disease):1535-70.
2. Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S et al. Clinical heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. **PLoS One** 2009;4(2):e4347.
3. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller CR. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. **Acta Myol** 2012;31(3):179-83.
4. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. **Neurosci Biobehav Rev** 2013;37(5):743-52.
5. Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY et al. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 chinese patients with DMD/BMD. **BMC Med Genet** 2013;14:29.
6. Fischman A, Hafner P, Gloor M, Schmid M, Klein A, Pohlman U et al. Quantitative MRI and loss of free ambulation in Duchenne muscular dystrophy. **J Neurol** 2013;260(4):969-74.
7. Zhou L, Lu H. Targeting fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. **J Neuropathol Exp Neurol** 2010;69(8):771-6.
8. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993;90(8):3710-4.
9. Bloetzer C, Jeannot PY, Lynch B, Newman CJ. Sleep disorders in boys with Duchenne muscular dystrophy. **Acta Paediatr** 2012;101:1265-69.
10. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. **Eur J Paediatr Neurol** 2012;16(2):149-60.

11. Vuillerot C, Girardot FO, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, DeLattre C et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the motor function measure. **Dev Med Child Neurol** 2010;52(1):60-5.
12. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwee M, Meier T. Effects of Glucocorticoids and Idefenone on Respiratory Function in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. **Pediatr Pulmonol** 2013;48(9):912-20.
13. Aartsma-Rus A, den Dunnen JT, van Ommen GJ. New insights in gene-derived therapy: the example of Duchenne muscular dystrophy. **Ann NY Acad Sci** 2010;1214:199-212.
14. Katz SL, McKim D, Hoey L, Barrowman N, Kherani T, Kovesi T et al. Respiratory management strategies for Duchenne muscular dystrophy: practice variation amongst canadian sub-specialists. **Pediatr Pulmonol** 2013;48:59-66.
15. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. **Lancet Neurol** 2010;9:77-93.
16. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. **Lancet Neurol** 2010;9:177-89.
17. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. **Muscle Nerve** 2013;48:55-67.
18. Machado DL, Silva EC, Resende MBD, Carvalho CRF, Zanoteli E, Reed UC. Lung function monitoring in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy **BMC Res Notes** 2012;5:435.

19. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. **Am J Phys Med Rehabil** 2010;89:620-4.
20. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, "Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy". **Pediatrics** 2009;123:S239-41.
21. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, Okada T, Fukushima K, Ueno M et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. **Int Orthop** 2010;34(5):695-702.
22. Rodino-Klapac RL, Mendell JR, Sahenk Z. Update on the treatment of Duchenne muscular dystrophy. **Curr Neurol Neurosci Rep** 2013;13:332-8.
23. Verma S, Anziska Y, Cracco J. Review of Duchenne muscular dystrophy (DMD) for the pediatricians in the community. **Clin Pediatr** 2010;49(11):1011-7.
24. Hsu JD, Furumasu J. Gait and posture changes in Duchenne muscular dystrophy child. **Clin Orthop Relat Res** 1993;(288):122-5.
25. Chang RF, Mubarak SJ. Pathomechanics of Gowers' sign: a video analysis of a spectrum of Gowers' maneuvers. **Clin Orthop Relat Res** 2012;470(7):1987-91.
26. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse". **Neurorehabil Neural Repair** 2013;27(9):816-27.
27. Bakker JP, de Groot IJM, Beelen A, Lankhorst GJ: Predictive factors of cessation of ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Am J Phys Med Rehabil** 2002;81:906-12.
28. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. **Am J Resp Crit Care Med** 2004;170:456-65.
29. Gayraud J, Ramonatxo M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof B, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. **Pediatr Pulmonol** 2010;45:552-9.

30. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Am J Respir Crit Care Med** 2001;164(12):2191-4.
31. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflations capacity. **Chest** 2000;118(1):61-5.
32. LoMauro A, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. **Pediatr Pulmonol** 2013 doi: 10.1002/ppul.22836. [Epub ahead of print]
33. Park JH, Kang SW, Lee SC, Choi WA, Kim DH. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness. **Yonsei Med J** 2010;51(3):392-7.
34. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. **Chest** 1996;110:1566-71.
35. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. **Chest** 1997;112:1024-28.
36. Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, McLaughlin FJ, England S, Bryan CA et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. **Chest** 1988;94:1232-35.
37. Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and "air stacking" in Duchenne muscular dystrophy. **Am J Phys Med Rehabil** 2007;86:295-300.
38. Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. **J Bras Pneumol** 2009;35(10):973-9.
39. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. **Arch Phys Med Rehabil** 2012;93(7):1117-22.
40. Kang SW, Kang YS, Moon JH, Yoo TW. Assisted cough and pulmonary compliance in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Yonsei Med J** 2005;46(2):233-8.

41. Bach JR, Rajaraman R, Ballanger F, Tzeng Ac, Ishikawa Y, Kulesa R et al. Neuromuscular ventilatory insufficiency: the effect of home mechanical ventilator use vs oxygen therapy on pneumonia and hospitalization rates. **Am J Phys Med Rehabil** 1998;77:8-19.
42. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. **Acta Myol** 2012;31:117-20.
43. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: **Software for assessing growth of the world's children and adolescents**. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
44. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ** 2007;85:660-7.
45. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. **Eur Respir J** 2005;26:153-61.
46. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, MFM Collaborative Study Group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. **Neuromuscul Disord** 2005;15:463-70.
47. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. **Rev Bras Fisiot** 2008;12(5):417-24.
48. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. **Neuromuscul Disord** 2010;20:712-16.
49. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. **Muscle Nerve** 2010;41:500-10.
50. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;166:111-7.
51. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. **Arch Dis Child** 2008;93(6):464-8.

52. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RP et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6–12 years. **Pediatr Pulmonol**. 2009; 44:1174-9.
53. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. **Thorax** 1984;39:535-8.
54. Pereira CAC. Espirometria. **J Pneumol** 2002;28(3):s2-s82.
55. Söderpalm AC, Kroksmark AK, Magnusson P, Karlsson J, Tulinius M, Swolin-Eide D. Whole body vibration therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy – a prospective observational study. **J Musculoskelet Neuronal Interact** 2013;13(1):13-8.
56. Ricotti V, Roberts RG, Muntoni F. Dystrofin and the brain. **Dev Med Child Neurol** 2011;53(1):12.
57. Morgenroth VH, Hache LP, Clemens PR. Insights into bone health in Duchenne muscular dystrophy. **Bonekey Rep** 2012;1:9.
58. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. **Acta Myol** 2012;31(2):121-5.
59. Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol. **Clin Biochem** 1999;32(1):77-80.
60. Mayo AL, Craven BC, McAdam LC, Biggar WD. Bone health in boys with Duchenne muscular dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. **Neuromuscul Disord** 2012;22(12):1040-5.
61. Diniz GP, Lasmar LM, Giannetti JG. Motor assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Arq Neuropsiquiatr** 2012;70(6):416-21.
62. Silva EC, Machado DL, Resende MB, Silva RF, Zanoteli E, Reed UC. Motor function measure scale, steroid therapy and patients with Duchenne muscular dystrophy. **Arq Neuropsiquiatr** 2012;70(3):191-5.
63. Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-

- walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. **Neuromuscul Disord** 2013;23(8):618-23.
64. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S et al. 24 Month Longitudinal Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. **PLoS One** 2013;8(1):e52512.
65. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Keller EG, Elfring G et al. Percent-predicted 6-minute walk distance in Duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. **PLoS Curr** 2012;4:RRN1297.
66. Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, Messina S et al. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. **Neurology** 2011;77(3):250-6.
67. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Atkinson L et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. **Muscle Nerve** 2010;42(6):966-74.
68. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V et al. Six-minute walk test in children and adolescents. **J Pediatr** 2007;150(4):395-9.
69. Nève V, Cuisset JM, Edmé JL, Carpentier A, Howsam M, Leclerc O et al. Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of Young Duchenne muscular dystrophy children. **Eur Respir J** 2013;42(3):671-80.
70. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. **Am J Phys Med Rehabil** 2008;87:461-67.
71. Roberto R, Fritz A, Hagar Y, Boice B, Skalsky A, Hwang H et al. The natural history of cardiac and pulmonary function decline in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Spine** 2011;36(15):E1009-17.
72. Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. **Pediatr Pulmonol** 2005;39:457-60.
73. McDonald CM, Fowler WM. The role of the neuromuscular medicine and physiatry specialists in the multidisciplinary management of neuromuscular disease. **Phys Med Rehabil Clin N Am** 2012;23(3):475-93.

