

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**AVALIAÇÃO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS MÃES DOS
MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Hanid Fontes Gomes

2021

Dissertação de Mestrado

Hanid Fontes Gomes

**AVALIAÇÃO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS MÃES DOS
MENINOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

IPPMG

UFRJ

2021



HANID FONTES GOMES

**AVALIAÇÃO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS MÃES DOS MENINOS COM
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Dissertação elaborada para o Curso de
Mestrado do Programa de Pós Graduação em
Saúde Materno Infantil do Instituto de
Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira –
UFRJ, apresentado a banca examinadora.

Orientadores:

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araujo
Flavio Roberto Sztajn bok

Rio de Janeiro
2021

CIP - Catalogação na Publicação

GG633a Gomes, Hanid Fontes
Avaliação clínico e laboratorial das mães dos
meninos com Distrofia muscular de Duchenne / Hanid
Fontes Gomes. -- Rio de Janeiro, 2021.
63 f.

Orientador: Flavio Roberto Sztajnbok.
Coorientador: Alexandra Prufer de Queiroz Campos
Araujo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e
Pediatria Martagão Gesteira, Programa de Pós
Graduação em Saúde Materno-Infantil, 2021.

1. Distrofia Muscular do Tipo Duchenne. 2.
fraqueza muscular. 3. portador genético. 4.
creatinofofoquinase. 5. Deficiência Intelectual.
I. Sztajnbok, Flavio Roberto , orient. II. Araujo,
Alexandra Prufer de Queiroz Campos , coorient. III.
Título.

AVALIAÇÃO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS MÃES DOS MENINOS COM
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

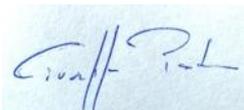
Hanid Fontes Gomes

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araujo

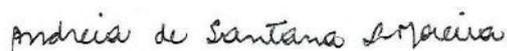
Flavio Roberto Sztajnbok

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada por:



Presidente, Prof. Giuseppe Mario Carmine Pastura



Prof. Andreia de Santana Silva Moreira



Prof. Márcia Gonçalves Ribeiro

Rio de Janeiro

Junho de 2021.

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha eterna avó Edna, que de forma incontestável valorizava a pesquisa, o pensamento e o questionamento. Dedico ainda Aos meus pais, Dinah e Roberto, e meu marido Leonidas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus mestres do Serviço de Neuropediatria do IPPMG/UFRJ que me mostraram os belos e árduos caminhos da Neurologia infantil, despertando assim o interesse pela pesquisa e por novos caminhos que auxiliem no cuidar dos enfermos.

A Professora Flavia Nardes, que permitiu que a pesquisa fosse conduzida em seus horários de ambulatório, demonstrando sempre me encorajar.

A minha mestre Professora Alexandra pela paciência e dedicação a todos os seus alunos e ao meu crescimento profissional. Ver sua atuação é inspiradora, seja em doenças neuromusculares ou diversas áreas da Neuropediatria.

Ao meu orientador Professor Flávio, que desde a residência de Pediatria me permitiu participar de um trabalho com ele, e hoje posso bradar com orgulho ter sido meu orientador.

“Não há vergonha em não saber. O problema surge quando o pensamento e a conduta irracional se encarregam de preencher o vazio deixado pela ignorância.”

Neil deGrasse Tyson

RESUMO

GOMES, Hanid Fontes. **Avaliação clínico e laboratorial das mães dos meninos com Distrofia Muscular de Duchenne.** Pesquisa realizada para o Curso de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Saúde Materno Infantil, do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – UFRJ, Rio de Janeiro 2021.

Introdução: A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular progressiva, de herança ligada ao cromossomo X recessiva, 50-70% das portadoras tem creatinofosfoquinase (CPK) elevada, sendo que em torno de 2,5-10% podem ser sintomáticas. Observando os poucos estudos com enfoque no perfil clínico destas mães, e o fato delas serem presença quase constante nas consultas e nos cuidados dos seus filhos com DMD, se tornou imprescindível sugerir através deste estudo que as mães sejam avaliadas e diretamente questionadas acerca de sintomas e sinais que sugerissem morbidade. **Metodologia:** Estudo observacional, descritivo e transversal realizado no serviço de Neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – UFRJ, sendo avaliadas 39 mães no mesmo dia da consulta dos seus filhos. Foi realizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), avaliação da força muscular, solicitação da dosagem de CPK e solicitação de Eletrocardiograma (ECG), além de avaliação de dados sociodemográficos. Mães não biológicas foram excluídas. **Resultados:** Em sete avaliadas (18%) a dosagem de CPK estava acima do intervalo de normalidade, além de demonstrar que mulheres mais jovens apresentaram valores de CPK mais altos. Na avaliação da força muscular foi encontrado déficit de força em 12 mães (30,8%) no iliopsoas. Na escolaridade, oito mães (20,5%) não concluíram sequer o ensino fundamental. Na avaliação do ECG, cinco mães (20,4%) apresentaram algum tipo de anormalidade. Quanto ao MEEM, foi necessário considerar as particularidades em termos de escolaridade e o valor encontrado no MEEM, no entanto, 17 (43,6%) das mães tiveram pontuação abaixo do esperado. (BRUCKI et al, 2003) Quanto ao ensino fundamental, duas (50%) mães não completaram este período dentro dos nove anos esperados. **Conclusão:** A avaliação clínica destas mães mostrou-se de extrema relevância, e aponta principalmente para queixas cognitivas, o que não é tão amplamente discutido na literatura. Sem qualquer queixa prévia, foi encontrado déficit de força proximal em aproximadamente um terço destas mães e algumas

apresentam anormalidade no ECG. Estas mães tendem a ser as maiores cuidadoras de seus filhos, e o comprometimento clínico apesar de não ser sistematicamente perceptível, pode trazer limitações para as mesmas e aos cuidados de seus filhos. Particularmente o comprometimento cognitivo, pode exercer impacto direto no cuidado e na adesão à terapêutica necessária. Considerando o Ensino Fundamental completo ou incompleto, as mães diferem da normalidade de tempo definida para a conclusão desta fase escolar.

Palavras chave: Distrofia Muscular do Tipo Duchenne, fraqueza muscular, Deficiência Intelectual, creatinofosfoquinase, Mini-Exame do Estado Mental, portador genético, Eletrocardiograma

ABSTRACT

Introduction: *Duchenne Muscular Dystrophy is a progressive neuromuscular disease, with recessive genetic inheritance pattern linked to the X chromosome, and since 1957 carrier status was observed by elevated creatine phosphokinase (CK), and around 2.5-10% of the carriers may be symptomatic. Observing the few studies focusing on the clinical profile of these mothers, and the fact that they are almost frequent presence in the consultations and care of their children with DMD, it became essential to study their symptoms and signs that could be implicated to morbidity.*

Methodology: *Observational, descriptive and cross-sectional study carried out at the Neuropediatrics service of the Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - UFRJ, 39 mothers were evaluated on the same day of the consultation of their children, and the Mini Mental State Examination (MMSE) was carried out, muscle strength was evaluated, CK level and Electrocardiogram (ECG) were requested, in addition to evaluation of sociodemographic data. Non-biological mothers were excluded.*

Results: *In seven subjects (18%), the CK levels were above normal range, in addition to demonstrating that younger women had higher CK values. In the evaluation of muscle strength, a deficit of strength was found in 12 mothers (30,8%) in the iliopsoas. Eight mothers (20,5%) did not finish elementary schooling. In the ECG assessment, five mothers (20.4%) presented some type of abnormality. As for the MMSE, it was necessary to consider the particularities in terms of schooling and the value found in the MMSE, however, 17 (43.6%) of the mothers had a lower-than-expected score. (BRUCKI et al, 2003) As for elementary school, two (50%) mothers did not complete this period within the expected nine years.*

Conclusion: *The clinical evaluation of these mothers proved to be extremely relevant, and mainly points to cognitive complaints, which is not so widely discussed in literature. Without any previous complaint, a deficit of proximal strength was found in approximately one third of these mothers and some had abnormal ECG. These mothers tend to be the main caregivers for their children, and the clinical impairment, despite not being systematically perceptible, can limit themselves or the care to their sons. Particularly cognitive impairment can have a direct impact on care and adherence to therapy. Considering complete or incomplete elementary school, those mothers differ from normal period defined for this important phase.*

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, muscle weakness, Intellectual Disability, creatine phosphokinase, Mini-Mental State Examination, genetic carrier, Electrocardiogram

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Morfologia do músculo esquelético | 22 |
| Figura 2: Complexo Distrofina-Glicoproteína | 24 |
| Figura 3: Boxplot da Idade por grupo de CPK | 44 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Nível de escolaridade das mães dos portadores de DMD | 40 |
| Tabela 2: Frequência de mães com EFI | 41 |
| Tabela 3: Classificação das mães dos portadores de DMD quanto à força manual através da escala do MRC (%) | 43 |
| Tabela 4: Classificação das mães dos portadores de DMD quanto ao CPK e Déficit de força do iliopsoas | 44 |
| Tabela 5: Frequência de mulheres classificadas por faixa etária e grupo de CPK | 45 |
| Tabela 6: Pontuação no MEEM | 46 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Escala MRC com interpretação segundo avaliação de força muscular | 34 |
| Quadro 2: Associação de valor de MEEM com tempo de escolaridade | 36 |
| Quadro 3: Variáveis e seus objetivos | 37 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1: Mães com Ensino Fundamental Completo | 41 |
| Gráfico 2: Mães com Ensino Fundamental Incompleto | 42 |

LISTA DE APÊNDICES

| | |
|---|----|
| Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) | 60 |
| Apêndice 2: Ficha de coleta | 61 |
| Apêndice 3:Tabela de resultados | 62 |

