



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Processos
Interativos dos Órgãos e Sistemas**

VERA LÚCIA DOS SANTOS ROCHA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS
COM DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA**

**Salvador
2011**

VERA LÚCIA DOS SANTOS ROCHA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção de grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles

Salvador
2011

Ficha catalográfica elaborada por Maria de Fátima Cleômenis Botelho,
Bibliotecária – CRB-5/908

R672a Rocha, Vera Lúcia dos Santos
Avaliação clínica e da qualidade de vida de indivíduos com distrofia muscular progressiva / Vera Lúcia dos Santos Rocha. – Salvador, 2011.

82f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2011.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles.

1. Distrofia muscular de Duchenne. 2. Doenças neuromusculares. 3. Distrofia muscular de Becker. 4. Qualidade de vida. I. Toralles, Maria Betânia Pereira. II. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.8-003.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos quinze dias do mês de dezembro de dois mil e onze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a Defesa Pública da Tese da Pós-graduanda **Vera Lúcia Santos Rocha**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Maria Betânia Pereira Toralles**, **Eduardo Pondé de Sena**, **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, **Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão** e **Iêda Franken Rodrigues**. O título da Tese apresentado foi **AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM Distrofia Muscular Progressiva Atendidos no CEPRED-BA**. Ao final dos trabalhos os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles Aprovado
Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena APROVADO
Profa. Dra. Rita de Cássia Saldanha de Lucena Aprovada
Profa. Dra. Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão Aprovada
Profa. Dra. Iêda Franken Rodrigues Aprovada

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos. Salvador, 15 de dezembro de 2011

Profa. Dra. MBToralles
Prof. Dr. J. Pondé
Profa. Dra. RSLucena
Profa. Dra. Emília Leão
Profa. Dra. Iêda Franken Rodrigues

Ao meu pai Carmito, com muito amor.

*Não pesquisamos apenas por causa da pesquisa,
mas sim levados pela intenção imediata de ajudar.*

Carl Gustav Jung

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Roberto Paulo Correia Araújo pelo exemplo de vida acadêmica e a busca da excelência.

À Profa. Maria Betânia Pereira Toralles pela gentileza em guiar-me nessa jornada heroica.

Aos colegas do curso, a maravilhosa experiência que é conhecer e gostar do outro. Nada se compara à possibilidade de enfrentar o novo com coragem e amizade.

À equipe do CEPRED através da sua diretora Normélia Quinto dos Santos, e coordenadoras Telma Ferraz e Sílvia Câmara por favorecerem a execução desse projeto.

Ao colega Maurício Cardeal pela colaboração na análise estatística do projeto.

Aos familiares e amigos pelo apoio e incentivo, especialmente Marli Quadros pelas dicas psicopedagógicas e Karla Rocha pelas leituras e considerações.

E aos pacientes e seus familiares: foi um “privilégio” estar com vocês!

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Conexões da distrofina e provável interrupção na DMD (PILGRAM, 2010). 18
- Figura 2** - Complexodistrofina-glicoproteínas no músculo esquelético (PILGRAM, 2010). 19
- Figura 3** - Cascatas de sinalização envolvendo o complexo distrofina-glicoproteínas (GUMERSON, 2011). 20
- Figura 4** - Paciente atendido por Duchenne e os desenhos baseados nas fotografias (TYLER, 2003). 25
- Figura 5** - Sinal de Gowers ou levantar miopático (TYLER, 2003). 26
- Figura 6** - Diagramas de dispersão entre escores absolutos de QV e idade de início dos sintomas de acordo com os domínios do WHOQOL abreviado. 53
- Figura 7** - Boxplots para escores absolutos de QV de acordo com os domínios do WHOQOL abreviado e a perda da marcha. 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Faixas etárias e eventos clínicos dos pacientes do estudo.	49
Tabela 2 - Atividades de vida diária e nível de independência dos pacientes avaliados.	50
Tabela 3 - Nível acadêmico dos pacientes com distrofia muscular progressiva.	50
Tabela 4 - Escores absolutos do WHOQOL abreviado de acordo com os domínios.	51
Tabela 5 - Escores relativos do WHOQOL abreviado de acordo com os domínios.	52
Tabela 6 - Escores relativos de QV e uso de medicação na população estudada.	52
Tabela 7 - Avaliação de QV e relação com dificuldade de aprendizagem na população estudada.	52

LISTA DE ABREVIATURAS, NOTAÇÕES E SIGLAS

AUQEI - *Autoquestionnaire Qualite de vie Enfant Image* – questionário de avaliação de qualidade de vida em crianças

AST - aspartato transaminase

CEPRED - Centro Estadual de Prevenção e Reabilitação de Deficiências

CPK - creatinofosfoquinase

DBMD - distrofia muscular de Duchenne/Becker

DMB - distrofia muscular de Becker

DMD - distrofia muscular de Duchenne

ENMG - eletroneuromiografia

PCR - reação em cadeia da polimerase

QI - quociente de inteligência

QV - Qualidade de Vida

WHOQOL abreviado - *World Health Organization Quality of Life* - questionário abreviado de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

ROCHA, Vera Lúcia dos Santos. *Avaliação clínica e da qualidade de vida de indivíduos com distrofia muscular progressiva*. Salvador, 2011. 82 f.; il. Tese (doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

RESUMO

As distrofias musculares de Duchenne e Becker são as formas mais comuns de distrofia muscular progressiva, caracterizadas por uma grave, progressiva e irreversível degeneração da musculatura esquelética, sendo a forma Becker mais branda e de evolução mais tardia. Apresentam um padrão de herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X. As manifestações clínicas da forma Duchenne iniciam-se na infância, evoluem com perda da deambulação em torno dos doze anos de idade, com acometimento das funções cardíaca e pulmonar, ocorrendo o óbito geralmente após os vinte anos de idade. **Objetivos** – Analisar a qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva através do questionário WHOQOL abreviado e descrever a situação clínica, diagnóstica e terapêutica de pacientes com distrofia muscular progressiva no estado da Bahia. **Metodologia** – Realizou-se uma busca ativa de prontuários dos pacientes atendidos em um centro de referência para pessoas com deficiência no estado da Bahia e da demanda espontânea de pacientes que chegaram ao serviço durante o estudo. Foram efetuadas avaliação clínica dos pacientes e aplicação do questionário de qualidade de vida WHOQOL abreviado. **Resultados** – Foram avaliados 21 pacientes com história clínica e exames indicativos de distrofia muscular progressiva. A idade dos indivíduos, no momento de inclusão no estudo, variou de 6 a 23 anos. A idade de diagnóstico variou de 0,1 a 13,3 anos. A perda da deambulação com consequente uso da cadeira de rodas foi observada em 9 pacientes (42,8%). Oito pacientes (38,1%) estavam em uso de corticoide. História familiar de distrofia muscular estava presente em 12 pacientes (57,1%). Em todos os domínios do questionário WHOQOL abreviado, houve associação inversa entre QV e idade de início dos sintomas, sendo mais evidente no domínio de relações sociais ($r=-74,8$). **Conclusões** – Verificou-se que, quanto mais tardio o início da doença, pior a qualidade de vida do paciente com distrofia muscular progressiva. A perda da marcha foi um fator consistente na piora da qualidade de vida em todos os domínios analisados. Observou-se uma demora no diagnóstico de pacientes com distrofia muscular progressiva dentre os indivíduos estudados. Nesse grupo de pacientes, observou-se que o diagnóstico foi predominantemente clínico, seguido da dosagem sérica de CPK.

Palavras-chave: distrofia muscular progressiva. distrofia muscular de Duchenne. distrofia muscular de Becker. qualidade de vida.

ROCHA, Vera Lúcia dos Santos. *Clinical and quality of life of individuals with progressive muscular dystrophy*. Salvador, 2011. 82 f.; il. Thesis (D.Sc.) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2011.

ABSTRACT

The muscular dystrophies, Duchenne and Becker are the most common forms of progressive muscular dystrophy, characterized by a severe, progressive and irreversible degeneration of skeletal muscles, and the milder Becker forms. Show a pattern of autosomal recessive inheritance linked to chromosome X. The clinical manifestations of Duchenne form begin in childhood, progresses to loss of ambulation around the age of twelve, with involvement of heart and lung functions, and death usually occurs after the age of twenty. **Objectives:** To assess quality of life of patients with progressive muscular dystrophy through the WHOQOL-bref and describe the clinical presentation, diagnosis and treatment of patients with progressive muscular dystrophy in the state of Bahia. **Methodology:** it was an active search for records of patients treated at a referral center for people with disabilities in the state of Bahia and spontaneous demand of patients who came to the facility during the study. We conducted the clinical evaluation of patients and application of quality of life questionnaire WHOQOL-bref. **Results:** 21 patients were evaluated with clinical history and examination indicative of progressive muscular dystrophy. The subjects' ages at the time of inclusion in the study ranged from 6 to 23 years. Age at diagnosis ranged from 0.1 to 13.3 years. The loss of ambulation with subsequent use of the wheelchair was observed in 9 patients (42.8%). Eight patients (38.1%) were using corticosteroids. Family history of muscular dystrophy was present in 12 patients (57.1%). In all domains of WHOQOL-bref was shortened inverse association between QOL and age of onset of symptoms, being more evident in the field of social relations ($r = -0.748$). **Conclusions:** It was found that the later the onset the worse the quality of life of patients with progressive muscular dystrophy. The loss of the march was a consistent factor in the worsening quality of life in all areas analyzed. There was a delay in diagnosis of patients with progressive muscular dystrophy among the subjects studied. In this group of patients was observed that the predominantly clinical diagnosis was followed by serum CPK.

Keywords: progressive muscular dystrophy. Duchenne muscular dystrophy. Becker muscular dystrophy. quality of life.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 DISTROFINA	17
2.2 DISTROFINOPATIAS	21
2.3 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE	20
2.3.1 Histórico	21
2.3.2 Padrão de Herança	22
2.3.3 Fisiopatologia	24
2.3.4 Manifestações Clínicas	24
2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	30
2.5 TRATAMENTO	31
2.6 PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES SECUNDÁRIAS	33
2.7 TERAPIA GÊNICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO	33
2.8 ASPECTOS PSICOSSOCIAIS	34
2.9 QUALIDADE DE VIDA E DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ESTUDOS BRASILEIROS	35
2.10 DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER	35
2.11 NOVAS PESQUISAS – MODELOS ANIMAIS	36
2.12 QUALIDADE DE VIDA: DADOS HISTÓRICOS E CONCEITO	36
2.12.1 Desenvolvimento do WHOQOL Abreviado	37
2.12.2 Qualidade de Vida na Infância	39
3 OBJETIVOS	42
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4 METODOLOGIA	44
4.1 DESENHO DE ESTUDO	45
4.2 PERÍODO DE COLETA DE DADOS	45
4.3 LOCAL DE ESTUDO	45
4.4 AMOSTRA	45
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	45

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45
4.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	45
4.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO	46
4.9 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	47
5 RESULTADOS	48
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÕES	63
8 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS	65
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	74
ANEXO A – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	77
ANEXO B – OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	78
ANEXO C - WHOQOL ABREVIADO – VERSÃO EM PORTUGUÊS	79

1INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne é considerada a doença genética letal mais comum, caracterizada por grave degeneração da musculatura esquelética (MALIK et al., 2010), causada por mutações no gene que codifica uma proteína denominada distrofina, cuja ausência é responsável pelo quadro clínico da doença (JORGENSEN et al., 2011). O músculo distrófico possui maior susceptibilidade a lesões, processos inflamatórios e degenerativos (DECONINCK; DAN, 2007).

Essa doença afeta 1 em 3.600-6.000 recém-nascidos do sexo masculino (BUSHBY et al., 2010a), apresenta padrão de herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo X, e aproximadamente um terço dos casos é decorrente de mutações novas do gene DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) (MALIK et al., 2010). As manifestações clínicas iniciam-se na infância e são caracterizadas por fraqueza muscular proximal progressiva, que atinge inicialmente a cintura pélvica, ocasionando ao indivíduo dificuldade de correr e subir escadas, além de quedas frequentes e contraturas musculares. Evolui, posteriormente, para acometimento da cintura escapular e, progressivamente, ocorre perda da deambulação. As crianças acometidas tornam-se dependentes de cadeira de rodas em torno dos doze anos de idade. Em seguida, ocorre também acometimento das funções cardíaca e pulmonar. O óbito geralmente acontece após os vinte anos de idade (DARRAS; KORF; URION, 1993).