74. Wolfe LF, Joyce NC, McDonald MC, Benditt JO, Finder J. Management of pulmonary complications in neuromuscular disease. **Phys Med Rehabil Clin N Am** 2012;23(4):829-53.
75. Güell MR, Avendano M, Fraser J, Goldstein R. Pulmonary and nonpulmonary alteration in Duchenne muscular dystrophy. **Arch Bronconeumol** 2007;43(10):557-61.
76. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. **Paediatr Respir Rev** 2010;11(1):24-30.
77. Bauman KA, Kurili A, Schmidt SL, Rodriguez GM, Chiodo AE, Sitrin RG. Home-based overnight transcutaneous capnography/pulse oximetry for diagnosing nocturnal hypoventilation associated with neuromuscular disorders. **Arch Phys Med Rehabil** 2013;94(1):46-52.
78. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Chest** 2007;131:368-75.
79. Mellies U, Ragette R, Dohna-Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. **Eur Respir J** 2003;22:631-6.
80. Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. **J Pediatr (Rio J)** 2011;87(2):163-8.
81. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Júnior AA et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. **J Pediatr (Rio J)** 2012;88(6):509-17.
82. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne muscular dystrophy: insights from cellular studies. **J Mol Cell Cardiol** 2013;58:217-24.

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 03/08/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 500/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0438.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “CARACTERIZAÇÃO DA GRAVIDADE MOTORA E RESPIRATÓRIA EM PACIENTES COM Distrofia Muscular de Duchenne”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lívia Cocato Luiz

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNIAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 08/06/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 03/08/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Caracterizar a gravidade motora e respiratória de uma população de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e verificar se existe correlação entre as alterações motoras e respiratórias em crianças com DMD.

III – SUMÁRIO.

Projeto de pesquisa para Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente. Os responsáveis pelas crianças serão abordados pela pesquisadora responsável no Ambulatório Médico de Doenças Neuromusculares e no Ambulatório de Fisioterapia Aplicada à Neurologia Infantil/HC/UNICAMP. Os sujeitos da pesquisa serão crianças e adolescentes entre 6 e 20 anos, do sexo masculino, com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), doença degenerativa progressiva, que aparece por volta dos 2 anos de idade e cujo prognóstico de vida raramente ultrapassa a segunda década de vida. As crianças serão avaliadas a partir da aplicação da escala Medida da Função Motora (MFM) (Anexo 2 do projeto). A avaliação respiratória compreenderá oximetria de pulso, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, teste de caminhada de 6 minutos, força muscular respiratória, pico de fluxo e pico de fluxo de tosse, espirometria, capnografia volumétrica e gasometria. As avaliações serão realizadas em horários agendados. Os dados serão analisados através de testes estatísticos adequados, após análise de distribuição das amostras, considerando o índice de significância $p < 0,05$. Serão apresentados em forma de tabela, figura e gráfico. Acredita-se que quanto maior a idade dos participantes, pior serão suas funções motora e respiratória e que, em idades mais avançadas, a correlação entre estas seja mais evidente. Os resultados servirão para elaborar abordagens fisioterápicas mais abrangentes, para que a atuação dos profissionais de Fisioterapia frente à DMD proporcione uma melhora holística na qualidade de vida destes pacientes, além de um maior conhecimento sobre a doença para os pais e cuidadores.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Consentimento formal dos voluntários que participarão do Projeto de Pesquisa: **Caracterização da gravidade motora e respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.**

Pesquisadora: Ft. Livia Cocato Luiz.

Colaboradoras: Prof^a Dr^a Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Prof^a Dr^a Regina Célia Turolla de Souza, Prof^a Dr^a Anamarli Nucci.