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Mini-Exame do Estado Mental

63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| ABD1 | <i>N-terminal actin-binding domain</i> |
| Acgh | <i>Array Comparative Genomic Hybridization</i> |
| CK | <i>Creatinephosphokinase</i> |
| CPK | Creatinofosfoquinase |
| DMB | <i>Distrofia Muscular de Becker</i> |
| DMD | <i>Distrofia Muscular de Becker</i> |
| DNA | ácido desoxirribonucleico |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ECO | Ecocardiograma |
| EFC | Ensino Fundamental Completo |
| EFI | Ensino Fundamental Incompleto |
| IPPMG | Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira |
| MEEM | Mini Exame do Estado Mental |
| MLPA | <i>Multiplex Ligation-dependent probe amplification</i> |
| MMSE | <i>Mini Mental State Examination</i> |
| MRC | <i>Medical Research Council</i> |
| RNA _m | ácido ribonucleico mensageiro |

| | |
|------|--|
| RNMc | Ressonância Magnética Cardíaca |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TGO | Transaminase Glutâmico Oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmico Pirúvica |
| UFRJ | Universidade Federal do Rio de Janeiro |

| | | |
|------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 2. | REVISÃO DA LITERATURA..... | 22 |
| 2.1. | Morfologia da musculatura esquelética..... | 22 |
| 2.2. | A Distrofina e seu complexo..... | 23 |
| 2.3. | O gene da distrofina e suas mutações..... | 24 |
| 2.4. | As mães dos meninos com DMD..... | 25 |
| 3. | JUSTIFICATIVA..... | 27 |
| 4. | OBJETIVOS..... | 28 |
| 4.1. | Objetivo geral..... | 28 |
| 4.2. | Objetivos específicos..... | 28 |
| 5. | METODOLOGIA DA PESQUISA..... | 29 |
| 5.1. | Tipo de estudo..... | 29 |
| 5.2. | Local de realização do estudo..... | 29 |
| 6. | POPULAÇÃO DE ESTUDO..... | 30 |
| 7. | CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... | 31 |
| 7.1. | Critérios de inclusão..... | 31 |
| 7.2. | Critérios de exclusão:..... | 31 |
| 8. | ETAPAS DO ESTUDO..... | 32 |
| 8.1. | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..... | 32 |
| 8.2. | Procedimentos..... | 33 |
| 9. | DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS..... | 34 |
| 9.1. | Avaliação de força muscular..... | 34 |
| 9.2. | Dosagem de creatinofosfoquinase..... | 35 |
| 9.3. | Solicitação de Eletrocardiograma..... | 35 |
| 9.4. | Avaliação cognitiva..... | 36 |
| 10. | QUESTÕES ÉTICAS..... | 38 |
| 11. | RESULTADOS..... | 39 |
| 12. | DISCUSSÃO..... | 47 |
| 13. | LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... | 52 |
| 14. | CONCLUSÕES..... | 53 |
| 15. | PROPOSTAS..... | 54 |
| 16. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 55 |

1. INTRODUÇÃO

A DMD é uma doença neuromuscular progressiva, com padrão de herança genética ligada ao cromossomo X recessiva, logo em sua maioria afeta crianças do sexo masculino, na proporção de 1 em 3500 a 5000 nascidos, e mais raramente crianças do sexo feminino em situações onde ocorre inativação de um cromossomo X (VERMA et al, 2017).

Assim como nos meninos, observamos que nas mulheres pode ser encontrada a elevação da CPK (MOSER e EMERY, 1974) Uma outra avaliação laboratorial que deve ser considerada é a dosagem das enzimas hepáticas tais como transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP). A realização de investigação genética através de “*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*” (MLPA) para éxons do gene da distrofina, combinados com painel de doenças musculares através de sequenciamento de nova geração pode ser usado para encontrar mães portadoras (ZHONG et al, 2019; GRIMM et al, 2012; SONG et al, 2011).

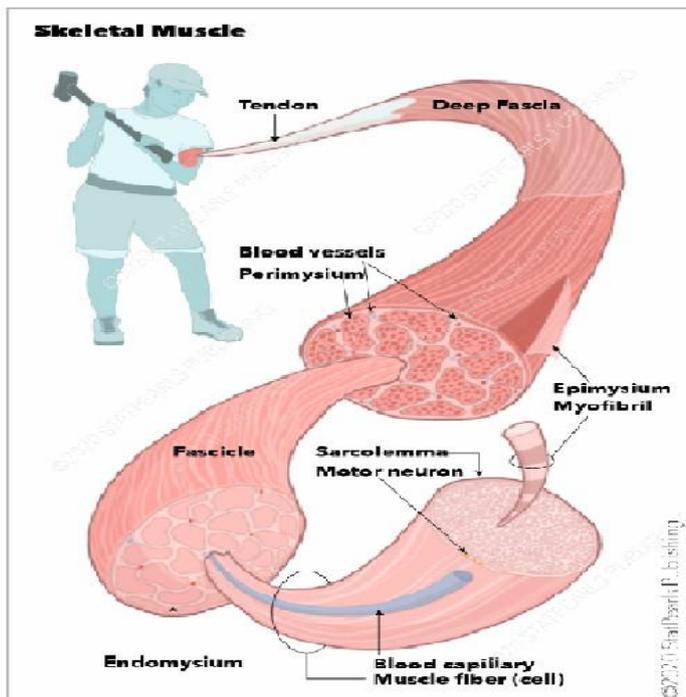
A presença de mães descritas como sintomáticas é pouco comum, no entanto há relato de algum grau de fraqueza muscular, comprometimento cardíaco e queixas comportamentais (MERCIER et al, 2013; MCCAFFREY et al, 2017; SOLTANZADEH et al, 2010). A importância de busca ativa de sinais clínicos nas mães dos meninos com DMD é determinar se há comorbidades associadas e orientar acompanhamento adequado (KOBAYASHI, 2018).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Morfologia da musculatura esquelética

Cada músculo tem uma origem e inserção específicas no esqueleto e unem uma ou mais articulações. O músculo em si, está cercado pelo epimísio, uma camada espessa de tecido conectivo que está contíguo ao tendão muscular. Já o músculo em si, é dividido em fascículos pelo perimísio, um septo fibroso contíguo ao epimísio. Dentro do perimísio há os vasos sanguíneos, nervos intramusculares e fusos musculares (Figura 1). O fascículo muscular, é unido pelo perimísio. Ao redor de cada fibra muscular há o endomísio, um tecido conectivo fino. Os axônios terminais e a rede capilar residem no endomísio. (StatPearls, 2020) Células musculares individuais, as miofibras, são multinucleadas, estruturas tubulares alongadas que variam em diâmetro de 10 a 20 μm nas crianças e 50 a 70 μm nos adultos.

Figura 1: Morfologia do músculo esquelético.



Fonte: Modificado de StatPearls, 2020.

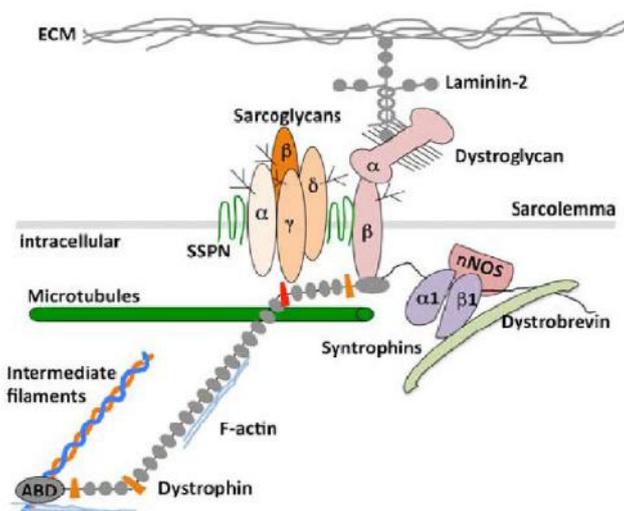
2.2. A Distrofina e seu complexo

Há proteínas associadas à distrofina que podem ser divididas em três grupos: extracelular (alfa distroglicana), transmembrana (beta distroglicana, sarcoglicanas, sarcospan); citoplasmática (distrofina, distrobrevina, sintrofinas, óxido nítrico sintetase neuronal) (GAO e MCNALLY, 2015).

Proteínas extracelulares são intimamente associadas a proteínas transmembrana que interagem com a distrofina (Figura 2) . A distrofina se localiza na face citoplasmática do sarcolema, apresenta-se abundante na junção miotendínea e na membrana pós sináptica da junção neuromuscular, e possui quatro domínios funcionais principais; um domínio do terminal amino de ligação à actina (ABD1), um domínio da haste central, um domínio rico em cisteína e um terminal carboxila. O domínio ABD1 liga-se diretamente à F actina e a citoqueratina 19, ligando a distrofina à rede subsarcolemal de actina e conectando a distrofina ao aparelho contrátil nas células do músculo esquelético (GAO e MCNALLY, 2015; CONSTANTINO, 2014).

O papel do complexo é tanto mecânico como não mecanicamente estabilizar o sarcolema e proteger as fibras musculares, de danos induzidos pela contração. A distrofina está presente na musculatura esquelética, cardíaca e musculatura lisa, além de cérebro e retina (GAO e MCNALLY, 2015).

Figura 2: Complexo Distrofina-Glicoproteína



Fonte: Modificado de GAO e MCNALLY, 2015.

2.3. O gene da distrofina e suas mutações

O gene responsável pela DMD foi definido em 1986, e seu peso molecular é de 427 kDa (SEWRY et al, 1993; VERMA et al, 2017). Está localizado no cromossomo Xp21.1; contém 79 éxons, com alta taxa de mutação e como consequência a proteína por ele produzida, a distrofina, deixa de ser produzida, resultando na degeneração irreversível da fibra muscular (VELÁZQUEZ-WONG et al, 2008). O gene da distrofina é o maior gene humano. Avaliando o perfil de mutações, a maioria é de deleções (aproximadamente 65%) ou duplicações (aproximadamente 6-10%) em um ou mais éxons, mutações de ponto (aproximadamente 25%) e mutações complexas (aproximadamente 2%) (FALZARANO et al, 2015). Há ainda as mutações “de novo” encontradas em aproximadamente 33% dos pacientes (GRIMM et al, 2012). As deleções e duplicações mais comumente ocorrem nos éxons 45-55 e éxons 2-10, respectivamente (PIKÓ et al, 2009; GAO e MCNALLY, 2015; FALZARANO et al, 2015). Além disso, as deleções e duplicações podem ocorrer duplamente, visto que caso o número de nucleotídeos nos éxons seja divisível por três, a leitura não será interrompida, permitindo a tradução do RNAm na distrofina, que apesar de menor e não mais central, contém os domínios N-terminal e C-terminal cruciais na conexão da matriz extracelular a actina, retendo assim algum grau de função como o que ocorre na Distrofia Muscular de Becker (DMB). Caso não seja divisível por 3, a

leitura é modificada e ocorrerá incorporação de aminoácidos aberrantes. Assim uma leitura incorreta, possui muitos códons de parada, levando a uma precoce parada de produção da proteína, sem os domínios cruciais e sem funcionalidade e estabilidade (BRIOSCHI et al, 2012).