Um terço dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne também possui retardo mental, provavelmente devido a mutações na expressão da distrofina e outros produtos cerebrais do gene DMD (DAOUD et al., 2009). O déficit mental não é progressivo e não está relacionado com a gravidade da distrofia muscular (PILGRAM et al., 2010).

O diagnóstico é realizado com base na história clínica e familiar, com a realização de exames laboratoriais, eletroneuromiografia, biópsia muscular e pesquisa molecular da mutação (DARRAS; KORF; URION, 1993).

Não existe cura para essa patologia, mas novas e promissoras terapias moleculares estão sendo extensivamente estudadas (WOOD; GAIT; YIN, 2010). Protocolos de tratamento foram desenvolvidos e estão ajudando a prolongar a sobrevida, melhorando a qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Entretanto, o manejo dos sintomas e complicações permanece como a única intervenção que pode ser, no momento, oferecida aos pacientes (GUGLIERI; BUSHBY, 2010).

O paciente acometido com distrofia muscular de Duchenne deve ser submetido a acompanhamento com abordagem multidisciplinar, visando à melhora da função motora e da qualidade de vida, além da inserção social.

É um desafio para a equipe de saúde cuidar do paciente com distrofia muscular progressiva: escolher adequadamente os meios diagnósticos a serem utilizados diante dos recursos disponíveis, quando iniciar o tratamento farmacológico e quando interrompê-lo, além de assistir à família e ao paciente nas dúvidas quanto à doença, sua evolução e seu prognóstico.

Assim, é importante que questionários de qualidade de vida sejam aplicados a pacientes com doenças progressivas e incapacitantes para se propiciar melhor assistência dos profissionais de saúde.

A utilização de instrumentos curtos, com características psicométricas satisfatórias, como o WHOQOL abreviado, alia o bom desempenho com a praticidade de uso, servindo como alternativa útil para um estudo que se proponha a avaliar qualidade de vida no Brasil (FLECK et al., 2000).

O WHOQOL abreviado é utilizado em diversos países e em diferentes grupos de pessoas, demonstrando muitas possibilidades de uso em uma perspectiva internacional e transcultural.

Há poucos estudos no Brasil que avaliam a qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva, e este é o primeiro estudo que utiliza o WHOQOL abreviado como questionário de avaliação de qualidade de vida para indivíduos com essa enfermidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O termo distrofia muscular progressiva engloba um grupo de várias doenças genéticas caracterizadas pela degeneração progressiva do tecido muscular. Atualmente, são descritos mais de 40 tipos de distrofias musculares, que se diferenciam a depender da idade de início dos sintomas (desde o nascimento, na infância, na adolescência ou na idade adulta), da gravidade dos sintomas, da velocidade de progressão da doença, dos músculos que são preferencialmente afetados e do mecanismo de herança genética envolvido (NEUEN-JACOB, 2009).

As formas mais comuns de distrofia muscular progressiva são a distrofia muscular de Duchenne e a distrofia muscular de Becker, ambas resultantes de mutações no gene que codifica a proteína denominada distrofina (MUIR; CAHMBERLAIN, 2009). A distrofina organiza e estabiliza microtúbulos e pode ser classificada como uma *cytolinker* (molécula de ligação) no músculo esquelético (PRINS et al., 2009).

2.1 DISTROFINA

A distrofina é uma proteína do complexo distrofina-glicoproteína, que liga o citoesqueleto da fibra muscular à matriz extracelular, através da membrana celular. Tem papel vital em manter a estrutura e a função muscular (COLLINS; MORGAN, 2003). Foi identificada por Louis Kunkel em 1987, após a descoberta do gene mutante causador da distrofia muscular de Duchenne. O locus genético é Xp21, e o gene possui 79 exons, produzindo RNAm de 14,6Kb e uma proteína com mais de 3.500 resíduos de aminoácidos. É considerado o maior gene conhecido até o momento, pois mede 2,5Mb (0,1% do genoma humano) (MALIK et al., 2010). O peso molecular é de 427kDa (PERRONNET; VAILLEND, 2010).

A distrofina compreende quatro domínios: um domínio N terminal ligado à actina, um grande domínio de repetições *spectrina-like*, um domínio rico em cisteína e um domínio C terminal. O domínio N terminal está ligado à actina citoplasmática, e a região C terminal está ligada a um complexo de proteínas do sarcolema e glicoproteínas conhecidas coletivamente como proteínas associadas à distrofina (DAPs) ou glicoproteínas associadas à distrofina (DAGs). A alfa-distroglicana, um dos componentes do complexo DAPs, é conhecida por ligar ao músculo uma laminina específica, a merosina, importante componente da matriz extracelular, indicando, então, um possível papel para a distrofina, como parte de uma ligação entre o citoesqueleto intercelular e a matriz extracelular. A alfadistroglicana também tem sido identificada como um receptor para a agrina, uma proteína responsável pela agregação dos

receptores de acetil colina à junção neuromuscular. Nos pacientes com DMD, com a falta de distrofina, os níveis de todas as DAPS estão significativamente reduzidos. Isso ocorre porque não há distrofina para ancorar o complexo distrofina-glicoproteína (Figura 1) (GREENBERG et al., 1996).

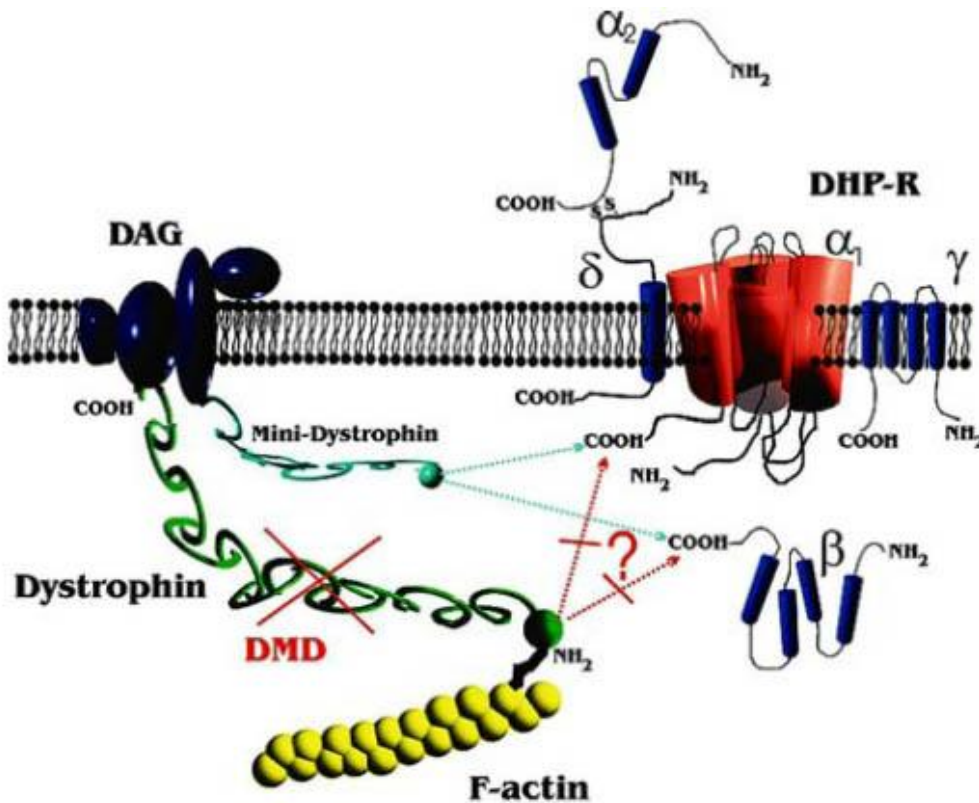


Figura 1 -Conexões da distrofina e provável interrupção na DMD (PILGRAM et al., 2010).

A distrofina está predominantemente expressa na musculatura e no sistema nervoso. As três distintas variantes Dp427, que são transcritas de diferentes *promoters* e possuem diferentes primeiros exons, são expressas no músculo esquelético Dp427M, no cérebro Dp427B e nas células de Purkinje Dp427P. A Dp260 é expressa na retina, a Dp140 no cérebro e rins, a Dp116 no sistema nervoso periférico e a Dp71 é uniformemente expressa, embora esteja mais presente no cérebro. Nos mamíferos, há duas proteínas significativamente homólogas à distrofina: a utropina e uma proteína muito menor, relacionada à distrofina DRP2 (PILGRAM et al., 2010).

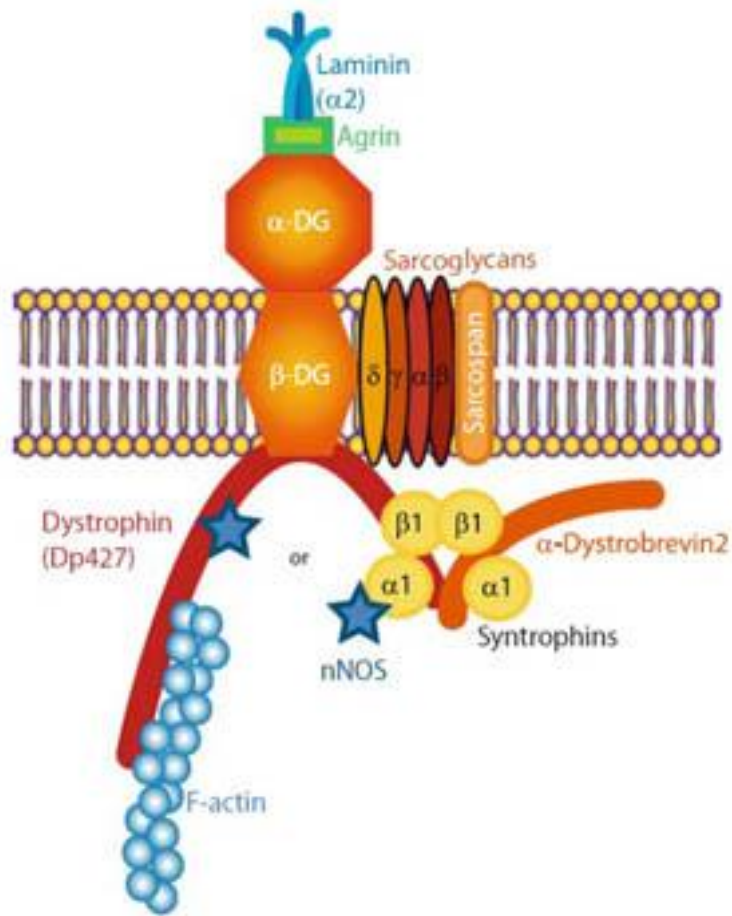


Figura 2 – Complexo distrofina-glicoproteínas no músculo esquelético (PILGRAM et al., 2010).

O complexo distrofina-glicoproteínas está presente principalmente nas fibras musculares, e é composto por diversos tipos de proteínas, voltadas tanto para o citoesqueleto das miofibras quanto para a matriz extracelular. Deficiências nas proteínas do complexo distrofina-glicoproteína levam à instabilidade do complexo como um todo, gerando diferentes tipos de distrofias musculares progressivas (DARRAS; KORF; URION, 1993). Muitos componentes desse complexo têm sido identificados, incluindo as distrobrevinas, as sintrofinas, a distroglicana, as sarcoglicanas e o sarcospan. Juntamente com a distrofina, essas proteínas formam um grande e heterogêneo grupo molecular que difere em composição a depender dos tecidos ou órgãos onde os componentes são expressos (Figura 2) (PILGRAM et al., 2010).

A distrofina compartilha características com outras proteínas do citoesqueleto, tais como a espectrina e a alfa-actinina, mas a função precisa da distrofina ainda não está esclarecida. Um possível papel dessa proteína pode estar relacionado à integridade e ao

alinhamento da membrana plasmática às miofibrilas durante a contração muscular e o relaxamento (PERRONNET; VAILLEND, 2010).

No músculo, o complexo distrofina-glicoproteínas é necessário para a estabilidade da membrana plasmática, por ligar o citoesqueleto de actina à matriz extracelular. A ruptura do complexo provocada pela ausência de distrofina faz com que o sarcolema se torne susceptível a dano mecânico durante a contração, resultando na degeneração muscular. Mais recentemente, tem sido evidenciado que o complexo distrofina-glicoproteínas funciona como um arcabouço para as proteínas envolvidas na sinalização celular. Também tem sido demonstrado que esse complexo é necessário para manutenção da homeostase de cálcio (FRIEDRICH et al., 2008).