Orientador: Prof Dr José Dirceu Ribeiro.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Eu, _____ RG n° _____
responsável por _____
nascido em ____/____/____ voluntariamente, aceito participar do projeto de pesquisa:
“Caracterização da gravidade motora e respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne”.

Esse estudo será importante, pois tem os seguintes objetivos:

1. Avaliar a função motora da criança/adolescente com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), isto é, quais atividades motoras que a criança/adolescente consegue realizar no momento;
2. Avaliar a função respiratória da criança/adolescente, isto é, verificar como está a parte respiratória da criança/adolescente no momento.

A criança/adolescente realizará um teste motor específico para avaliação da função motora. Para esta avaliação, não será necessário nenhum equipamento especial ou esforço excessivo por parte da criança/adolescente, já que serão avaliadas as atividades normais que a criança/adolescente consegue realizar, podendo parar em qualquer momento caso se sinta desconfortável. O risco de eventual queda ou lesão durante o teste é mínimo, já que o senhor(a) e a criança/adolescente estarão acompanhados de uma fisioterapeuta durante

todos os testes. Esta avaliação será realizada no Ambulatório de Fisioterapia Aplicada à Neurologia Infantil, no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

A criança/adolescente também realizará testes respiratórios específicos, para avaliação da função respiratória. Para avaliar a saturação de oxigênio no sangue e a frequência cardíaca, será posicionado um sensor portátil no dedo polegar da criança/adolescente. A avaliação da frequência respiratória será contada a partir da movimentação torácica de cada respiração por um minuto. A pressão arterial será medida com um esfigmomanômetro, colocado ao redor do braço da criança/adolescente e insuflado com ar.

A criança/adolescente que consegue andar mais de 10 metros sem nenhuma ajuda também irá realizar o teste de caminhada de seis minutos. Neste teste, a criança/adolescente irá caminhar durante seis minutos, podendo parar em qualquer momento caso se sinta desconfortável. O risco de eventual queda ou lesão durante o teste é mínimo, já que a criança/adolescente estarão acompanhados do senhor(a) e de uma fisioterapeuta.

Para os testes de força muscular respiratória, pico de fluxo, pico de fluxo de tosse, espirometria e capnografia volumétrica, será solicitado que a criança/adolescente puxe o ar e solte em diferentes velocidades, soprando o ar em diferentes bocais e aparelhos.

Todos estes testes respiratórios são parte da rotina de exames para pacientes com DMD, e já são realizados uma ou mais vezes ao ano, conforme a idade da criança/adolescente. Estas avaliações serão realizadas no Laboratório de Função Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) na UNICAMP.

Sei que este estudo não trará riscos ou desconforto para a criança e que não receberei nenhum benefício financeiro para que esses procedimentos sejam realizados. As informações obtidas a respeito da criança durante o estudo serão mantidas em total segurança e não poderão ser consultadas por outras pessoas que não a pesquisadora do estudo, sendo respeitada a individualidade da criança ou adolescente. Os dados serão mantidos em sigilo, garantindo que sua identidade não será exposta mesmo em caso de apresentações e publicações.

Também estou ciente de que, em qualquer momento, poderei deixar de fazer parte desse estudo, mesmo que já tenha iniciado o mesmo. Esta minha decisão, entretanto, não terá nenhum prejuízo em qualquer aspecto.

Autorizo a aplicação das avaliações e depois, poderei ser comunicado sobre os resultados, como retribuição por esta prestação de serviço. Sei que em qualquer parte deste estudo poderei ter acesso à pesquisadora desta pesquisa para resolver qualquer dúvida. Além disso, sei que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por mim assinado.

Declaro que li esse documento e sempre que tiver alguma dúvida sobre esse estudo, serei prontamente esclarecido sobre o mesmo pela pesquisadora.

Nome do Responsável: _____

Nome do Voluntário: _____

HC: _____ Telefone: _____

Assinatura do Responsável

Pesquisadora Responsável:

Lívia Cocato Luiz

Telefone: (19) 3521-7374

Telefone do Comitê de Ética: 3521-8936

E-mail: cep@fcm.unicamp.br