2.4. **As mães dos meninos com DMD**

A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular progressiva, com padrão de herança genética ligada ao cromossomo X recessiva, logo em sua maioria afeta crianças do sexo masculino na proporção de 1 em 3500 a 5000 nascidos, e mais raramente crianças do sexo feminino em situações onde ocorrem inativação de um cromossomo X (VERMA et al, 2017).

O estado de portadora foi observado em 1957, pela elevação do creatinofosfoquinase (CPK), tendendo a apresentar valores maiores na infância e declinar com o passar dos anos e durante a gestação (MOSER e EMERY, 1974). Contudo, é relevante reforçar que aproximadamente em 33% dos casos ocorrerá a DMD nos meninos sem ter sido herdada das mães, chamada de mutação “de novo” (GRIM et al, 2012).

Em torno de 2,5% a 10% das mulheres portadoras se queixam de sintomas como fraqueza muscular, alterações na marcha e dificuldades para se erguer do chão, enquanto a maioria permanece assintomática, sendo que algumas portadoras podem evoluir para quadro progressivo de fraqueza muscular tal como na própria DMD (ZHONG et al, 2019). Caso os sintomas nas portadoras se iniciem antes dos 15 anos de idade, o quadro clínico é grave, com manifestações cardíacas prevalendo em mulheres acima de 50 anos de idade (HOOGERWAARD et al, 1999; SONG et al, 2011; HAYES et al, 2015; TAYLOR et al, 2010).

Dada a presença da distrofina não somente na musculatura esquelética, cardíaca e respiratória, assim como no encéfalo, podemos observar queixas inerentes a cognição e problemas comportamentais (MERCIER et al, 2013; MCCAFFREY et al, 2017; SOLTANZADEH et al, 2010).

Em um estudo com 154 participantes, aproximadamente 30% das avaliadas eram assintomáticas, no entanto apresentaram CPK elevado, com variações entre

180 a 7000 U/l (ZHONG et al, 2019). Uma outra avaliação laboratorial que deve ser considerada é a dosagem das enzimas hepáticas tais como transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) (ZHONG et al, 2019).

A realização de investigação genética através de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), principalmente diante de portadoras potenciais, no intuito de investigar deleções e duplicações, e de sequenciamento para mutações de ponto, no entanto há ainda a possibilidade de não haver alteração genômica na progentora (GRIMM et al, 2012; SONG et al, 2011).

3. JUSTIFICATIVA

Apesar das consultas terem objetivo de acompanhamento dos meninos com DMD, a literatura indica que as portadoras podem apresentar queixas motoras, cardíacas, cognitivas, respiratórias e ortopédicas, e o desconhecimento destes comprometimentos pode impactar diretamente a saúde das principais cuidadoras dos meninos com DMD.

No Ambulatório de Doenças Neuromusculares do IPPMG/UFRJ, as mães dos meninos com DMD são as responsáveis mais presentes nas consultas e nos cuidados dos seus filhos. Há necessidade de desenvolver estratégias para acompanhamento das mães destes meninos mesmo que o objetivo das consultas seja centrado nos seus filhos.

Observamos necessidade de estudos com grupo populacional maior de mães de pacientes com DMD, visto que há poucos estudos que abordam de forma abrangente a condição clínica destas mães. Atualmente a escassez de estudos que abordem não só as queixas inerentes à força muscular e ao comprometimento cardíaco, como às queixas cognitivas reforça a relevância do estudo. No presente estudo visamos a avaliação das mesmas com metodologias práticas e cotidianas, realizadas durante as consultas dos meninos com DMD.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Descrever perfil clínico-laboratorial das mães dos meninos com de DMD.

4.2. Objetivos específicos

1. Descrever os dados demográficos da amostra;
2. Descrever força manual através da escala do "*Medical Research Council*" (MRC) ;
3. Descrever valor do teste MEEM;
4. Descrever resultados do Eletrocardiograma (ECG);
5. Descrever os resultados da dosagem de creatinofosfoquinase (CPK).
6. Avaliar, em nível exploratório se um possível déficit de força estaria associado à alteração no nível de CPK.
7. Associar escolaridade com o tempo (em anos) de estudo.
8. Avaliar correlação de CPK com a idade das mães

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1. Tipo de estudo

Este é um estudo observacional, descritivo e transversal.

5.2. Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – IPPMG/UFRJ, no serviço de Neuropediatria, no Ambulatório de doenças neuromusculares.

A captação das mães avaliadas ocorreu nos turnos de atendimento regular do serviço de Neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, referenciado como polo nacional de diagnóstico e tratamento de doenças neuromusculares, e neste contexto, a DMD. Atualmente oferece em torno de 350 atendimentos especializados nesta área ao ano. Em revisão feita em 26/03/2020 no banco de dados, foram atendidos 180 pacientes com o diagnóstico de DMD.

O serviço dispõe de equipe composta por alunos da graduação da Faculdade de Medicina da UFRJ, médicos residentes em Pediatria e em outras áreas de atuação na pediatria, incluindo a Neuropediatria. Médicos residentes da Neuropediatria de outros serviços interessados no aprofundamento de conhecimento em doenças neuromusculares também podem estar contidos neste contexto. Dado estes fatores, a instituição possui publicação científica relevante e formação de mestres e doutores.

6. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne foram atendidos no período compreendido entre 08 de fevereiro de 2018 a 22 de agosto de 2019, e em paralelo suas mães foram convidadas a participar do estudo, caracterizando uma amostra de conveniência. Neste período um total de 198 meninos com DMD foram atendidos.

7. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

7.1. Critérios de inclusão

- Mães de pacientes com diagnóstico confirmado de DMD, atendidos no ambulatório de Neuropediatria do IPPMG.
- Responsável tenha aceitado participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento informado.

7.2. Critérios de exclusão:

- Mães que não sejam biológicas.

8. ETAPAS DO ESTUDO

Primeiramente, conforme indicado, foi apresentado e explicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), com a assinatura da mãe participante, e a partir deste ponto, as mães foram examinadas com enfoque maior nos aspectos motores e cognitivos. No mesmo dia, foram solicitados exames para dosagem de CPK e ECG em busca de sinais de miocardiopatia e distúrbio de condução, assim como foi preenchido o formulário de coleta de dados com as variáveis de MEEM, avaliação de força através do MRC, além dos resultados de CPK e ECG (Apêndice 2).

A definição e descrição detalhada das variáveis encontra-se mais a frente neste mesmo tópico.

A realização do dosagem de CPK foi feita pelo Laboratório de Análises Clínicas do IPPMG na maioria dos casos, ou seja 77,8% das mães, no entanto em outros casos foi realizado em laboratórios particulares, caso a mãe optasse por praticidade ou até mesmo pela distância de sua residência e do hospital, visto que os exames eram coletados em dias somente previamente programados. A avaliação de CPK necessitou inicialmente de orientações para que as mães não realizassem exercícios físicos no dia anterior à coleta o exame.

O ECG tanto foi realizado pelo próprio pesquisador, previamente treinado, no dia dos atendimentos, quanto por vezes foi feito em unidades particulares e públicas, caso o aparelho tivesse algum problema técnico no dia. No entanto alguns traçados foram laudados por cardiologista da unidade (Dr Flavio Reis Neves, membro da equipe de pesquisa clínica de doença neuromuscular do IPPMG/UFRJ) e 39% dos exames foram laudados por outros cardiologistas responsáveis pelos exames externos.

8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Todas as pacientes participantes do estudo assinaram o TCLE (Apêndice 1), e foi lido e explicado e as dúvidas sanadas, e somente após total compreensão foi obtida assinatura e seguimento da entrevista. O parecer número 2.488.666 foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria

Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 07 de fevereiro de 2018.

8.2. Procedimentos

Os dados coletados foram transferidos para uma planilha do Microsoft Excel e foram apreciados no software R 3.6.1 e foi adotado o nível de significância de 5%. Foram realizadas análises descritivas com representações em tabelas de frequência, média e desvio-padrão.

Quanto à CPK, foi utilizado valor de referência de normalidade de 20 a 200 U/l, sendo avaliado no material sanguíneo.

9. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Foram avaliadas as variáveis de dados demográficos como escolaridade, idade, anos de estudo, queixas quanto à fraqueza muscular, além de força muscular através da escala MRC, dosagem de CPK, realização de MEEM e de ECG durante as entrevistas das mães dos meninos com DMD.

9.1. Avaliação de força muscular

Avaliação de força muscular através do MRC (“*Medical Research Council*”) baseado em uma publicação feita por *War memorandum* número 7, 1941 na Inglaterra, na qual a força é graduada de 0 a 5 (Quadro 1).

Quadro 1: Escala MRC com interpretação segundo avaliação de força muscular.

| Valor | Interpretação |
|-------|---|
| 0 | Contração muscular não visível. |
| 1 | Contração muscular visível com ou sem indício de movimento. |
| 2 | Movimentos dos membros, mas não em relação à gravidade. |
| 3 | Movimento do membro contra a gravidade, mas sem resistência. |
| 4 | Movimento do membro em relação a pelo menos alguma resistência imposta pelo examinador. |
| 5 | Força normal. |

Fonte: *War memorandum* número 7, 1941.

Foram testados os seguintes grupamentos musculares: flexores e extensores de pescoço, deltoides, bíceps, tríceps, metacarpofalangeanas, iliopsoas, quadríceps femoral, tibial anterior e gastrocnêmios (NUNES et al, 2016).

As avaliações de força manual foram feitas uma única vez e no mesmo dia da consulta dos meninos com DMD realizadas no período da manhã. Previamente não houve orientação para evitar exercícios físicos.