É provável que essa proteína estabilize a membrana muscular durante repetidos ciclos de contração muscular. Na sua ausência, a interação normal entre o sarcolema e a matriz extracelular é perdida e, como consequência, a fragilidade osmótica da fibra muscular torna-se aumentada, permitindo a degeneração (Figura 3) (GUMERSON; MICHELE, 2011).

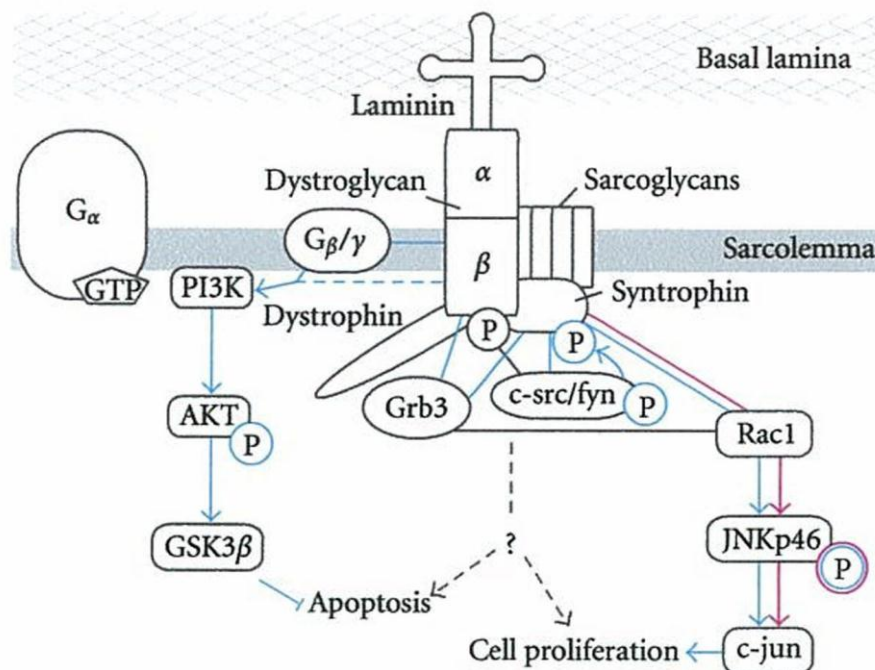


Figura 3 - Cascatas de sinalização envolvendo o complexo distrofina-glicoproteínas (GUMERSON; MICHELE, 2011).

2.2 DISTROFINOPATIAS

As distrofinopatias constituem um grupo de doenças que incluem a distrofia muscular de Duchenne, a distrofia muscular de Becker e a miocardiopatia dilatada ligada ao cromossomo X, todas causadas por mutações no gene DMD (LÓPEZ-HERNÁNDEZ; VÁSQUEZ-CARDENAS; LUNA-PADRÓN, 2009).

2.3 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

2.3.1 Histórico

Em 1851, numa reunião da Sociedade Real de Medicina e Cirurgia, Edward Meryon, um médico inglês, descreveu em detalhes a apresentação clínica dessa doença, que começa na infância com progressiva fraqueza muscular e leva à morte na adolescência. Ele demonstrou que a doença tinha um caráter familiar, que afetava somente meninos, que se tratava de uma enfermidade muscular e não encontrou alterações em nervos da coluna e gânglios. Além disso, o detalhado estudo histológico levou-o a concluir que a membrana muscular ou sarcolema estava “quebrada” e destruída. Essa observação foi muito importante, porque agora é sabido que o defeito primário da doença reside no sarcolema. Porém as observações de Meryon foram negligenciadas por muitos anos, e essa doença recebeu o epônimo associado a Duchenne em Paris (EMERY, 2002).

Então, sete anos depois, o neurologista francês Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne relatou o caso de um menino de nove anos que perdeu a capacidade de andar devido a uma doença muscular. No ano de 1868, publicou 13 casos da mesma enfermidade, fez inúmeras observações importantes em relação aos sinais e sintomas da doença, inclusive o fato de que a deterioração intelectual poderia fazer parte do quadro clínico da doença. Concluiu que a doença era transmitida por herança genética, afetava principalmente meninos e se caracterizava por ter origem muscular (PARENT, 2005; RONDOT, 2005).

Anos após Duchenne publicar essa série de casos, o neurologista inglês William Gowers descreveu o modo como os meninos afetados pela doença tentavam levantar-se do chão, e essa manobra passou a ser conhecida como o sinal de Gowers (TYLER, 2003b).

Em 1955, Peter Emil Becker descreveu uma variante menos severa de distrofia muscular caracterizada por um fenótipo mais leve, a qual foi denominada de distrofia muscular de Becker.

Com a técnica de DNA recombinante, em 1985, descobriu-se que um gene, quando defeituoso, causa a distrofia muscular de Duchenne e a distrofia muscular de Becker. E, em 1987, foi identificada a ausência ou diminuição de uma proteína denominada distrofina nos meninos afetados (KUNKEL et al., 1985; MARTINVILLE et al., 1985). Assim, a distrofia muscular de Duchenne foi a primeira doença genética a ter seu gene localizado, isolado e clonado, com identificação da proteína por ele codificada (DUBOWITZ, 1992).

A distrofia muscular de Duchenne e a distrofia do tipo Becker são doenças genéticas causadas por mutações no mesmo gene, o gene DMD (sigla de *Duchenne Muscular Dystrophy*), localizado no cromossomo X (região Xp21) (MARTINVILLE et al., 1985).

Alterações na sequência do gene DMD, principalmente deleções (perda de DNA) e duplicações (ganho de DNA), constituem a causa da doença em aproximadamente 65% dos casos. Nos casos restantes, ocorre uma pequena alteração na sequência gênica, chamada de mutação de ponto (MALIK et al., 2010).

O gene DMD codifica uma proteína denominada distrofina que, juntamente com outras proteínas, forma um complexo localizado na membrana da célula muscular, participando da regulação da permeabilidade dessa membrana (PERRONNET; VAILLEND, 2010).

A correlação entre o tamanho da deleção do gene DMD e a gravidade da doença não está totalmente elucidada. As deleções que causam o quadro clínico de Duchenne provocam uma mudança no quadro de leitura do gene, levando à ausência da proteína distrofina (DUBOWITZ, 1992).

Já na distrofia de Becker, embora as deleções parciais também sejam a principal causa da doença (80% dos casos), a maioria dessas deleções corresponde à perda de um múltiplo exato de códons, não ocorrendo uma mudança no quadro de leitura do gene. Assim, alguma distrofina ainda é produzida, mesmo que parcialmente funcional (DUBOWITZ, 1992).

Em resumo, anormalidades quantitativas ou qualitativas da distrofina justificam as diferenças de gravidade de apresentação clínica entre as duas principais formas de distrofia muscular progressiva.

2.3.2 Padrão de Herança

As distrofias musculares do tipo Duchenne e Becker apresentam um padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X. Assim, um homem portador de mutação no gene DMD será sempre afetado, já que possui apenas um cromossomo X. Já a mulher portadora da

mutação do gene DMD não será afetada pela doença, porque seu outro cromossomo X possui uma cópia íntegra do gene, capaz de produzir a proteína distrofina normal. Por esse motivo, os afetados são do sexo masculino, e a mutação é transmitida por mulheres assintomáticas (DARRAS; KORF; URION, 1993).

A maioria dos casos de DMD está associada com grandes deleções ou duplicações intragênicas. A deleção de um ou mais exons é o defeito molecular mais comum do gene DMD, e ocorre em aproximadamente 65% dos casos de DMD (e 85% dos casos de BMD). A duplicação de um ou mais exons ocorre em 6 a 10% dos casos de DMD ou BMD; e a maioria dos casos remanescentes é devida a mutações em ponto, pequenas inserções-deleções ou mudanças no sítio de *Splice*. Rearranjos complexos e mudanças intrônicas profundas acontecem em aproximadamente 2% dos casos de DMD (LAING, 2011). Cerca de 1/3 dos casos resulta de mutações “de novo”, sem história familiar, e 2/3 são herdados de mães portadoras. A detecção e identificação de mulheres portadoras e não portadoras são importantes para o aconselhamento genético (HUNG et al., 2006).

Apesar do padrão recessivo ligado ao cromossomo X, em raros casos, a doença também pode ser manifestada nas mulheres. Estudos clínicos e bioquímicos têm mostrado que mulheres com miopatia primária têm, na verdade, uma distrofinopatia, a despeito de uma história familiar negativa de DMD. Setenta por cento das mulheres heterozigotas portadoras de DMD mostram níveis elevados de CPK, e esse é, geralmente, o único achado fisiopatológico. A análise da deleção das mulheres DMD afetadas pode ser feita por PCR ou por *southernblot*. Entretanto, a garantia de mulheres portadoras através dessas técnicas é frequentemente difícil, devido à presença do cromossomo X normal que mascara a deleção patogênica na sua contraparte mutante (GILIBERTO et al., 2003).

Anand et al. (2009), descreveram o caso de uma mulher indiana de 35 anos de idade com história sugestiva de início insidioso de fraqueza muscular proximal nos membros inferiores e com panturrilhas volumosas desde os dez anos de idade. Sua história familiar revelou que um irmão mais velho sofreu de uma fraqueza muscular progressiva, com morte aos 17 anos de idade. Seu filho mais jovem, de 9 anos de idade, também exibia panturrilhas volumosas e tinha desenvolvido sintomas similares nos últimos 4 ou 5 anos. Realizou ENMG com padrão miopático e sua biópsia de músculo foi sugestiva de leve distrofia muscular. Análise genética usando PCR revelou várias mutações em ponto que explicam a disfunção da distrofina e a patogênese tipo DMD. Alguns fatores responsáveis pela manifestação da distrofia muscular em mulheres portadoras incluem a presença de mutações em ambos os alelos do Xp21.1. Isso também inclui a possibilidade de a síndrome de Turner gerar tal quadro

clínico. Entretanto, esses fatores estão ausentes nesse caso. O efeito protetor exercido através do alelo X normal parece estar perdido nas portadoras que manifestam a doença. Os autores especulam que as mutações em ponto encontradas na análise molecular da mulher do estudo justifiquem o fenótipo DMD apresentado por ela (ANAND; VIBISH; PRABHAKAR, 2009).

A distrofia muscular de Duchenne é considerada a doença genética letal mais comum da infância. Afeta um em 3.600–6.000 recém-nascidos masculinos (BUSHBY et al., 2010a). Caracterizada clinicamente por uma severa, progressiva e irreversível fraqueza muscular (WINGEIER et al., 2010), sua prevalência na população é estimada ser 1,8–4,8 por 100.000 habitantes (SUGITA; TAKEDA, 2010).

2.3.3 Fisiopatologia

Com o avanço da doença, há repetidos episódios de necrose e regeneração da célula muscular. Esse processo é provavelmente iniciado pela quebra da membrana plasmática da célula muscular. Pequenas perdas da membrana podem ser reparadas, mas, geralmente, o processo de regeneração é inadequado. A microscopia eletrônica revela a ausência da membrana plasmática ao redor ou de toda uma parte da circunferência da fibra muscular (GUMERSON; MICHELE, 2011).

Como consequência do defeito da membrana, ocorre um influxo de íons cálcio que ativam proteases endógenas e induzem a quebra do disco Z da miofibrila, e esse é provavelmente o passo inicial no dano muscular (JORGENSEN et al., 2011), que provoca uma redução do número de células musculares e um aumento na variação de tamanho das fibras. Com o passar dos anos, essa reação torna-se extrema: as fibras musculares ficam alargadas e atrofiadas (DECONINCK; DAN, 2007). Com a completa progressão da doença, grande acúmulo de colágeno e de células gordurosas é visto entre as fibras musculares, e essas células são parcialmente responsáveis pela hipertrofia muscular (KOBAYASHI et al., 2009).

2.3.4 Manifestações Clínicas

- **ALTERAÇÕES MOTORAS**

Os primeiros sinais clínicos se iniciam antes dos cinco anos de idade e se apresentam com quedas frequentes e dificuldades para subir escadas, correr e levantar-se do chão, às

vezes associadas com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DARRAS; KORF; URION, 1993; BUSHBY et al., 2010a).

O comprometimento é simétrico, inicialmente seletivo dos músculos da cintura pélvica, atingindo, mais tarde, os membros superiores. Ocorre uma acentuação da lordose lombar, devido à fraqueza da musculatura extensora da coluna, o que provoca também uma marcha típica denominada anserina (andar de pato), com a característica báscula da bacia (Figura 4) (DARRAS; KORF; URION, 1993).