9.2. Dosagem de creatinofosfoquinase

Solicitado dosagem de CPK de todas as mães. O fato de se encontrar valores acima da normalidade mesmo em pacientes assintomáticos sugere estado de portador, embora valores normais não descartam e encorajam tal raciocínio. Desta forma sua dosagem poderia ser utilizada como meio de triagem em centros que não dispõem de acesso à exames moleculares para definir se há ou não mutação presente nas mães dos meninos com DMD (LOPEZ et al, 1992). Para evitar riscos de exames mal realizados tecnicamente, foi autorizado pelo Comitê de ética a coleta e entrega de resultados pelo Laboratório do IPPMG/UFRJ, desde que fosse respeitada a rotina da unidade, com marcação de data para coleta. Algumas mães, pela distância de suas residências, optaram realizar o exame através de seus planos de saúde ou pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de suas cidades.

A dosagem de CPK não foi realizada no mesmo dia das avaliações de força muscular e dados demográficos, e assim as mães foram orientadas a evitar exercícios físicos 24 a 48 horas prévios à coleta do exame. O valor de referência em nosso laboratório considerado para o CPK foi de 20 a 200U/l.

9.3. Solicitação de Eletrocardiograma

A maioria dos exames foi realizada pela própria pesquisadora, no mesmo dia da consulta, no entanto algumas vezes optou-se por solicitar realização particular nas mães com plano de saúde ou via SUS. As derivações precordiais avaliadas foram V1,V2,V3,V4,V5 e V6, além das derivações periféricas D1, D2, D3, aVR, aVL e aVF. Alterações como anormalidades de condução, arritmias e até sinais de disfunção cardíacas caso presentes excluiriam normalidade (CHILDERS e KLAIMAN, 2017).

9.4. Avaliação cognitiva

Uma das formas de avaliação é através do MEEM, usada por ser prática e já rotineira o ambulatório de Neurologia Infantil, e por isso foi escolhida neste estudo.

Este é um dos poucos testes validados e adaptados para população brasileira, criado em 1975 por Folstein e colaboradores, de aplicação rápida e simples para avaliação cognitiva, abrangendo vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho), permitindo uma pontuação de 0 a 30 (Anexo 1).

Pelo fato do Brasil ser um território muito vasto e diverso socioeconomicamente, o MEEM pode possuir uma interpretação não uniforme, e tal fato mobilizou alguns autores a associar a o valor do MEEM com a escolaridade, parâmetro esse que foi usado neste estudo (Quadro 2).

Quadro 2: Associação de valor de MEEM com tempo de escolaridade

| Autores | Valores de MEEM |
|------------------------|--|
| Brucki et al, 2003 | < 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para pessoas com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos. |
| Bertolucci et al, 1994 | < 13 para analfabetos (s: 82,4%; e: 97,5%); 18 de 1-8 anos de escolaridade; 26 a partir de 9 anos de escolaridade. |
| Lourenço e Veras, 2006 | <18/19 para sujeitos analfabetos; < 23/24 para sujeitos com um ano ou mais de escolaridade. |

Em resumo cada variável possui um objetivo conforme descrito no Quadro 3:

Quadro 3: Variáveis e seus objetivos

| Variáveis | Objetivos |
|--|--|
| Dados demográficos tais como: Idade Escolaridade máxima Tempo (em anos) de estudo | Identificar aspectos educacionais e associar com o tempo (em anos) de estudo. |
| Avaliação da força muscular através do MRC | Avaliar se há fraqueza muscular. |
| Dosagem de CPK | Avaliar se há aumento de CPK nas mães associados ou não a sintomas. |
| ECG | Avaliar se há anormalidades eletrocardiográficas, mesmo que não haja queixa clínica. |
| MEEM (com pontuação variando de 0 a 30) | Avaliar se há algum tipo de discrepância cognitiva. |

10. QUESTÕES ÉTICAS

A atual pesquisa encontra-se em consonância com o estabelecido na Resolução n. 466/12 e suas complementares e está incluída no projeto aprovado pelo CEP no IPPMG: Avaliação clínica das mães dos meninos com DMD - CAEE: 79260017.5.0000.5264.

11.RESULTADOS

A coleta de dados foi feita no período de 08 de fevereiro de 2018 a 22 de agosto de 2019 e 59 mães estiveram presentes em consultas juntos aos seus filhos, no entanto, somente 44 aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE, sendo assim entrevistadas. Dada a demanda própria gerada nas consultas dos meninos com DMD, que costumam ser prolongadas, as orientações de avaliação motora, coleta de sangue, realização de MEEM tornou a experiência desgastante, ocasionando perda de aproveitamento de dados de cinco candidatas. As 15 mães que recusaram assinar o TCLE usaram como um dos principais motivos na recusa a variável tempo, ou seja, por se tratar de encontro semestral e ser uma consulta longa, ter ainda de participar da pesquisa determinaria um tempo a mais, no entanto foram orientadas quanto aos possíveis achados presentes nas mães e orientadas a investigar em outro momento.

A amostra foi composta de 39 mães de meninos portadores de DMD, com idades variando de 26 a 52 anos e média de 38 ± 7 anos e os achados da variável escolaridade estão descritos em detalhe na Tabela 1. Foi mensurado o valor de CPK em 18 (46,15%) das avaliadas, e considerando o intervalo de normalidade da dosagem de CPK - o mesmo utilizado pelo laboratório da unidade - que possui valores de referência 20 a 200 U/L (AUJLA e PATEL, 2020). Encontramos valores entre 214 e 1430 U/L em 18% das mães avaliadas, ou seja, acima da normalidade.

As mães não trouxeram diretamente queixas inerentes à força muscular, mas quando questionadas sobre desempenho nas atividades físicas mesmo que na infância e adolescência, algumas afirmaram que possuíam pouca aptidão na realização de atividades físicas. Uma mãe se queixou de câimbras ao fim do dia.

Tabela 1: Nível de escolaridade das mães de portadores de DMD.

| Escolaridade | Frequência | | Rel ativa agrupada (%) |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------------------|
| | Absoluta (n) | Relativa (%) | |
| Ensino Fundamental Incompleto | 8 | 20,5 | 20,5 |
| Ensino Fundamental Completo | 6 | 15,4 | 23,1 |
| Ensino Médio Incompleto | 3 | 7,7 | |
| Ensino Médio Completo | 15 | 38,5 | |
| Ensino Superior Incompleto | 2 | 5,1 | 56,4 |
| Ensino Superior Completo | 5 | 12,8 | |
| Total | 39 | 100,0 | 100,0 |

Especificando a principal fase na educação, o Ensino Fundamental Completo (EFC) que segundo a Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional possui duração de nove anos, e 50% das mães demorou mais que o tempo esperado para conclusão (Gráfico 1). Considerando o Ensino Fundamental Incompleto (EFI), 75% das mães extrapolaram o tempo esperado de estudo para cada série alcançada (Gráfico 2). Ainda no contexto do EFI, 37,5% das mães alcançaram a terceira série, e 25% alcançou a sexta série (Tabela 2).

Tabela 2: Frequência de mães com EFI

| Série máxima alcançada | Absoluta (n) | Relativa (%) |
|------------------------|--------------|--------------|
| Terceira | 3 | 37,5 |
| Quarta | - | - |
| Quinta | 1 | 12,5 |
| Sexta | 2 | 25 |
| Não Informada | 2 | 25 |
| Total | 8 | 100 |

Gráfico 1: Mães com EFC

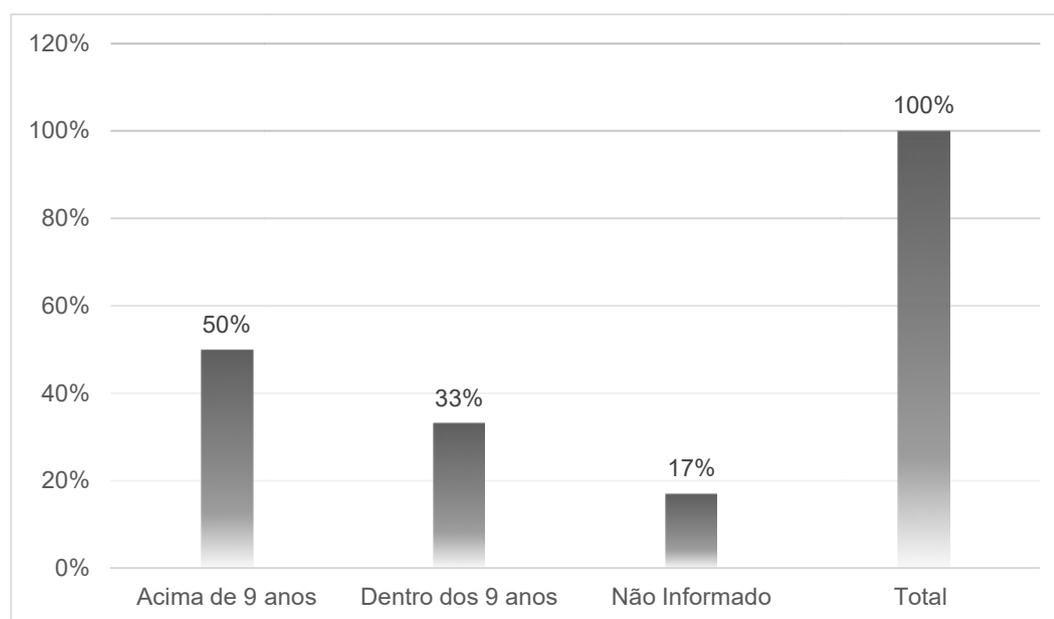
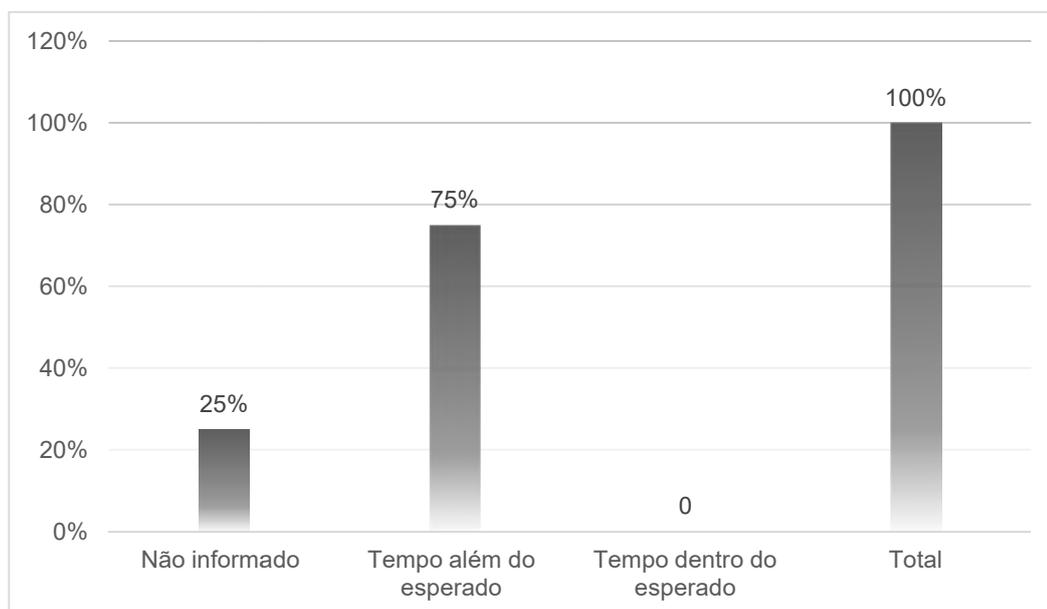


Gráfico 2: Mães com EFI



A força manual foi mensurada através da escala do MRC em 39 (100%) participantes. O iliopsoas foi o músculo que apresentou maior número de participantes (25,6%) com déficit de força. Não foi observado déficit de força nos demais grupamentos musculares. Entre os membros superiores, foi observado déficit de força metacarpofalangeana em cinco (12,8%) participantes, de tríceps em quatro (10,3%), de flexores de pescoço e deltóides em duas (5%) e de extensores de pescoço em uma (2,5%) participante. Nenhuma das mães apresentou déficit de força de bíceps (Tabela 3).

Tabela 3: Classificação das mães de meninos com DMD quanto à força manual através da escala do MRC. (%)

| Membros avaliados | Teste de Força | | |
|------------------------------|----------------|-----------|-----------|
| | 4 | 5 | Total |
| Superiores | | | |
| Flexores de pescoço | 2 (5,2) | 37 (94,8) | 39 (100) |
| Extensores de pescoço | 1 (2,6) | 38 (97,4) | 39 (100) |
| Deltóides | 2 (5,2) | 37 (94,8) | 39 (100) |
| Bíceps | 0 | 39 (100) | 39 (100) |
| Tríceps | 4 (10,3) | 35 (89,7) | 39 (100)* |
| Metacarpofalangeanas | 5 (12,8) | 34 (87,2) | 39 (100) |
| Iliopsoas | 12 (30,8) | 27 (69,2) | 39 (100) |
| Inferiores | | | |
| Quadríceps femoral | 0 | 39 (100) | 39 (100) |
| Tibal anterior | 0 | 39 (100) | 39 (100) |
| Gastrocnemios | 0 | 39 (100) | 39 (100) |

Cada participante foi classificada com algum déficit de força quando o resultado do teste foi abaixo de 5 em pelo menos um dos grupamentos musculares, e neste caso consideramos as 18 participantes que tiveram as duas variáveis mensuradas.

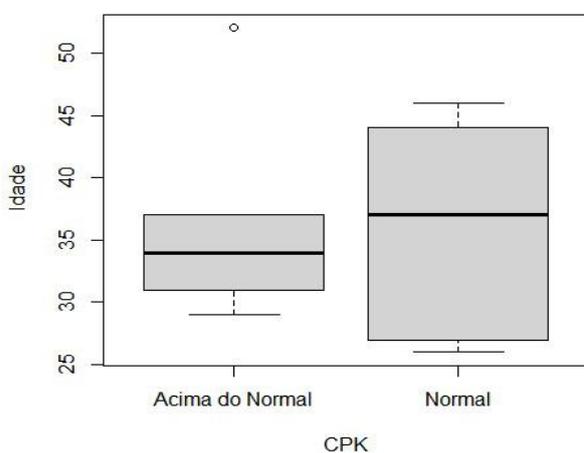
Não foi observada associação significativa (p-valor=0,6297) entre CPK e déficit de força no iliopsoas (Tabela 4).

Tabela 4: Classificação das mães de meninos com DMD quanto ao CPK e Déficit de força do iliopsoas.

| Déficit de força do iliopsoas | CPK | | | Total |
|-------------------------------|--------|-----------------|---------------|-------|
| | Normal | Acima do Normal | Não mensurado | |
| Normal | 7 | 5 | 15 | 27 |
| Com déficit | 3 | 3 | 6 | 12 |
| Total | 10 | 8 | 21 | 39 |

Quanto à possibilidade de correlação de CPK com a idade das mães avaliadas, a idade média de mulheres com CPK normal é aparentemente maior que a idade de mulheres com CPK acima do normal (Figura 3).

Figura 3: Boxplot da Idade por grupo de CPK



Pelo teste de Fisher, as variáveis se mostraram não independentes, ou seja, o grupo de CPK mostrou dependência com a faixa etária. Aparentemente, mulheres mais jovens apresentaram maiores valores de CPK (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência de mulheres classificadas por faixa etária e grupo de CPK.

| Faixa etária | Grupo de CPK | | | Total |
|---------------|-----------------|--------|---------------|-------|
| | Acima do normal | Normal | Não informado | |
| 20 a 29 | 1 | 4 | 0 | 5 |
| 30 a 39 | 4 | 2 | 8 | 14 |
| 40 a 49 | 0 | 4 | 12 | 16 |
| 50 a 59 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Não informado | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 8 | 10 | 21 | 39 |

Teste de Fisher: p-valor = 0,02021

Numa escala de zero a 30, a média de pontuação observada foi $25,7 \pm 3,8$ pontos, com valores entre 16 e 30 pontos (Tabela 6).

A avaliação cognitiva foi realizada através do MEEM em 39 (100%) participantes. Nos quesitos Orientação Espacial, Memória de fixação e Linguagem, a maioria das participantes obteve pontuação máxima apresentando frequência respectiva de 89,7%, 97,4% e 64,1%, acarretando médias elevadas e de baixa variabilidade. Os quesitos que apresentaram maior variabilidade relativa foram Visuoespacial (89,05%) e Atenção e cálculo (81,77%).

As frequências de cada pontuação em cada subgrupo MEEM estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Pontuação no MEEM.

| Subgrupo MEEM | Pontuação de referência | de Média (dp) | Coefficiente de variação (CV) (%) |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| Orientação Temporal | 0 a 5 | 4,7 (0,6) | 12,9 |
| Orientação Espacial | 0 a 5 | 4,9 (0,3) | 6,2 |
| Memória de fixação | 0 a 3 | 2,9 (0,5) | 16,2 |
| Atenção e cálculo | 0 a 5 | 2,7 (2,2) | 80,1 |
| Memória de evocação | 0 a 3 | 2,5 (0,6) | 25,9 |
| Linguagem | 0 a 8 | 7,4 (1,0) | 13,6 |
| Visuoespacial | 0 a 1 | 0,6 (0,5) | 87,1 |
| Total | 0 a 30 | 25,7 (3,8) | 14,7 |

A avaliação cardiológica foi feita em 24 pacientes (61,54%), sendo o ECG realizado em 23 (58,97%) das participantes e uma mãe (2,56%) realizou Ecocardiograma (ECO). Destas, 19 (79,2%) apresentaram resultado normal e cinco (20,8%) apresentaram algum tipo de anormalidade. As anormalidades observadas foram Arritmia sinusal em duas participantes (8,3%), uma (4,2%) apresentou Infranivelamento do segmento ST, uma (4,2%) com ocasionais complexos prematuros supraventriculares. Uma das mães (4,2%) na ocasião da consulta informou ter realizado um ECO com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo tipo 1, com Insuficiência Mitral leve e Insuficiência Aórtica leve.

Um resumo dos resultados pode ser encontrado no Apêndice 3.

12. DISCUSSÃO

Mães de meninos com DMD são consideradas portadoras assintomáticas, podendo apresentar alguns dos aspectos clínico-laboratoriais associados à mutação genética que apresentam em heterozigose, sejam fraqueza muscular, possível limitação cognitiva, anormalidades laboratoriais com enzimas aumentadas ou, ainda ao ECG (CHILDERS et al, 2017). Esta afirmativa é corroborada com os achados do presente trabalho onde 18% das mães que tinham avaliação do CPK apresentavam valores acima do normal, 20,5% tinham ensino fundamental incompleto e 20,8% apresentavam anormalidades no ECG. Dosagens seriadas de CPK podem ser utilizadas como forma de estimar a possibilidade de estado de portadora, sempre levando em conta que uma interpretação isolada pode ser errônea, conforme visto em 47% das avaliadas em estudo (HOOGERWAARD et al, 1999; ARAÚJO et al, 2017).

A vivência nos serviços que contam com profissionais especializados em doenças neuromusculares, e neste contexto de DMD, o foco inicial é acompanhar os meninos. No entanto suas mães também necessitam de uma observação. Nas consultas uma informação transmitida por meios diferentes no entanto traduziam um mesmo problema, e foi o fato de que algumas mães traziam uma queixa direta de fraqueza muscular; apontavam que na adolescência não tinham grandes compleições físicas nas aulas de Educação Física e nos esportes. Em nosso estudo, considerando semiologia da força muscular, foi observado que 30,8% das mães apresentou graduação abaixo de 5 no grupamento do iliopsoas, ou seja, déficit de força. O comprometimento muscular pode ser variável e se manifestar com CPK elevada, intolerância ao exercício, câimbras, fraqueza muscular ou perda de massa muscular (FINSTERER et al, 2018). Já em outro estudo, sete de 15 pacientes portadoras avaliadas em um estudo apresentaram padrão de fraqueza das cinturas e extremidades e marcha anormal (PAPA et al, 2015).

Nos membros superiores houve uma maior variabilidade. Em 23,1% das mães houve alteração de força, o que ainda não foi visto em outro estudo que teve como objetivo também avaliar força muscular (FINSTERER et al, 2018). Já considerando grupamentos musculares mais proximais, nos deltóides, em 5,2%

também houve força abaixo do normal, o que poderia também em muito justificar a fraqueza que algumas avaliadas queixaram.