A hipertrofia das panturrilhas está presente em quase todos os casos, pelo menos em um estágio da doença. Ela decorre de uma progressiva necrose muscular, fibrose e infiltração gordurosa (Figura 4) (KOBAYASHI et al., 2009).

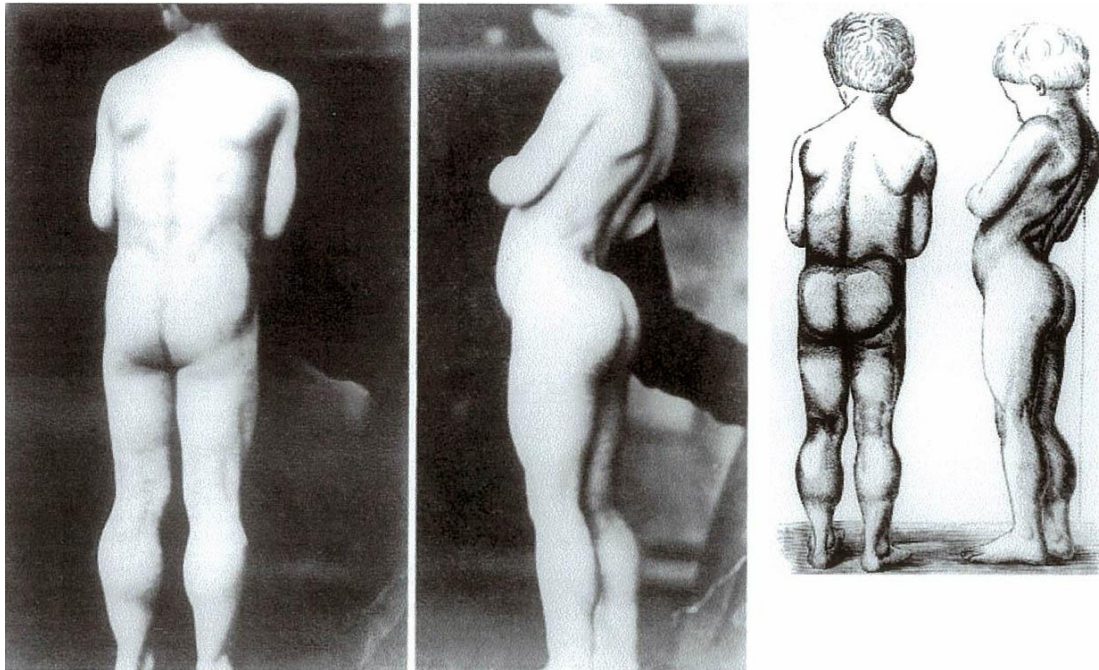


Figura 4 - Paciente atendido por Duchenne e os desenhos baseados nas fotografias (TYLER, 2003a).

Uma debilidade lentamente progressiva se instala, levando à incapacidade para deambular, no período de 10 anos a partir do início dos sintomas. Contraturas musculares e retrações dos tendões levam alguns pacientes a andar na ponta dos pés. Deformidades esqueléticas progressivas aparecem com o progredir da doença (DARRAS; KORF; URION, 1993).

É característico o sinal de Gowers, ou fenômeno do “levantar miopático”, que consiste em levantar-se apoiando sucessivamente as mãos nos diferentes segmentos dos membros

inferiores, de baixo para cima, como se a criança estivesse ascendendo sobre si mesma (Figura 5) (DARRAS;KORF; URION,1993; BUSHBYet al., 2010a).

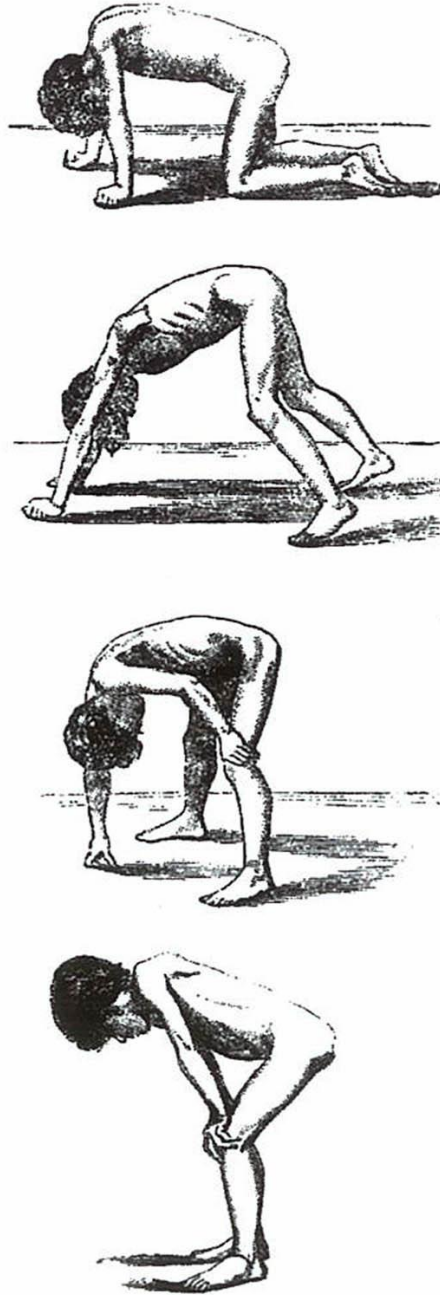


Figura 5 - Sinal de Gowers ou levantar miopático (TYLER, 2003a).

Após quatro a cinco anos da evolução da doença, é acometida também a cintura escapular, sobretudo os músculos serrátil, peitoral e, mais tarde, o bíceps e o braquiorradial, tornando impossível a abdução dos braços e causando o sinal da escápula alada (ao erguer os braços, as escápulas separam-se da parede posterior do tórax). O tórax vai se achatando no

sentido anteroposterior, e os músculos do pescoço são afetados mais tardiamente (DARRAS; KORF; URION, 1993).

- **ALTERAÇÕES RESPIRATÓRIAS**

Sintomas como fadiga, distúrbio do sono (pesadelos, insônia, terror noturno), cefaleia matinal, confusão mental ou desorientação, ansiedade, diminuição do apetite, perda de peso, voz tênue ou débil e tosse não efetiva são indicativos de hipoventilação pulmonar, decorrente do acometimento da musculatura respiratória, ou também de compressão da caixa torácica devido às deformidades da coluna vertebral (BACH; ALBA, 1990).

Em pesquisa realizada por Eagle et al. (2002), foi analisada a sobrevivência de pacientes com distrofia muscular de Duchenne a partir da melhoria da expectativa de vida desde 1967 e o impacto da ventilação noturna domiciliar. Os pacientes foram agrupados de acordo com a década da morte e se estavam ou não em regime de ventilação. Com base nos resultados, concluiu-se que a cardiomiopatia encurta significativamente a expectativa de vida de 19 anos para uma média de 16,9 anos. E que a ventilação noturna possibilita o aumentada expectativa de vida para 25 anos (EAGLE et al., 2002).

- **ALTERAÇÕES CARDÍACAS**

O papel do envolvimento cardíaco na distrofia muscular já tem sido reconhecido por décadas. Embora a extensão do envolvimento seja variável, a doença cardíaca está presente por volta dos vinte anos de idade em essencialmente todos os garotos com DMD e em aproximadamente 70% daqueles com BMD. A anormalidade cardíaca, na sua fase sintomática, está geralmente associada com falência cardíaca congestiva e com morte prematura. Tipicamente, os sintomas cardíacos aparecem mais tardiamente no curso da cardiomiopatia, em parte porque os indivíduos afetados estão geralmente presos à cadeira de rodas e frequentemente inativos fisicamente. Os sintomas cardíacos aparecem mais comumente em pacientes acima de 18 anos de idade (JEFFERIES et al., 2005).

Problemas respiratórios constituíam a principal causa de morte em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Com o advento de melhores cuidados respiratórios, é agora o envolvimento cardíaco que está se tornando a mais comum causa de morte nesses pacientes. Uma vez que o coração é afetado, há uma progressiva deterioração de sua função (AMEEN; ROBSON, 2010).

A cardiomiopatia dilatada é responsável por cerca de 20% da mortalidade dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Os mecanismos que levam à morte celular do cardiomiócito e à cardiomiopatia não são bem esclarecidos. Uma hipótese sugere que a falta de distrofina leva à instabilidade da membrana durante estresse mecânico e à ativação de entrada de cálcio na célula (FANCHAOUY et al., 2009).

Com a morte do cardiomiócito, ele é substituído por tecido fibroso, resultando no desenvolvimento de uma cardiomiopatia dilatada, que começa na base do ventrículo esquerdo e progride até envolver todo o ventrículo (FINSTERER; STÖLLBERGER, 2003; AMEEN; ROBSON, 2010).

Além da cardiomiopatia dilatada, muitos pacientes com distrofia muscular de Duchenne também podem desenvolver arritmias, como resultado do aumento do cálcio intracelular, o que causa contrações extras e contribui significativamente para a progressão clínica da doença (FINSTERER; STÖLLBERGER, 2003; AMEEN; ROBSON, 2010).

Inicialmente, o ecocardiograma é normal ou mostra anormalidades regionais de movimento da parede do miocárdio nas áreas de fibrose. Com a expansão da fibrose, ocorrem adicionalmente disfunção ventricular esquerda e arritmia ventricular. Nos estágios finais da doença, alteração sistólica pode levar à falência cardíaca e morte súbita (FINSTERER; STÖLLBERGER, 2003).

Todos os pacientes com distrofia muscular de Duchenne devem realizar eletrocardiograma e ecocardiograma após os 10 anos de idade, e depois pelo menos uma vez anualmente. Tem sido relatado que 90% dos pacientes com essa patologia têm achados eletrocardiográficos anormais. Entretanto, os achados eletrocardiográficos não são muito úteis em diagnosticar e monitorar a progressão da cardiomiopatia (AMEEN; ROBSON, 2010).

- **ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS**

As contrações musculares são comuns em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, decorrentes da fraqueza muscular e da fibrose que acomete o músculo distrófico. A contração dos músculos gastrocnêmio, sóleo e tibial posterior leva à formação do pé equinovaro. Com o avanço da doença, essas contraturas vão atingindo outros grupos musculares e causando mais deformidades.

A deformidade mais importante e que se desenvolve quase exclusivamente no paciente que não mais deambula é a escoliose. Em um estudo realizado com pacientes com DMD

submetidos à correção da escoliose, houve melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, fato também revelado pelos pais dos pacientes (TAKASO et al., 2010).

- **RETARDO MENTALE OUTRAS ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS**

Presença de comprometimento cognitivo não progressivo é agora amplamente reconhecido como um fator comum em uma substancial proporção de pacientes DMD (D'ANGELO et al., 2011). O próprio Duchenne já tinha observado um “caracter obtuso” de muitas das crianças DMD (DAOUD et al., 2009). Nenhuma relação tem sido documentada entre o nível de degeneração muscular e o prejuízo cognitivo, como também não há relação entre os níveis de CPK e o déficit cognitivo (CYRULNIK et al., 2007; KREIS et al., 2011).

Pesquisas sugerem que a defasagem cognitiva provavelmente está relacionada a mutações no gene distrofina. Com a identificação desse gene, o entendimento da patologia muscular tem melhorado, mas a etiologia do déficit intelectual associado à DMD permanece indefinida. Não há uma correlação consistente entre tipo, sítio ou extensão da deleção e o quociente de inteligência nos estudos genótipo-fenótipo de pacientes DMD. É importante ressaltar que a complexa organização genômica e a diversidade de isoformas produzidos por cada *promoter* interno ou alternativo do gene da distrofina dificultam o esclarecimento quanto a associações entre genótipo e fenótipo. O gene da distrofina tem, pelo menos, quatro *promoters* internos que dão origem a menores produtos da distrofina, Dp260, Dp140, Dp116 e Dp71. A mais abundante no cérebro é a Dp71. Apesar desses achados, é difícil prever as consequências dos defeitos no gene inteiro da distrofina ou de suas isoformas no desenvolvimento das funções cognitivas. Entretanto, estudos sugerem que rearranjos localizados na segunda parte do gene parecem ser preferencialmente associados com prejuízo cognitivo do que as mutações na parte proximal (DAOUD et al., 2009).