Quando ponderado força abaixo de 5 em pelo menos um grupamento muscular (incluindo o iliopsoas), e avaliada a dosagem do CPK, não houve associação significativa. O nível de CPK se mostrou uma variável dependente da idade de fato, ou seja, quão menor a idade maiores os valores de CPK conforme encontrado na literatura, apesar de não termos encontrado associação com a força muscular (ARNETT et al, 2000; FINSTERER et al, 2019). A CPK, no entanto, ainda demonstra ser um fator de especificidade e sensibilidade no diagnóstico de portadoras (ZHONG et al, 2019; PAPA et al, 2015).

Em três grandes estudos a proporção de portadoras sintomáticas teve variação de 5 a 22%, e casos de portadoras sintomáticas na infância são raros, considerando porém a persistente ocorrência de elevação da CPK que pode alcançar níveis entre 390 a 13000U/L (HOOGERWAARD et al, 1999; SUMITA et al, 1998; PAPA et al, 2015). Um fato relevante é que a intolerância ao exercício físico pode ser o primeiro e único sintoma durante a infância, podendo até mesmo ser o motivo de rabdomiólise, confundindo com uma miopatia metabólica (MERCIER et al, 2013).

A maioria das portadoras são assintomáticas, no entanto há uma pequena proporção que apresenta sintomas que podem variar entre fraqueza moderada e rápida progressão para perda, característica essa não vista neste estudo. Sintomas relacionados à fraqueza muscular e miocardiopatia, com início mais tardio sugerem uma apresentação menos grave do comprometimento da força (SOLTANZADEH et al, 2010).

Conforme mencionado, além de alteração na graduação de força muscular e dos valores de CPK encontrados, outra queixa que pode ser referida são câimbras nos membros inferiores e intolerância ao exercício (WALKER e CONNETT, 2010). Durante a pesquisa somente uma mãe trouxe esta queixa, referindo tal sintoma ao fim do dia.

Os sintomas cardiológicos podem se manifestar mesmo na ausência de fraqueza muscular e é sugerido depender da quantidade de distrofina expressada,

além de poderem ser similares às encontradas nos pacientes com DMD (VIGGIANO et al, 2016; SANTOS et al, 2010).

Desde 1967, anormalidades cardíacas similares dos pacientes com DMD foram encontradas nas portadoras, com a realização de eletrocardiograma, e desde então estudos têm sido conduzidos, mostrando que miocardiopatia dilatada pode ocorrer, associada ou não a fraqueza muscular (FINSTERER et al, 2018). A partir de 1984 poucos autores começaram a descrever raros casos de cardiopatia em portadoras, e assim foi cada vez mais compreendida a relevância na busca ativa de comprometimento cardíaco (POLITANO et al, 1996). Recentemente, foi observado que a presença de mutação em heterozigose constitui risco às mães, e buscar precocemente sinais de disfunção cardíaca é relevante (MAH et al, 2020).

Aproximadamente 20% das avaliadas apresentaram anormalidades tais como alterações do segmento ST e padrões sugerindo disfunções valvares. Um fator de grande impacto foram dois casos em que as mães não valorizavam sintomas progressivos, e em como todos os casos com alterações no ECG, foram encaminhadas ao cardiologista. Posteriormente uma das participantes que apresentou Infradesnível do segmento ST (correspondente a 4,2%) teve diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica. Outra participante com sinais de disfunção valvar no ECO buscou ser avaliada e manteve acompanhamento com médico particular. Outras participantes não trouxeram retorno de suas avaliações cardiológicas. Na literatura a ocorrência de cardiopatia varia em torno de 30-60% das portadoras, sendo que em 56% dos casos foram encontradas anomalias eletrocardiográficas e em 75% anomalias ecocardiográficas (HIRAMATSU et al, 2001; BARISON et al, 2009).

Dado a baixa adesão a realização do ECG, não foi possível associar se a idade é um fator de proteção, visto ser raro encontrar comprometimento cardiológico grave em portadora mais jovens, por exemplo, abaixo dos 16 anos de idade, conforme encontrado em poucos estudos (POLITANO et al, 1996; NOLAN et al, 2003).

Em termos de escolaridade, a maioria das avaliadas concluiu o ciclo básico de educação, ou seja 56,4% têm ensino médio completo, no entanto mais de 20% sequer concluiu o ensino fundamental. O Ensino Fundamental é dividido em anos

iniciais, que corresponde aos primeiro a quinto ano e os anos finais que correspondem ao sexto ao nono ano. Este período é compreendido de nove anos de duração, e em mães avaliadas com EFC 50% extrapolaram este período de nove anos. Em mães que sequer concluíram o ensino fundamental, 75% extrapolaram o tempo condizente às suas séries máximas. Correlacionando as fases iniciais do ensino fundamental com os dados encontrados, 37,5% concluíram somente até quarto ano. É relevante pontuar que este período objetiva o desenvolvimento de oralidade e aprendizado do sistema de escrita alfabética e outros sistemas de representação, como os matemáticos, e científicos, com estimulação de argumentações e raciocínio lógico (GOVERNO FEDERAL DO BRASIL, 2018).

Quando nos deparamos com alguma ferramenta de avaliação cognitiva, a ferramenta mais prática é o MEEM, e observamos que avaliando individualmente cada quesito não houve grande variação, pois a maioria das avaliadas apresentou pontuação máxima. Quando foi realizado o somatório do MEEM, a média total foi de 25,7 pontos, e 38,5% destas mães tinham o ensino médio completo, ou seja, 43,6% destas mães teriam uma pontuação abaixo do esperado (Brucki et al, 2003), mas teriam uma boa pontuação segundo Bertolucci, Lourenço e Veras, que descreveram em 2006, ponderando as diferenças pedagógicas diversas encontradas no nosso território nacional. Alguns autores como Brucki et al (2003), Bertolucci, Lourenço e Veras (2006) tentaram associar resultados do MEEM com a escolaridade, no intuito de comparação e definir ponto de corte para anormalidade.

Deficiência intelectual e baixo nível de escolaridade podem estar presentes (MERCIER et al, 2013), e determinar o quanto MEEM é realmente definidor para avaliação ainda é tarefa árdua dentro do nosso território nacional, pois dispomos de variação social, econômica e cultural grande mesmo dentro de um território de uma mesma cidade, quiçá dentro de todo território nacional.

Em um estudo, seis mulheres com diagnóstico clínico de distrofinopatia e duas sem, foram avaliadas, sendo que cinco destas tinham idade entre 17 a 41 anos. Em uma destas portadoras foi observado comportamentos inerentes ao autismo. Queixas comportamentais e de dificuldade de aprendizado estavam presentes na maioria das portadoras (MERCIER et al, 2013). Em outro estudo, quatro de 15 pacientes avaliadas apresentaram dificuldades intelectuais e transtornos comportamentais (PAPA et al, 2015).

Mães de meninos com DMD geneticamente confirmadas como portadoras e outras não portadoras, realizaram avaliação neuropsicológica e foram comparadas ao grupo controle de mães saudáveis. As mães portadoras tiveram pior performance na atenção, memória de trabalho, memória verbal imediata, habilidades visuoespaciais e funções executivas em comparação às mães não portadoras de meninos com DMD (DEMIRCI et al, 2020).

O fator cognitivo diante dos achados anteriores reforça que deve haver preocupação na passagem de orientações recebidas ao final das consultas, e adesão destas mães a estas orientações.

Não foi objetivo neste estudo a análise de pesquisa molecular das mães no intuito de identificar a presença e o tipo de mutações, no entanto compreendemos que torna um fator limitante ao estudo. A análise molecular infelizmente não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para as mães, para torná-lo parte da prática clínica diária. Aproximadamente 2/3 das mutações encontradas nos meninos são originadas de suas mães, enquanto em 1/3 são mutações de novo, correspondendo a algo em torno de 36% dos casos (ZHONG et al, 2019).

13. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Foi observado um distanciamento dos passos previamente definidos e aceitos pelas mães participantes em parte pelas justificativas do tempo longo de duração usual das consultas dos seus filhos e pela maior quantidade de tempo que teriam de dedicar a pesquisa. Das 44 das mães que assinaram o TCLE, 11,4% sequer quiseram concluir o MEEM, que se trata de avaliação rápida e corriqueira. Isso justifica amostra pequena com potencial maior, apesar de estudos com 10 a 118 portadoras avaliadas.

A dosagem de CPK, apesar de prévia autorização obtida no Comitê de Ética e Pesquisa, encontrou dificuldades na sua realização. Em termos de logística, em se tratar de hospital direcionado aos atendimentos na infância e adolescência, por vezes não foi realizado conforme a solicitação. Outras avaliadas não retornavam para coleta programada, por não se lembrarem ou por morarem muito longe, e como medida, foi sugerido coleta ou por plano de saúde ou pelo SUS, ainda assim poucas mães levaram isso até o fim, justificando as perdas. O mesmo fato ocorreu com o ECG.

Fato similar ocorreu com o ECG que inicialmente seria realizado pela enfermagem do IPPMG, no entanto pela defasagem de equipe, foi necessário reprogramar, cabendo ao avaliador ou realizar o exame no mesmo dia da avaliação ou diante dos questionamentos de demora solicitar para que o exame fosse realizado externamente.

O fato da coleta de dados ter ocorrido concomitante a consulta dos filhos, foi necessário, no entanto pode não ter auxiliado na motivação das participantes e disponibilizar maior conforto para as mesmas. O avaliador sentiu uma eminente necessidade de conduzir a pesquisa em um ritmo que não prejudicasse estas famílias, e ao mesmo tempo respeitar os parâmetros da avaliação.

Conforme mencionado anteriormente, diante de anormalidade, as mães avaliadas seriam adequadamente encaminhadas para especialistas, como Cardiologia, Fisioterapia Motora e até mesmo terapias multidisciplinares, e uma falha do avaliador foi de não formalizar o fluxo de resposta das orientações dadas por estes especialistas. Não ter estas especialidades disponíveis no local da pesquisa, por se tratar de hospital pediátrico, distanciou muito do objetivo.

14. CONCLUSÕES

- Observamos que houve dependência entre a idade e dosagem de CPK, ou seja, mulheres mais jovens apresentaram CPK mais elevado e isso é observado na literatura.
- Mesmo que em uma amostra de 39 mães surpreendeu o fato de que mais de 20% das mães não possuem o Ensino Fundamental completo.
- Independente das mães com EFC ou EFI, a maioria não concluiu as fases do ensino fundamental dentro do tempo definido pela Base Nacional Comum Curricular.
- Usando estudos nacionais observamos que a média geral do MEEM para tempo de escolaridade foi baixa.
- A dosagem de CPK de 18 mães mesmo com orientações de evitar exercícios no dia anterior da coleta foi acima da normalidade, no entanto não houve associação com a fraqueza do músculo iliopsoas.
- A avaliação de força muscular demonstrou que apesar de queixas relevantes, houve fraqueza apenas no músculo iliopsoas, sendo este o mais comprometido, um dos principais músculos responsáveis pela deambulação. Nos membros superiores a força metacarpofalangeana estava comprometida em cinco (12,8%) participantes.
- Apesar de não relatarem queixas, 20,8% das mães apresentaram anormalidade na avaliação cardiológica e isto reforça que mesmo na ausência de métodos mais sensíveis como RNMc ou métodos sequer disponíveis rotineiramente como ECO, o ECG deve ser uma opção de triagem.

15. PROPOSTAS

Tratando-se de comparação de dados encontrados neste estudo e avaliação de sua prevalência, entendemos que os resultados podem mostrar que há comorbidades, e assim ser necessário o encaminhamento para Cardiologia e Fisioterapia caso seja encontrado algum sinal de cardiopatia ou de fraqueza muscular, e apesar de não termos serviço próprio no IPPMG, estas mães foram encaminhadas para avaliações pormenorizadas.

No presente estudo não foram avaliadas queixas pulmonares e ortopédicas. Caso estes sistemas estejam comprometidos podem se tornar incapacitantes, sendo assim, sugerimos estudos posteriores incluindo tais variáveis.

16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUJLA , RS; PATEL , R. Creatine Phosphokinase. *In*: STATPEARLS. [S. l.]: Stat Pearls Publishing, 2020.
- ARAÚJO, APQC *et al.* Consenso brasileiro sobre distrofia muscular de Duchenne - Parte 1 diagnóstico, corticoterapia e perspectivas. **Arq Neuropsiquiatr**, Brasil, v. 75, n. 8, p. p.108-113, 1 ago. 2017.
- ARNETT, MG *et al.* Age-Related Variations of Serum CK and CK-MB Response in Females. **Canadian Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 25, ed. 6, p. 419-429, 2000.
- BARISON, A *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging and management of dilated cardiomyopathy in a Duchenne muscular dystrophy manifesting carrier. **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 256, n. 2, p. 284-284, 27 fev. 2009.
- BERTOLUCCI, PHF *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr**, Sao Paulo, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1 mar. 1994.
- BRIOSCHI, S *et al.* Genetic characterization in symptomatic female DMD carriers: lack of relationship between X-inactivation, transcriptional DMD allele balancing and phenotype. **BMC Medical Genetics**, Italy, ano 73, n. 13, p. 1471-2350, 16 ago. 2012.
- BRUCKI, S *et al.* Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, Sao Paulo, v. 61, n. 3B, p. 777-781, 1 set. 2003.
- BUYSSE, K. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (B3GNT1) cause Walker-Warburg syndrome. **Human Molecular Genetics**, Netherlands, v. 22, n. 9, p. 1746-1754, 27 jan. 2013.
- CHENG, VE; PRIOR, PL. Peripartum cardiomyopathy in a previously asymptomatic carrier of Duchenne muscular dystrophy. **Heart, lung & circulation**, Australia, v. 22, n. 8, p. 677-681, 1 ago. 2013.
- CONSTANTIN, B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. **Biochimica et Biophysica Acta**, [s. l.], v. 1838, ed. 2, p. 635-642, 28 ago. 2013.

- DEMIRCI, H *et al.* Cognition of the mothers of patients with Duchenne muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, Istanbul, v. 62, ed. 6, p. 710-716, 29 ago. 2020.
- FALZARANO, MS *et al.* Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. **Molecules**, Italy, v. 20, n. 10, p. 18168-18184, 7 out. 2015.
- FINSTERER, J *et al.* Muscular and cardiac manifestations in a Duchenne-carrier harboring a dystrophin deletion of exons 12-29. **Intractable & Rare Diseases Research**, Sao Paulo, v. 7, n. 2, p. 120-125, 1 maio 2018.
- FINSTERER, J *et al.* Significance of Asymptomatic Hyper Creatine-Kinase Emia. **Journal of Clinical Neuromuscular Disease**, [s. l.], v. 21, ed. 2, p. 90-102, 1 dez. 2019.
- FOLSTEIN, MF *et al.* "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 12, ed. 3, p. 189-198, 1 nov. 1975.
- GAO, Q; MCNALLY, EM. The Dystrophin Complex: structure, function and implications for therapy. **Comprehensive Physiology**, Chicago, v. 5, n. 3, p. 1223-1239, 1 jul. 2015.
- GILIBERTO, F *et al.* Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): Genetic and clinical characterization. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 336, ed. 1-2, p. 36-41, 27 set. 2013.
- GOVERNO FEDERAL DO BRASIL (Brasil). Ministério da Educação. 14 de dezembro de 2018. **Base Nacional Comum Curricular: Educação é a base**, [S. l.], 14 dez. 2018. Disponível em http://basenacionalcomum.mec.gov.br/images/BNCC_EI_EF_110518_versaofinal_sit e.pdf. Acesso em: 5 fev. 2021.
- GRIMM, T *et al.* Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. **Acta Myologica**, Germany, v. 31, n. 3, p. 179-183, 1 dez. 2012.
- HAYES, B *et al.* Duchenne Muscular Dystrophy: a Survey of Perspectives on Carrier Testing and Communication Within the Family. **J Genet Counsel**, Oklahoma, v. 25, n. 3, p. 443-453, 19 out. 2015
- HIRAMATSU, S *et al.* Manifesting carriage of a Duchenne muscular dystrophy mutation: an unusual cause of impaired lung function in CF. **Journal of cardiology**, Japan, v. 38, n. 1, p. 35-40, 1 jul. 2001.

HOOGERWAARD, EM *et al.* Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. **Lancet**, Netherlands, v. 353, n. 9170, p. 2116-2119, 19 jun. 1999.

KINCL, V *et al.* Echocardiographic signs of subclinical cardiac function impairment in Duchenne dystrophy gene carriers. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, ed. 1, p. 20794, 27 nov. 2020.

KOBAYASHI, M *et al.* Medical Attitudes Survey for Female Dystrophinopathy Carriers in Japan. **Internal Medicine**, [s. l.], v. 57, ed. 16, p. 2325-2332, 15 ago. 2018.

LANG, SM *et al.* Myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy carriers using cardiac magnetic resonance imaging. **Pediatric cardiology**, Ohio, v. 36, n. 7, p. 1495-1501, 16 maio 2015.

GILILÓPEZ , MV *et al.* Modification of the calculation of risk factors in women, possible carriers of Duchenne muscular dystrophy, based on CPK levels. **Anales españoles de pediatría**, Madrid, ano 3, n. 37, p. 191-194, 1 set. 1992.

LOURENÇO, RA; VERAS, RP. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, p. p.712-719, 1 ago. 2006.

MAH, ML *et al.* Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers: Evidence of cardiomyopathy by exercise and cardiac MRI testing. **International Journal of Cardiology**, Ohio, v. 356, p. 257-265, 1 out. 2020.

MCCAFFREY, T *et al.* Cardiac involvement in female carriers of Duchenne or Becker muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, United Kingdom, v. 55, n. 6, p. 810-818, 22 maio 2017.

MERCIER, S *et al.* Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. **European Journal of Human Genetics**, Paris, v. 21, n. 8, p. 855-863, 9 jan. 2013.

MOSER, H; EMERY, AEH. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. **Clinical Genetics**, Scotland, v. 5, n. 4, p. 271-284, 1 abr. 1974.

NERVE INJURIES COMMITTEE. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. MRC War Memorandum. 1942;(7)

NIGRO, V; PILUSO, G. Spectrum of muscular dystrophies associated with sarcolemmal-protein genetic defects. **Biochimica et Biophysica Acta**, Napoly, v. 1852, n. 4, p. 585-583, 30 jul. 2014.

NOLAN, MA *et al.* Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. **Neuromuscular Disorders**, Sidney, v. 13, n. 2, p. 129-132, 1 fev. 2003.

NUNES, MF *et al.* Relationship between muscle strength and motor function in Duchenne muscular dystrophy. **Arq Neuropsiquiatr**, Sao Paulo, ano 7, n. 74, p. 530-535, 1 jul. 2016.

PAPA, R *et al.* Genetic and Early Clinical Manifestations of Females Heterozygous for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. **Pediatric Neurology**, Italy, n. 55, p. 58-63, 26 nov. 2015.

PIKÓ, H *et al.* Dystrophin gene analysis in Hungarian Duchenne/Becker muscular dystrophy families – Detection of carrier status in symptomatic and asymptomatic female relatives. **Neuromuscular Disorders**, Hungary, v. 19, n. 2, p. 108-112, 1 fev. 2009

POLITANO, L *et al.* Development of Cardiomyopathy in Female Carriers of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. **JAMA**, Italy, v. 275, n. 17, p. 1335-1338, 1 maio 1996.

SANTOS, MAB *et al.* Distrofia Muscular de Duchenne: Análise Eletrocardiográfica de 131 Pacientes. **Arq Bras Cardiol**, Sao Paulo, v. 94, n. 5, p. 620-624, 1 maio 2010.

SCARABELOT, LF *et al.* Is the Mini-Mental State Examination the best cognitive screening test for less educated people?. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s. l.], v. 77, ed. 5, p. 330-334, 2019.

StatPearls: Anatomy, Skeletal Muscle [Internet]. [place unknown]: StatPearls Publishing; 2020. Anatomy, Skeletal Muscle; [revised 2020 Sep 22; cited 2021 Jun 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537236/>

SEWRY, CA *et al.* Manifesting carriers of Xp21 muscular dystrophy; lack of correlation between dystrophin expression and clinical weakness. **Neuromuscul Disorders**, London, v. 3, n. 2, p. 141-148, 4 jan. 1993.