Bushby et al. (1995) investigaram a hipótese de que a natureza da mutação da distrofina poderia influenciar o desenvolvimento do retardo mental. Os autores não encontraram diferença significativa de quociente de inteligência entre os pacientes com deleção *promoter* e aqueles que não a apresentavam. Também não encontraram uma correlação entre o tamanho da deleção e a escala de quociente de inteligência. Porém concluíram que garotos com deleções distais têm maior probabilidade de ter retardo mental do que aqueles com deleções proximais.

Daoud et al. (2008) usaram abordagens complementares para explorar o papel do Dp71 na função neuronal e identificar mecanismos pelos quais a perda de Dp71 pode

prejudicar funções neuronais e cognitivas. Concluíram que a expressão de Dp71, em neurônios, tem um papel regulador na organização e função da sinapse glutamatérgica, o que fornece um novo mecanismo pelo qual a inativação de Dp71, com a associação de outros produtos do gene DMD, pode levar a uma aumentada severidade de retardo mental.

Há outras complicações neuropsiquiátricas associadas à DMD, tais como autismo, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo compulsivo, epilepsia, convulsão febril (PILGRAM et al., 2010). Autodepreciação, marginalização, depressão menor, sinais de insegurança, hipocondria, altos níveis de ansiedade, e pobre adaptação ao meio também têm sido observados nos pacientes DMD (SEKIGUCHI, 2009).

2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A dosagem sérica de enzimas musculares como aldolase, desidrogenase láctica e CPK apresenta-se elevada nos pacientes com distrofias musculares progressivas, devido à degeneração e destruição do tecido muscular (CASTRO-GAGO et al., 1985). Pacientes com DMD também apresentam elevação dos níveis de AST, o que tem sido atribuído ao colapso muscular e não a uma doença do fígado que é tradicionalmente associada com os níveis de AST. E estudos sugerem que o nível de triglicérides no sangue também pode servir como um biomarcador que indica a gravidade de DMD (CHEN; DUDLEY; BUTTE, 2010).

A eletroneuromiografia (estudo da atividade elétrica dos nervos e dos músculos) demonstra padrão miopático típico para as distrofias musculares progressivas (EMERYK-SZAJEWSKA; KOPEC, 2008).

A biópsia muscular pode ser realizada nos casos de diagnóstico mais difícil, sendo dispensável se o exame por método molecular (pesquisa de deleções em gene da distrofina) comprovar a existência de deleção; também pode ser dispensada quando há, na família, casos com quadro clínico semelhante, diagnóstico confirmado e padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X (RABIE; JOSSIPHOV; NEVO, 2007).

A pesquisa de deleções ou duplicações no gene da distrofina é o melhor exame para confirmar o diagnóstico de DMD, e pode ser realizado através de técnicas moleculares como PCR ou análise *Southern blot* (LÓPEZ-HERNÁNDEZ; VÁZQUEZ-CÁRDENAS; LUNA-PADRÓN, 2009).

2.5 TRATAMENTO

A abordagem multidisciplinar, com foco em medidas preventivas e antecipatórias e ainda a intervenção ativa direcionada aos aspectos primários e secundários da doença representam a melhor proposta terapêutica. Implementar estratégias que possam alterar favoravelmente a história natural da doença e melhorar a função, a qualidade de vida e a longevidade são também aspectos importantes (BUSHBY et al., 2010b).

O tratamento é sintomático, visando a uma melhor qualidade de vida para o paciente, com assistência aos cuidadores, uma vez que não existe tratamento específico e efetivo para esse grupo de enfermidades. Contudo opções de tratamentos alternativos podem retardar a progressão da doença. Nesse sentido, já foram tentados vários medicamentos e suplementos dietéticos, como aminoácidos, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores do hormônio do crescimento, inibidores de proteases, vasodilatadores, coenzima Q10, imunossuppressores e vitaminas, dentre outros (EMERY, 2002).

Os corticoides representam o grupo de drogas que melhor demonstrou eficácia no tratamento dos pacientes distróficos e sua introdução deveria acontecer o mais rapidamente possível (BUSHBY et al., 2010b).

- **PREDNISONA**

Artigos recentes enfatizam que um maior tempo de tratamento com corticoide produz importantes benefícios sem causar maiores efeitos colaterais, prolonga a deambulação por 2 a 5 anos, reduz a necessidade de cirurgia estabilizadora da coluna, melhora a função cardiopulmonar, retarda a necessidade de ventilação nasal não invasiva e aumenta a sobrevida e qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Portanto, agora, o aconselhamento educacional, vocacional e social é parte vital do tratamento de pacientes com essa enfermidade (MOXLEY et al., 2010).

A prednisona, usada desde 1970, é a droga mais amplamente empregada para o tratamento de DMD, pois diminui o ritmo de degeneração muscular e, em alguns casos, seu uso pode prolongar a capacidade de caminhar por dois ou mais anos. Há ainda uma melhora significativa na função respiratória e melhor preservação funcional do ventrículo esquerdo. Como mecanismo de ação, a prednisona é imunossupressora e anti-inflamatória (DARRAS;KORF; URION, 1993).

Testes controlados confirmam os efeitos positivos do uso da prednisona. Verifica-se aumento de força e massa muscular e preservação da função pulmonar e cardíaca, embora os níveis da enzima CPK permaneçam inalterados. Mas, quando há uma interrupção do seu uso, parece haver uma rápida perda dos benefícios adquiridos, não importando o tempo de uso da substância. Ainda não há um consenso na literatura sobre qual o melhor momento para se introduzir a corticoterapia, porém ele tem se tornado cada vez mais precoce. Protocolos orientam o início do uso a partir dos três anos de idade (BUSHBY et al., 2010a).

A administração de prednisona tem sido associada a alguma melhora em curto prazo. No entanto, seus efeitos colaterais em potencial constituem uma barreira para a utilização desse recurso no tratamento da distrofia muscular tipo Duchenne (MENDELLE et al., 1989).

Recomenda-se o uso da prednisona na dose de 0,75mg/kg/dia. Caso ocorram efeitos colaterais, a dose pode ser reduzida para 0,3mg/kg/dia, mantendo-se ainda os benefícios do uso da corticoterapia (MOXLEY et al., 2010).

Geralmente, a interrupção do uso do corticoide decorre de ganho de peso, alterações comportamentais, perda da deambulação, levando o paciente ao uso permanente da cadeira de rodas (MATTHEWSE et al., 2010).

- **DEFLAZACORT**

O deflazacort, uma metiloxazolina derivada da prednisolona, tem demonstrado possuir efeitos similares aos da prednisona, com um menor perfil de efeitos colaterais. Campbel e Jacob (2003) concluíram, mediante uma revisão sistemática, que o deflazacort é superior ao placebo, porém não há evidências de que seja superior à prednisona. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg/dia, quando disponível (MOXLEY et al., 2010).

Biggar et al. (2006), estudando indivíduos com DMD na segunda década de vida, após longo tempo de uso de deflazacort, e comparando-os com não tratados, verificaram que os tratados tinham, significativamente, melhor função pulmonar, não necessitavam de ventilação noturna e tinham menos escoliose. Os indivíduos tratados tinham menor estatura, mas não tiveram um excessivo ganho de peso. No entanto, 22 dos 40 tratados desenvolveram catarata assintomática. Fraturas ósseas ocorreram igualmente em ambos os grupos. Os autores concluíram que o deflazacort tem um significativo impacto sobre a saúde, a qualidade de vida e os custos de cuidados de saúde para pacientes com DMD e suas famílias, e está associado com poucos efeitos colaterais.

2.6 PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES SECUNDÁRIAS

Devido ao comprometimento cardíaco e pulmonar, o paciente necessita ser acompanhado por pneumologista e cardiologista, bem como realizar anualmente imunização para infecções por pneumococos e influenzas. Também está indicado o banho de sol e uma dieta rica e balanceada em cálcio e vitamina D, para melhorar a densidade óssea e reduzir os riscos de fraturas, além de controle de peso, para evitar obesidade (DARRAS; KORF; URION, 1993).

O exercício aeróbico é recomendado por alguns médicos, especialmente no início do curso da doença, quando a força residual é maior. Porém o excesso de exercícios e os exercícios de alta resistência devem ser evitados pelo risco de induzir lesões musculares. Para evitar a atrofia por desuso e outras complicações secundárias à inatividade, é necessário que todos os pacientes DMD participem regularmente de atividades de fortalecimento funcional, incluindo uma combinação de exercícios de recreação, natação e exercícios respiratórios (BUSHBY et al., 2010a).

2.7 TERAPIA GÊNICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Apesar de novas estratégias e resultados encorajadores, ainda existem várias limitações para a aplicação em larga escala da terapia gênica na DMD, que precisam ser superadas antes de se passar para ensaios clínicos. Grandes obstáculos incluem o tamanho do gene da distrofina, a necessidade de alcançar diferentes grupos musculares, a divisão ativa de células, resistência em longo prazo, e o alto risco de imunogenicidade (GUGLIERI; BUSHBY, 2010).

Sendo uma doença de caráter recessivo ligado ao cromossomo X, o risco de recorrência para os familiares é de 25%. Mulheres portadoras têm 50% de chance de transmitir a mutação do gene DMD em cada gestação. Filhos que herdaram a mutação serão afetados; as filhas que herdaram a mutação serão portadoras e poderão ou não desenvolver cardiomiopatia. Homens com distrofia muscular de Duchenne não se reproduzem, mas homens com distrofia muscular de Becker podem se reproduzir, e todas as suas filhas serão portadoras e nenhum dos seus filhos herdará do pai a mutação (DARRAS; KORF; URION, 1993).

2.8 ASPECTOS PSICOSSOCIAIS

Stevens et al. (1996) demonstraram que adolescentes com incapacidades físicas possuem boa autoestima, forte relações familiares e amigos, quando comparados com seus pares saudáveis. Porém, eles participam menos de atividades sociais e têm menos relações íntimas com seus amigos. Eles têm mais atitudes positivas em relação à escola e aos professores que seus pares saudáveis, mas sem muitos planos para a educação universitária. Os autores concluem que há um número de áreas críticas de risco para adolescentes com incapacidades físicas, para os quais esforços em promoção de saúde deveriam ser direcionados. Tais áreas incluem menores níveis de integração, orientação direcionada para o adulto, baixas aspirações educacionais e pobre conhecimento da sexualidade.

Um estudo chinês, com uma abordagem fenomenológica, realizou entrevistas com onze mães de pacientes com DMD. Os resultados demonstraram que a experiência de vida dessas mães foi tipificada pelo tema “lutando com a doença – *Racing with illness*”. Quatro categorias emergiram dos dados das entrevistas: perda de tempo e espaço, dor física e psicológica, prejuízo nas relações e dificuldades financeiras. Os resultados desse estudo podem ajudar no entendimento de experiências de mães de crianças com DMD e servem como importante referência para que governo, médicos, educadores e outras organizações de apoio forneçam a essas mães e a seus filhos um maior suporte e assistência com melhores cuidados (LEE et al., 2010).

Devido à fraqueza muscular progressiva, os pacientes com DMD necessitam de maior assistência em suas atividades de vida diária. Kenneson e Bobo (2010) conduziram uma pesquisa com cuidadoras de pacientes DBMD para avaliar a saúde psicossocial dessas mulheres. Eles receberam respostas de 1238 mulheres, sendo 24,2% delas eram cuidadoras de duas ou mais pessoas com DBMD. Um alto nível de resiliência foi reportado por 89,3% das cuidadoras. O estresse psicológico foi significativamente maior entre as cuidadoras do que na população em geral, porém 61,7% reportaram estar satisfeitas com suas vidas. Foi observada uma associação entre satisfação de vida e suporte social, resiliência, renda e a forma de DBMD. E trabalho fora de casa foi considerado um preditor de alto estresse. Os autores concluíram que intervenções focadas na resiliência e suporte social provavelmente melhorarão a qualidade de vida de cuidadoras de DBMD, e talvez também de cuidadoras de crianças com outras incapacidades ou que necessitam de cuidados especiais.

2.9 QUALIDADE DE VIDA E DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ESTUDOS BRASILEIROS

Longo-Araujo de Melo e Moreno-Valdes, em 2007, avaliaram a qualidade de vida de crianças com DMD e seus cuidadores através da escala AUQEI (*Autoquestionnaire Qualité de vie Enfant Image*), procurando identificar os domínios mais importantes da qualidade de vida de acordo com a percepção dos pacientes. Foram avaliadas 14 crianças e os resultados mostraram uma boa qualidade de vida e uma forte concordância entre as crianças e seus cuidadores.

Em estudo realizado no Brasil, Gonçalves et al. (2008) compararam a qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, por meio da escala AUQEI, sob a perspectiva dos próprios pacientes e a de seus cuidadores em relação a eles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as pontuações obtidas através da percepção das crianças e dos cuidadores. As mães julgaram que seus filhos possuem boa qualidade de vida, assim como eles próprios.

Simon et al. (2011) avaliou a qualidade de vida em 95 pacientes com distrofia muscular de Duchenne em diferentes idades através do uso do questionário *Life Satisfaction Index for Adolescents*. Os autores concluíram que, por não valorizar excessivamente os aspectos clínicos e abranger uma diversidade de circunstâncias cotidianas, esse instrumento é útil na avaliação da qualidade de vida das crianças com DMD, além de ser de fácil aplicação.

2.10 DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

Os sintomas e sinais da distrofia muscular tipo Becker são semelhantes aos da distrofia muscular de Duchenne, mas consideravelmente mais leves. O início de manifestação é mais tardio, a evolução é mais lenta, com um perfil clínico mais heterogêneo e pouca correlação entre o quadro clínico e os achados laboratoriais (RAMELLI et al., 2006).

Trata-se de uma patologia semelhante à distrofia muscular de Duchenne na distribuição da perda de massa muscular e fraqueza, que é principalmente proximal, mas o curso é mais benigno, com idade de início em torno dos 12 anos, e alguns pacientes não têm sintomas até muito mais tarde na vida. A perda da deambulação também varia, com início da adolescência em diante, com a morte geralmente na quarta ou quinta década de vida. Em alguns casos, como na distrofia muscular de Duchenne, um grau de deficiência mental está presente (EMERY, 2002).

2.11 NOVAS PESQUISAS – MODELOS ANIMAIS

Os modelos animais para DMD têm sido extensivamente estudados para melhor entendimento da base molecular da doença e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam ser aplicadas em humanos (MEADOWS; FLYNN; KLEIN, 2011).

Rizzuto et al. (2009), ao estudarem ratos distróficos mdx, que representam o modelo animal para DMD, demonstraram, através de seus resultados, que a distrofia muscular não envolve somente o músculo, mas também causa alterações nas propriedades viscoelásticas dos tendões, sugerindo um efeito parácrino do músculo esquelético alterado sob o tecido tendinoso.

Através de imagens de ultrassonografia, pesquisadores canadenses descreveram a presença de necrose calcificada intramuscular, concluindo que esse novo fator distrófico da degeneração muscular pode ser útil em estudos longitudinais de DMD *murine* e estudos de regeneração (AHMAD et al., 2010).

2.12 QUALIDADE DE VIDA: DADOS HISTÓRICOS E CONCEITO

Nas últimas décadas, o termo qualidade de vida (QV) tem sido amplamente utilizado, tanto na linguagem cotidiana quanto na linguagem científica. A saúde pública e a medicina têm focado sobre a qualidade de vida relacionada à saúde, que é a medida de bem estar percebida em relação ao estado funcional. Mas o conceito de qualidade de vida tem uma abordagem mais ampla e uma interdisciplinaridade que necessita ser considerada. Não há uma definição comumente aceita de qualidade de vida (LINDSTRÖM, 1994).

O estudo científico da qualidade de vida é complexo devido às diversas maneiras pelas quais o termo é usado na linguagem cotidiana. Para muitas pessoas, qualidade de vida é sinônimo de felicidade, ou de riqueza material, ou está associada a relações sociais e familiares. Do mesmo modo, noções como a de cidadania, de envolvimento com a comunidade e de contribuições para trabalho voluntário também tem sido indicadas na compreensão do conceito de qualidade de vida. Historiadores sociais enfatizam que o modo de percepção da qualidade de vida difere no tempo e entre diferentes culturas. Então, definições e ideais são dependentes das circunstâncias específicas sociais, culturais, espirituais e históricas nas quais nos encontramos (EISER; MORSE, 2001).

Como o conceito de qualidade de vida é abstrato e mal definido, é uma difícil área para pesquisa. É, entretanto, um excelente campo para estudo interdisciplinar, devido à sua

complexidade, exigindo um amplo entendimento dos limites das relações disciplinares e profissionais. A primeira tarefa é considerar os caminhos pelos quais as várias disciplinas têm abordado o conceito de qualidade de vida e analisar como relacionam qualidade de vida à saúde. Então uma definição geral de qualidade de vida é formulada e descreve os recursos essenciais da vida para um indivíduo, um grupo ou uma sociedade em termos de condições objetivas e subjetivas percebidas. Essa definição tem sido operacionalizada em um modelo geral de qualidade de vida que compreende quatro esferas da vida: uma esfera global, que representa a sociedade e o macroambiente; uma esfera externa, representada pelas condições socioeconômicas; uma esfera interpessoal, que representa a estrutura e a função do suporte social; e uma esfera pessoal, representado as condições físicas, mentais e espirituais. Esse modelo pode ter uma aplicação universal (LINDSTRÖM, 1994).

Assim sendo, o conceito de qualidade de vida é atualmente abraçado por três grandes ramos da ciência: a economia, a medicina e as ciências sociais. Cada um deles tem fomentado o desenvolvimento de uma visão bem diferente de como a qualidade de vida deve ser conceituada e medida. Porém quatro princípios da conceitualização de QV devem ser considerados: a QV é um construto multidimensional, influenciado por fatores pessoais e ambientais e por suas interações; deve ter os mesmos componentes para todas as pessoas; tem componentes subjetivos e objetivos; é reforçada pela autodeterminação, por recursos, propósito na vida, e por um sentimento de pertencimento. As características essenciais do conceito de QV estão embutidas nesses princípios (CUMMINS, 2005).

O Grupo de Qualidade de Vida da divisão de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (FLECK et al., 2000).

2.12.1 Desenvolvimento do WHOQOL Abreviado

A busca de um instrumento que avaliasse qualidade de vida dentro de uma perspectiva genuinamente internacional fez com que a Organização Mundial da Saúde organizasse um projeto colaborativo multicêntrico. O resultado desse projeto foi a elaboração do WHOQOL-100, um instrumento de avaliação de qualidade de vida composto por 100 itens, onde são explorados seis domínios: domínio físico, domínio psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade, religião, crenças pessoais (FLECK et al., 1999).

A versão em português dos instrumentos WHOQOL foi desenvolvida no Centro WHOQOL para o Brasil, no departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a coordenação do Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck (FLECK et al., 1999).

A tradução inicial para o português foi realizada por um tradutor com familiaridade com a tradução de instrumentos e conhecedor da literatura referente a ciências sociais. A formulação das questões, no original em inglês, segue uma metodologia que enfatiza clareza, objetividade e simplicidade, o que facilitou o processo de tradução. Optou-se por manter palavras de uso corrente na língua portuguesa. A retrotradução para o inglês por um tradutor independente mostrou que ela guardava forte semelhança com a versão do instrumento original (FLECK et al., 1999).

A necessidade de instrumentos curtos que demandem pouco tempo para seu preenchimento, mas com características psicométricas satisfatórias, fez com que o Grupo de Qualidade de Vida da OMS desenvolvesse uma versão abreviada do WHOQOL-100, o WHOQOL abreviado (FLECK et al., 2000).

O WHOQOL abreviado contém 26 questões, sendo duas questões gerais e as demais representam cada uma das 24 facetas que compõem o instrumento original. Assim, diferentemente do WHOQOL-100, em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de 4 questões, no WHOQOL abreviado cada uma é avaliada por apenas uma questão. Os dados que deram origem à versão abreviada foram extraídos do teste de campo de 20 centros em 18 países diferentes (FLECK et al., 2000).

O WHOQOL abreviado é composto por quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente:

- Domínio físico: dor e desconforto; energia e fadiga; sono e repouso; mobilidade; atividades da vida cotidiana; dependência de medicação ou de tratamentos; capacidade de trabalho.
- Domínio psicológico: sentimentos positivos; pensar, aprender, memória e concentração; autoestima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos; espiritualidade, religião, crenças pessoais.
- Domínio das relações sociais: relações pessoais, suporte (apoio) social, atividade sexual.
- Domínio do meio ambiente: segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; oportunidades

de adquirir novas informações e habilidades; participação em oportunidades de recreação e lazer; ambiente físico (poluição, ruído, trânsito, clima); transporte (FLECK et al., 2000).

O indivíduo deve ser adequadamente informado sobre o objetivo da aplicação do instrumento, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Deve também sentir-se à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas ao longo da aplicação. Uma vez que o paciente concorde em responder, é fundamental a obtenção do consentimento informado assinado pelas duas partes. Uma situação de privacidade deve ser buscada. O paciente não deve responder o instrumento acompanhado de familiar, conjugue ou companheiro de quarto. O instrumento deve ser respondido em somente um encontro. Deve ser enfatizado que todo o questionário refere-se às duas últimas semanas, independentemente do local onde o indivíduo se encontre. Ao término do questionário, é importante verificar se o paciente não deixou nenhuma questão sem resposta e se marcou somente uma alternativa por questão.

2.12.2 Qualidade de Vida na Infância

Os primeiros esforços para descrever a qualidade de vida na infância foram invariavelmente focados nos problemas funcionais, e geralmente em avaliações feitas por médicos. As primeiras avaliações foram baseadas em informações de questionários quanto à frequência escolar, relações sociais, e habilidades físicas (EISER; MORSE, 2001).

Muito do ímpeto para medidas mais formais de qualidade de vida da criança tem vindo de trabalhos da oncologia pediátrica e cuidados intensivos neonatais. A primeira tentativa formal para medir qualidade de vida é frequentemente creditada à Lansky e colaboradores. Essa avaliação é simples e complementada pelo pai ou pelo médico e permanece em uso até hoje (EISER; MORSE, 2001).

A partir de estudos simples e isolados, tem surgido uma grande e sofisticada literatura quanto à qualidade de vida na infância. Duas linhas de trabalho podem ser identificadas. Uma abordagem envolve esforços para desenvolver medidas genéricas ou “escalas de saúde” para uso na população pediátrica. Antes de 1990, instrumentos foram desenvolvidos, mas a definição de saúde empregada nessas abordagens estava arraigada aos resultados de morbidade e mortalidade. Era uma prática relativamente comum combinar crianças com diferentes doenças crônicas em uma única casuística e compará-las com crianças saudáveis. Uma segunda abordagem envolvia a avaliação de doenças específicas de crianças com doenças crônicas, ou submetidas a tratamentos inovadores. Esses primeiros estudos não tentaram

definir qualidade de vida ou medi-la de alguma maneira sistemática. Frequentemente, qualidade de vida era um conceito usado intercambiavelmente com “problemas sociais ou psicológicos”, ou era restrita a indicadores clínicos ou demográficos. Estudos que tentam avaliar o impacto de uma doença sobre o estilo de vida, ou comparar taxas de casamento e número de crianças entre diferentes grupos no estado da doença, poderiam ser considerados precursores do interesse atual sobre o tema (EISER; MORSE, 2001).

Bullinger e Ravens-Sieberer, usando banco de dados eletrônicos, identificaram cerca de 20.000 publicações relacionadas à qualidade de vida na medicina. Dessas,13% eram relevantes para a infância, sendo que a maioria relacionava-se à oncologia ou a transplantes. Outras condições que receberam atenção incluíam asma, epilepsia, diabetes e doenças reumáticas. As condições mais frequentemente estudadas incluíam aquelas com altas taxas de mortalidade e doenças nas quais o tratamento requer alto custo e cuidados. Outras condições mais prevalentes foram incluídas menos frequentemente (EISER; MORSE, 2001).

Mais recentemente, um número de revisões de medidas genéricas e específicas de doenças têm sido publicados. Essas revisões tentam clarear a falta de consenso relacionada à definição de qualidade de vida. Enquanto alguns incluem medidas gerais de desenvolvimento cognitivo, temperamento, vulnerabilidade ou atividades sociais como indicadores ou medidas próximas de qualidade de vida, outros adotam critérios mais estritos, limitando suas revisões a uma amostra finita de medidas compreensíveis de qualidade de vida, nos quais dados psicométricos são disponíveis (EISER; MORSE, 2001).