- SOLTANZADEH, P *et al.* Clinical and Genetic Characterization of Manifesting Carriers of DMD Mutations. **Neuromuscul Disord**, Utah, v. 20, n. 8, p. 499-504, 1 ago. 2010.
- SONG, T-J *et al.* Three Cases of Manifesting Female Carriers in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. **Yonsei Med**, Seoul, v. 52, n. 1, p. 192-195, 1 jan. 2011.
- SUMITA, DR *et al.* Absence of correlation between skewed X inactivation in blood and serum creatine-kinase levels in Duchenne/Becker female carriers. **American Journal of Medical Genetics**, Sao Paulo, v. 80, n. 4, p. 356-361, 15 dez. 1998.
- TAYLOR, PJ *et al.* Dystrophin Gene Mutation Location and the Risk of Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. **PLoS One**, Australia, v. 5, n. 1, p. e8803, 20 jan. 2010.
- VELÁZQUEZ-WONG, AC *et al.* Identification of duchenne muscular dystrophy female carriers by fluorescence in situ hybridization and RT-PCR. **Genet Test**, Mexico, v. 12, n. 2, p. 221-223, 15 jun. 2008.
- VERMA, S *et al.* Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, New York, v. 56, n. 2, p. E12-E15, 16 jul. 2017.
- VIGGIANO, E *et al.* Determining the role of skewed X-chromosome inactivation in developing muscle symptoms in carriers of Duchenne muscular dystrophy. **Human Genetics**, Italy, v. 135, n. 7, p. 685-698, 21 abr. 2016.
- WALKER W, CONNETT G. Manifesting carriage of a Duchenne muscular dystrophy mutation: an unusual cause of impaired lung function in CF. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2010 Jul 01;103(Suppl 1):S27-S29.
- ZHONG, J *et al.* Clinical and genetic characteristics of female dystrophinopathy carriers. **Molecula Medicine Reports**, China, v. 19, n. 4, p. 3035-3044, 25 fev. 2019.

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Pesquisador: Dra Hanid Fontes Gomes / Orientadores: Dr Flavio Sztajnbok e Dra Alexandra Pruffer

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa “Avaliação clínica e laboratorial das mães de pacientes com Distrofia muscular de Duchenne”. Antes de decidir se participará, é importante entender por que o estudo está sendo feito e o que ele envolverá. Reserve um tempo para ler cuidadosamente as informações a seguir e discuta-as com sua família, amigos e seu Médico, se desejar. Faça perguntas se algo não estiver claro ou se quiser mais informações. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não que participe deste estudo.

Este estudo tem como objetivo a avaliação clínica das mães de filhos portadores de Distrofia muscular de Duchenne, Sabidamente as mães podem manifestar problemas relacionados ao de seus filhos em menor escala, mas pouco sobre isso tem sido abordado.

Sua avaliação será realizada através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), consiste em perguntas práticas com enfoque não só na educação formal, e será feito em no máximo 10 minutos, sempre durante as consultas, com pontuação máxima de 30 pontos; do Eletrocardiograma em busca de problemas no coração; coleta de sangue para ver a creatinofosfoquinase (CPK) que tende a estar altas em portadoras; testagem de força muscular através do “*Medical Research Council (Conselho Médico de Pesquisas)*” e gradua de 0 a 5, respectivamente de pior força para melhor.

Você é quem decide se gostaria de participar ou não deste estudo. Se decidir participar do estudo “Avaliação clínica das mães de pacientes com Distrofia muscular de Duchenne”, você receberá duas vias deste documento que deverão ser assinadas e uma ficará com você e outra conosco.

Os riscos do estudo são mínimos. Todos os cuidados serão tomados para manter o anonimato. Os resultados dos seus testes serão explicados para você. O benefício direto será que você poderá saber como está sua condição cardíaca, intelectual e de força, para que, caso seja detectada alguma alteração, possa receber as devidas orientações e encaminhamentos para Cardiologia e Fisioterapia para outras unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Você deve guardar uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo foi revisado pelo seguinte Comitê de Ética em Pesquisa, formado por um grupo que se reúne para avaliar os projetos e assegurar que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas.

Nome: Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Ilha do Fundão – Cidade Universitária – Rio de Janeiro – RJ

Telefone: 2590-3842

Horário de Funcionamento: 2ª a 6ª feira de 9 às 15h

Se você precisar de informações adicionais sobre a participação no estudo, sobre os seus direitos ou sobre possíveis efeitos colaterais, ligue para o médico

Dra Hanid Fontes Gomes

Em: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira / Universidade Federal do Rio de Janeiro

Contato: (21) 3938-4816

Horários: 4ª (8 às 17hs), 5ª (08 às 12hs)

Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto pela participação de vocês neste estudo de pesquisa.

Assinatura do responsável

Assinatura da testemunha

Data

Apêndice 2

FICHA DE COLETA

| | |
|----------------------|--------|
| Prontuário do filho: | Idade: |
|----------------------|--------|

ESCOLARIDADE

| | |
|-----------------------|--|
| Grau de escolaridade: | |
|-----------------------|--|

| | |
|-----------------|-----------------------------------|
| Anos estudados: | Ingresso - Término/andamento - |
|-----------------|-----------------------------------|

RESULTADO DA CREATINOFOSFOQUINASE

| | |
|------------|--|
| Resultado: | |
|------------|--|

ELETROCARDIOGRAMA

| |
|--|
| |
|--|

AVALIAÇÃO DE FORÇA MUSCULAR

| | |
|----------------------------|--|
| Flexores de pescoço | |
| MEMBROS SUPERIORES: | |
| Deltóide | |
| Bíceps | |
| Triceps | |
| Metacarpofalangeanas | |

| | |
|----------------------------|--|
| MEMBROS INFERIORES: | |
| Iliopsoas | |
| Quadríceps femoral | |
| Tibial anterior | |
| Gastrocnêmios | |

| Avaliação da força muscular – escala 0-5 | |
|--|--|
| GRAU 5 | Força normal contra resistência total. |
| GRAU 4 | Força reduzida, mas há contração muscular contra resistência. |
| GRAU 3 | Movimentação articular apenas contra a gravidade, mas sem resistência do examinador. |
| GRAU 2 | Força articular e movimentação articular somente se a resistência da gravidade for removida. |
| GRAU 1 | Apenas esboço de movimento é vista ou sentido ou fasciculações são observadas. |
| GRAU 0 | Nenhum movimento é observada. |

Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.

Apêndice 3

| Tabela de resultados | |
|---|--|
| Idade | 26 a 52 anos e média de 38 ± 7 anos |
| Dosagem de CPK | Valores acima da normalidade encontrados em 18% das mães avaliadas. |
| Escolaridade | Em 50% das mães houve extrapolação do tempo esperado de nove anos para conclusão do EFC. (Gráfico 1) |
| Força muscular | O iliopsoas foi o músculo que de maior comprometimento (25,6%). |
| Associação entre CPK e déficit de força | Não foi observada. |
| Correlação entre CPK e idade materna. | Mães mais jovens apresentaram maiores valores de CPK. (Tabela 5) |
| MEEM | <p>Pontuação observada foi $25,7 \pm 3,8$ pontos. (Tabela 6)</p> <p>Pontuação máxima obtida em 89,7% das avaliadas na Orientação Espacial, 97,4% na Memória de fixação e 64,1% na Linguagem.</p> |
| EEG | <p>Em cinco avaliadas (20,8%) houve algum tipo de anormalidade.</p> <p>Anormalidades encontradas: Arritmia sinusal em duas participantes (8,3%), uma (4,2%) apresentou Infranivelamento do segmento ST, uma (4,2%) com ocasionais complexos prematuros supraventriculares.</p> |

Anexo 1

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação

| | | |
|-----|-----|--|
| () | () | Qual é (ano) (estação do ano) (dia do mês) (dia da semana) (mês) |
| () | () | Onde você está? (Estado) (país) (cidade) (lugar) (andar) |

Memória de fixação

| | | |
|-----|-----|--|
| () | () | Dê o nome de 3 objetos não relacionados: 1 segundo para dizer cada um (copo – mala – sol). Então peça para o paciente lhe falar os 3. Dê 1 ponto para cada resposta correta. Então repita até ele aprender todos os 3. Conte o número de tentativas e anote. |
|-----|-----|--|

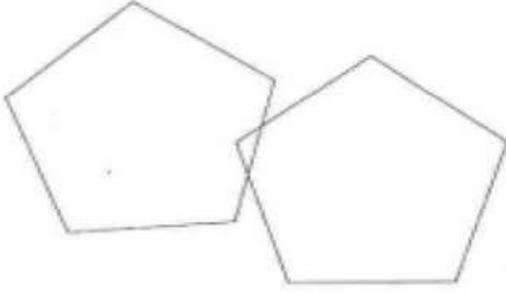
Atenção e cálculo

| | | |
|-----|-----|--|
| () | () | Calcular 100-7 cinco vezes, com seus resultados subsequentes. 1 ponto para cada resposta correta. Parar após 5 tentativas. Alternativamente soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. |
|-----|-----|--|

Memória de evocação

| | | |
|-----|-----|--|
| () | () | Pergunte sobre os 3 objetos repetidos acima. Dê um ponto para cada resposta correta. |
|-----|-----|--|

Linguagem

| | | |
|-----|-----|--|
| () | () | Mostre o pulso com o relógio e uma caneta, e peça ao paciente para nomeá-los. |
| () | () | Peça ao paciente para repetir a frase em apenas uma tentativa: "nem aqui, nem ali, nem lá" |
| () | () | Peça ao paciente para seguir o comando em 3 estágios: "pegue o papel com a mão direita, dobre-o no meio e coloque no chão. " |
| () | () | Escreva a frase "FECHE OS OLHOS" e peça ao paciente que a execute. |
| () | () | Peça ao paciente que escreva uma sentença. Deverá conter sujeito, verbo e fazer sentido. |
| () | () | Copie a figura abaixo:  |

Total de pontos (máximo 30 pontos)

Mãe:

Filho