A qualidade de vida é geralmente conceituada como uma ampla avaliação de bem estar através de vários domínios. Já a qualidade de vida relacionada à saúde é considerada como um subdomínio dentro do construto mais global de qualidade de vida. Entretanto, foi visto que a qualidade de vida e a qualidade de vida relacionada à saúde foram comumente consideradas como funcionamento e estado de saúde. Embora estado funcional, saúde, qualidade de vida e qualidade de vida relacionada à saúde sejam expressões usadas como sinônimas, elas não são permutáveis. O estado funcional é definido como a habilidade da criança para executar as atividades diárias que são essenciais para atender a suas necessidades básicas, cumprir papéis, e manter saúde e bem estar. Estado funcional, portanto refere-se ao que a criança consegue fazer, enquanto qualidade de vida refere-se à forma como a criança se sente (DAVIS et al., 2006).

As crianças têm uma perspectiva única sobre sua própria saúde, e podem ser capazes de fornecer inestimável informação para os profissionais de saúde. Obter essa informação via autorrelato da criança é cada vez mais possível. Contudo não existem instrumentos ou

ferramentas para capturar suas expressões de saúde e bem estar de uma forma sistemática. Isso tem implicações muito práticas. Nem pais nem médicos são sempre capazes de responder sobre as experiências internas de saúde das crianças. Ser capaz de avaliar as percepções das crianças quanto a seu bem estar e suas experiências de sintomas somáticos e emocionais é crítico para gerir sua saúde bem como para entender como essas experiências podem influenciar suas realizações das tarefas do desenvolvimento e do funcionamento diário. O desafio é fornecer às crianças os meios para descrever importantes aspectos de seu bem estar físico e emocional. Independentemente da idade, para completar um inquérito de saúde, a pessoa precisa ter pelo menos um rudimentar autoconceito, entender as noções básicas de saúde e doença, ser capaz de prestar atenção, compreender as questões, discriminar entre respostas alternativas, lembrar experiências relacionadas à saúde e escrever uma resposta (REBOK et al., 2001).

Mesmo diante de dificuldades na conceituação de qualidade de vida, de dúvidas quanto à aplicação dos questionários, se genéricos de QV ou se específicos para QV relacionada à saúde, essa investigação ajuda os profissionais de saúde e cuidadores a compreenderem melhor o universo de quem convive com uma doença crônica, progressiva, ou sem cura definitiva, a exemplo da distrofia muscular progressiva.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva através do questionário WHOQOL abreviado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico dos pacientes com distrofia muscular progressiva nos indivíduos avaliados.
- Descrever os exames de diagnóstico realizados pelos indivíduos pesquisados.
- Verificar o tratamento e os recursos de reabilitação utilizados pelos pacientes do estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal sem grupo de comparação.

4.2 PERÍODO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi iniciada através de pesquisa de prontuário em julho de 2010 e finalizada com realização da avaliação clínica e aplicação do questionário de qualidade de vida até setembro de 2011.

4.3 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada no CEPRED (Centro Estadual de Prevenção e Reabilitação de Deficiências), localizado no Centro de Assistência à Saúde, órgão da Secretaria de Saúde do estado da Bahia. O CEPRED é uma unidade do Sistema Único de Saúde (SUS) cujo objetivo é desenvolver ações de prevenção secundária, reabilitação e assistência às pessoas com deficiência física, auditiva, mental e com ostomias, de forma integral, com equipe multiprofissional, num enfoque interdisciplinar, através de ações de média e alta complexidade.

4.4 AMOSTRA

Trata-se de amostra de conveniência e propositiva de indivíduos admitidos no CEPRED desde a inauguração em janeiro de 1999 até setembro de 2011.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico clínico de distrofia muscular progressiva, formas Duchenne e Becker, atendidos no CEPRED.

Residentes no estado da Bahia.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Déficit motor decorrente de outra causa associada (miopatias congênitas, paralisia cerebral, lesões traumáticas).

Déficit cognitivo que impossibilite a aplicação do roteiro de qualidade de vida.

4.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

1. Ficha médica com dados de anamnese e exame neurológico.
2. Questionário de qualidade de vida – WHOQOL abreviado

FASE 1: PESQUISA DE PRONTUÁRIO

Uma pesquisa em prontuários da instituição foi realizada pela médica responsável pelo estudo. Os prontuários foram selecionados a partir da triagem de um dos setores do órgão, que forneceu uma lista de prontuários de acordo com o CID 10, com o diagnóstico de miopatias: G710 (distrofia muscular), G728 e G729 (para outras miopatias).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão da pesquisa foram convocados através de contato telefônico a comparecerem para consulta com a pesquisadora responsável para avaliação clínica e aplicação do questionário de qualidade de vida WHOQOL abreviado.

FASE 2: AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada com presença de um dos genitores. O genitor forneceu as repostas relativas à história da doença em estudo e dados quanto à sua evolução, uso de medicamentos, terapêutica utilizada, exames diagnósticos realizados. Em seguida, foi realizado o exame físico e neurológico do paciente.

FASE 3: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Todos os pacientes foram convocados para avaliação da qualidade de vida e foi empregado o protocolo de Qualidade de Vida da OMS (anexo). Optou-se por usar o WHOQOL abreviado pelo aspecto transcultural do instrumento e por ter sido traduzido e validado para o português do Brasil, com propriedades psicométricas testadas e confirmadas em nosso meio. Esse instrumento é composto de quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Cada um desses domínios é constituído de facetas, perfazendo um total de 24 facetas, mais 2 facetas para qualidade de vida e saúde geral, que não são incluídas nos escores dos domínios. Cada faceta é avaliada por apenas um item ou questão, somando-se 26 questões. São usados quatro tipos de escalas de intervalo para as respostas (tipo Lickert, com pontuação de 1 a 5), que foram projetadas e testadas para refletir intensidade, capacidade, frequência e avaliação.

4.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As seguintes variáveis clínicas foram avaliadas: idade, idade de início dos sintomas, naturalidade, procedência, escolaridade, sintoma inicial, manifestações clínicas, comorbidades, cirurgia(s) prévia(s), história familiar de DMP, uso de cadeira de rodas,

exames laboratoriais, evolução clínica, uso de corticoide, resposta ao corticoide, intervalo entre início dos sintomas e tratamento e abordagem multiprofissional.

E também foram analisadas variáveis dos domínios físico, psicológico, social e ambiental do questionário WHOQOL abreviado.

4.9 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Descrição sociodemográfica e clínico-epidemiológica univariada dos pacientes, utilizando-se os procedimentos usuais da estatística descritiva, tais como: cálculo de frequências, medidas de tendência central e de dispersão.

Foram realizadas análises bivariadas entre QV e uso de medicação, QV e dificuldade de aprendizagem. E ainda análise de correlação de Spearman entre escores de QV e idade de início dos sintomas. As análises foram efetuadas através de pacote estatístico R versão 2.13, Ubuntu.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SESAB, Ofício N°124/2010. Os voluntários foram informados e esclarecidos a respeito deste trabalho, sobre os procedimentos experimentais a serem utilizados e sobre os benefícios existentes. No caso de aceitação plena, o responsável ou o próprio paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido para participação do estudo (APÊNDICE A), de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (196/96).

Foram selecionados 49 prontuários de pacientes do CEPRED com CID G710, G728 e G729, equivalentes à distrofia muscular, outras miopatias especificadas, miopatia não especificada, respectivamente. Desses, 10 pacientes preenchem os critérios de inclusão no estudo. E onze pacientes chegaram ao serviço por demanda espontânea, totalizando 21 pacientes incluídos nessa pesquisa.

Dos 21 pacientes estudados, 20 são naturais do estado da Bahia e um paciente do estado de São Paulo, mas todos são residentes no estado da Bahia. Sete são naturais de Salvador (33,3%) e os outros 14 (66,6%) de diferentes cidades do interior do estado: Andaraí, Itapetinga, Lençóis, Nazaré, Pojuca, Rio Real, Santo Amaro, Senhor do Bonfim, e Valente.

A idade dos indivíduos no momento de inclusão no estudo variou de 6 a 23 anos, com média de 11,95 e desvio padrão 4,32 anos. Sete pacientes (33,3%) na primeira década de vida, 12 pacientes (57,2%) na segunda década de vida e 2 pacientes (9,5%) na terceira década de vida.

A idade de início dos sintomas variou de 1 a 11 anos, com mediana de 6 anos e intervalo interquartil de 3. A idade de diagnóstico variou de 0,1 a 13,3 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Faixas etárias e eventos clínicos dos pacientes do estudo.

	n	mín	máx	mediana	m	dp	iiq	cv%
Idade (anos)	21	6,6	23,6	11,7	12,4	4,3	5,2	34,9
Idade da marcha	20	1	3	1,5	1,6	0,6	0,8	35,6
Idade de início dos sintomas	21	1	11	6	5,2	2,5	3	47,7
Idade do diagnóstico	20	0,1	13,3	7,5	7,3	3,0	3,2	41,7
Idade de perda da marcha	9	8	19	10	11	3,4	3,2	31,3

n=tamanho da amostra; mín=mínimo; máx=máximo; m=média; dp=desvio-padrão
iiq=intervalo interquartil; cv=coeficiente de variação da média em %

Os sintomas iniciais predominantes foram dificuldade de correr e de subir escadas, seguidos por tendência a quedas e dor nos membros inferiores. A pseudo-hipertrofia das panturrilhas estava presente em 20 casos, representando 95,2% da amostra.

O sinal de Gowers foi observado em todos os pacientes em algum momento da evolução da doença e ainda se encontrava presente como sinal evidenciado ao exame neurológico nos pacientes que deambulavam.

A perda da deambulação com conseqüente uso da cadeira de rodas foi observada em 9 pacientes (42,8%). E 12 deles possuem marcha independente (57,1%).

Os pacientes entrevistados não se queixavam de infecções respiratórias decorrentes da doença de base ou de fazer uso de suporte ventilatório.

Os pacientes mais comprometidos fisicamente apresentavam maior grau de dependência nas atividades de vida diária (Tabela 2).

Tabela 2 - Atividades de vida diária e nível de independência dos pacientes avaliados.

	Independência	Auxílio	Dependência
	n (%)	n (%)	n (%)
Alimentação	14(66,7)	4(19,0)	3(14,3)
Higiene	8(38,1)	5(23,8)	8(38,1)
Vestuário	6(28,6)	6(28,6)	9(42,9)

n= valores absolutos e %

Oito pacientes (38,1%) estão em uso de corticoide e 57,1% não fazem uso de medicamentos. Um paciente faz uso de digoxina e hidroclorotiazida. Dentre os pacientes que fazem uso do corticóide, 75% usam prednisona, com esquema variando de uso de 10 a 20mg em dias alternados, e 2 (25%) pacientes fazem uso de deflazacort. Dos pacientes em uso de corticoterapia, um paciente apresentou ganho de peso como efeito colateral ao medicamento.

Os pacientes não foram submetidos a intervenção cirúrgica decorrente de complicações ortopédicas da doença. Três pacientes faziam uso de órteses em membros inferiores (14,3%).

Treze pacientes realizaram fisioterapia motora (61,1%). Dois eram submetidos a sessões de hidroterapia (9,5%).

Onze pacientes (52,4%) apresentam dificuldade de aprendizado. A repetência escolar foi verificada em 3 pacientes (14,2%), sendo que, no caso de um paciente, estava relacionada à baixa frequência escolar decorrente da necessidade de tratamento da doença, e não por uma deficiência específica da aprendizagem (Tabela 3).

Tabela 3 - Nível acadêmico dos pacientes com distrofia muscular progressiva.

	N (%)
Ensino fundamental	19(90,5)
Ensino médio	2(9,5%)
Dificuldade de aprendizagem	11(52,4%)
Repetência escolar	3(14,3%)

n= valores absolutos e %

A creatinofosfoquinase estava elevada em todos os pacientes em alguma fase de evolução da doença. O padrão miopático na ENMG foi evidenciado em 5 pacientes (23,80%). O estudo molecular de deleção do gene da distrofina foi realizado em 4 pacientes (19,0%).

História familiar de distrofia muscular estava presente em 12 pacientes; em 8, não havia outros casos na família, sendo considerados casos esporádicos; e 1 paciente é adotado, e não há dados quanto à família biológica. Não foi registrado caso de consanguinidade. A mãe de um paciente é portadora sintomática de distrofia muscular.

Vinte pacientes compareceram para avaliação, acompanhados de um ou dos dois genitores; somente um paciente compareceu sozinho para a avaliação.

Dos 21 pacientes avaliados, 3 recusaram-se a responder o questionário de QV e 1 não foi aplicado, devido à idade (menor de 8 anos). Em relação à forma de administração do questionário WHOQOL abreviado, 7 foram autoadministrados, e 10 foram assistidos pela entrevistadora. Nos questionários autoadministrados, o paciente não precisou da intervenção da pesquisadora; nos assistidos, a entrevistadora lia a pergunta de forma pausada, sem nenhuma explicação ou utilização de sinônimos, e o paciente respondia sem interferência alguma.

O tempo de administração do questionário variou de 7 a 20 minutos.

A tabela 4 apresenta a estatística descritiva da população estudada, evidenciando os quatro domínios do WHOQOL abreviado, com os valores absolutos.

Tabela 4 - Escores absolutos do WHOQOL abreviado de acordo com os domínios.

Domínios	n válido	Mín	máx	iiq	Md	cv%
Físico	16	11,4	18	2,4	14,5	13,5
Psicológico	17	11,3	19,3	3,3	15,1	14,9
Relações sociais	17	8	20	8	16,2	26,3
Meio ambiente	16	10	20	3	14,7	19,2

mín=mínimo; máx=máximo; iiq=intervalo interquartil; md=mediana; cv=coeficiente de variação (%)

Como não há ponto de corte para medida de boa ou pobre qualidade de vida através do WHOQOL abreviado, a baixa qualidade de vida é indicada por números que apontam para zero, e a alta qualidade de vida é caracterizada por números que apontam para 100 (tabela 5).

Tabela 5 - Escores relativos do WHOQOL abreviado de acordo com os domínios.

	n válido	mín	máx	iiq	Md	cv%
Físico	16	46,4	87,5	15,2	66,1	18,5
Psicológico	17	45,8	95,8	20,8	70,8	20,1
Relações sociais	17	25	100	50	87,5	34,9
Meio ambiente	16	37,5	100	18,7	65,6	26,3

mín=mínimo; máx=máximo; iiq=intervalo interquartil; md=mediana; cv=coeficiente de variação %

A tabela 6 indica a relação existente entre QV e uso de medicação na população estudada.

Tabela 6 - Escores relativos de QV e uso de medicação na população estudada.

Medicação	Sim		Não	
	md	iiq	md	iiq
Físico	64,3	14,2	75	7,1
Psicológico	66,7	26,0	79,2	8,3
Relações sociais	75	53,1	91,7	8,3
Meio ambiente	62,5	28,12	68,7	6,3

md=mediana; iiq=intervalo interquartil

A tabela 7 avalia a relação entre QV e dificuldade de aprendizagem na população estudada.

Tabela 7 - Avaliação de QV e relação com dificuldade de aprendizagem na população estudada.

Dificuldade de aprendizagem	Sim		Não	
	md	iiq	md	iiq
Físico	64,3	15,2	67,9	15,2
Psicológico	70,8	20,8	75	15,6
Relações sociais	87,5	50	87,5	25
Meio ambiente	73,4	21,9	64,1	9,4

md=mediana; iiq=intervalo interquartil

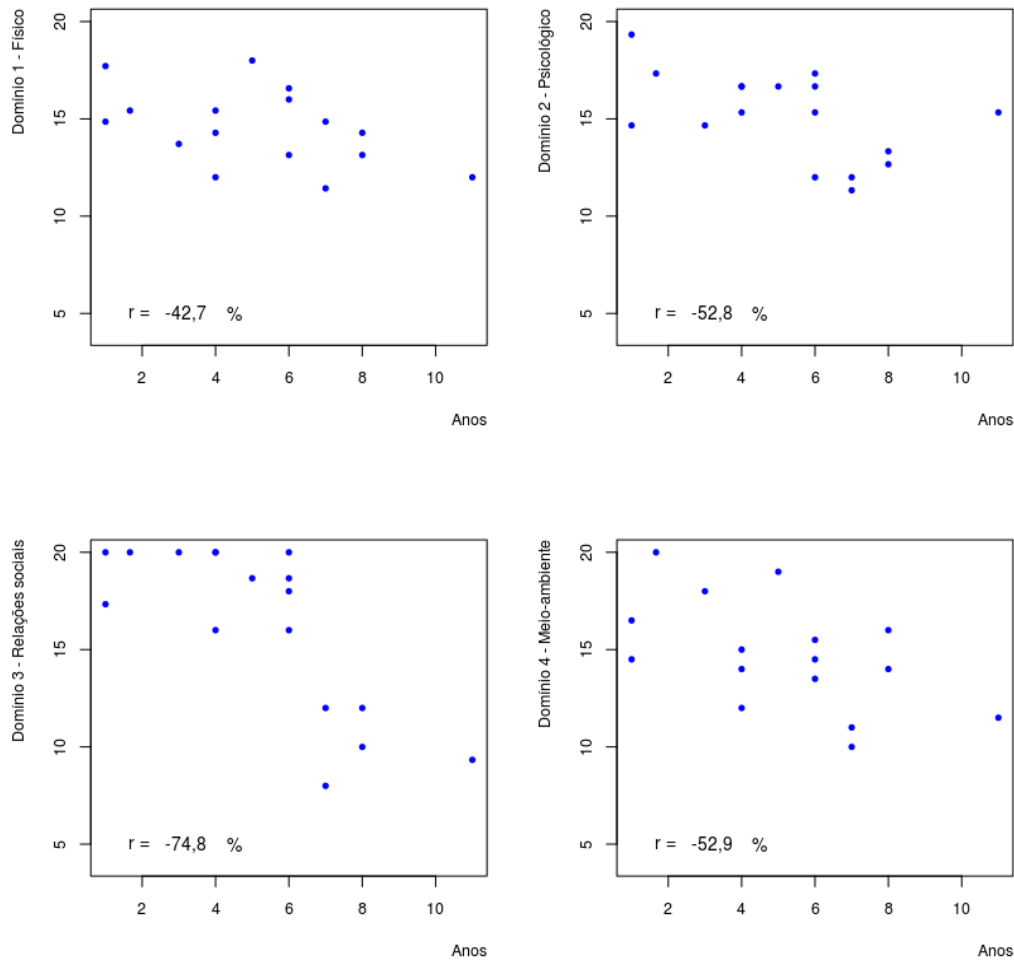


Figura 6 - Diagramas de dispersão entre escores absolutos de QV e idade de início dos sintomas de acordo com os domínios do WHOQOL abreviado.

Em todos os domínios, houve associação inversa entre QV e idade de início dos sintomas, sendo mais evidente no domínio de relações sociais ($r=-74,8$) (Figura 6).

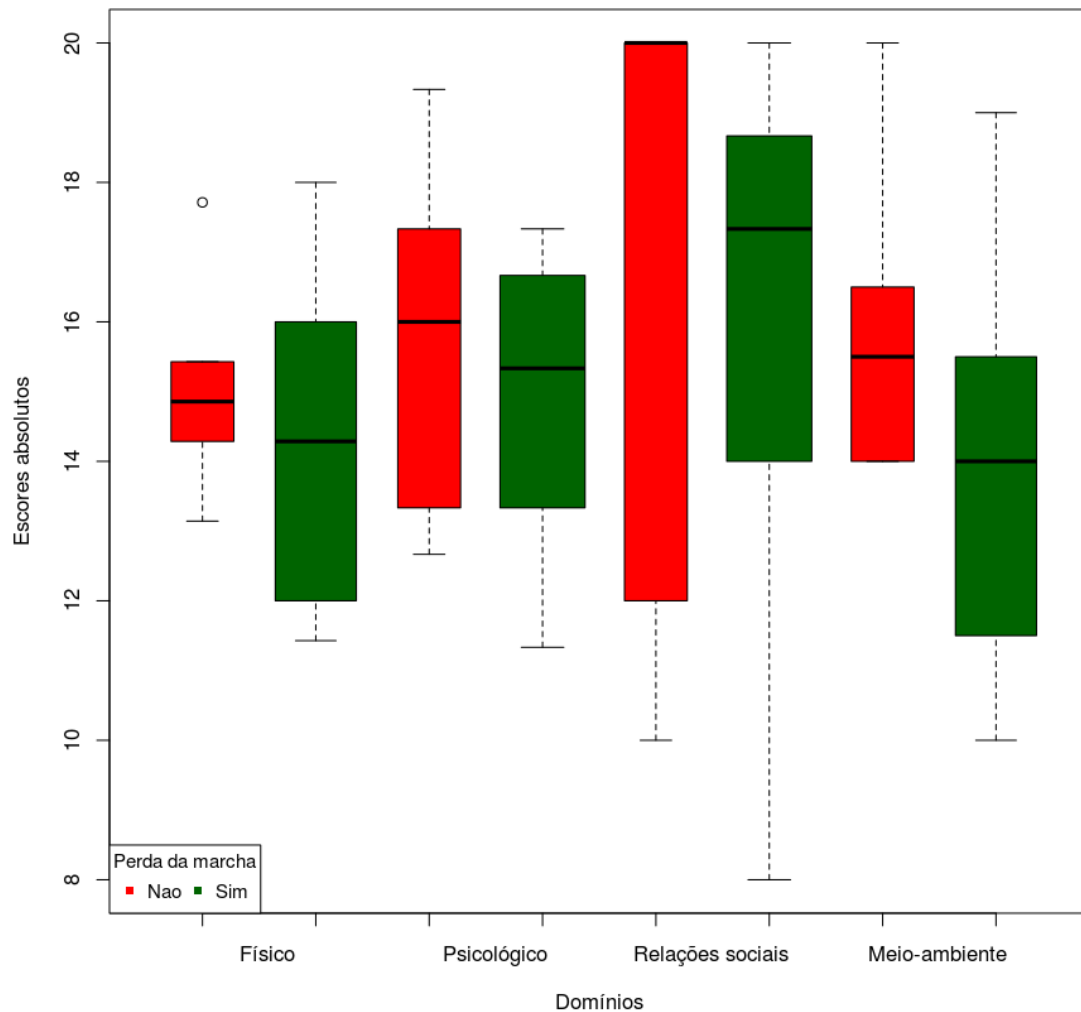


Figura 7 - Boxplots para escores absolutos de QV de acordo com os domínios do WHOQOL abreviado e a perda da marcha.

Os pacientes que não perderam a marcha apresentaram medianamente melhores escores absolutos de QV em todos os domínios, em comparação com os que perderam a marcha. Houve uma maior variabilidade nos escores absolutos nos domínios dos que não perderam a marcha. Dentre os que perderam a marcha, o melhor escore absoluto mediano de QV encontrado foi no domínio de relações sociais, e o menor no meio ambiente (Figura 7).

Pacientes com DMD geralmente começam a caminhar em torno dos 18 meses de idade. Pascual et al., em 1982, num artigo de revisão, estudando 37 crianças espanholas com DMD, consideraram o retardo do desenvolvimento motor como o primeiro sinal de manifestação dessa doença. No seu estudo, 86% dos pacientes adquiriram a marcha após 14 meses de idade. Resultados semelhantes também foram encontrados nesta pesquisa.

A grande maioria dos meninos com DMD perde a capacidade de andar de forma independente com a idade de 12 anos (BUSHBY et al., 2010a). Caso se defina a distrofia muscular de Becker com a manutenção da deambulação independente após os 16 anos de idade, então esse dado separaria os dois fenótipos. Mas há casos de gravidade intermediária entre essas duas distrofinopatias. Tanto há pacientes com Becker que deambulam até a idade adulta, como pacientes DMD que já não são capazes de andar aos 6 ou 7 anos de idade (DUBOWITZ, 1992). Os dois pacientes com maior idade do estudo foram os que mais tardiamente perderam a capacidade de deambular independente, aos 16 e 19 anos, respectivamente. Então, eles poderiam ser classificados com o fenótipo Becker. Um deles possui história familiar positiva para distrofia muscular progressiva, com relato de morte de um irmão aos 19 anos, e mais dois sobrinhos vivos com situação clínica semelhante, que foram convocados a comparecer para avaliação clínica e fazer parte deste estudo. Mas, como são pacientes que residem no interior e a família já tinha conhecimento da evolução da doença e sabia não haver tratamento específico, eles não realizavam acompanhamento médico regular e não compareceram para avaliação. O outro paciente era um caso esporádico. Mesmo que tivesse mantido a capacidade de deambular até mais tarde, a partir dessa perda, a progressão dos sintomas tem se agravado. Portanto, analisando o que foi exposto, existe a dificuldade de classificação quanto ao tipo de distrofia somente com bases clínicas.

Os pacientes do estudo não foram submetidos a testes neuropsicológicos para avaliação global do quociente de inteligência. Durante avaliação clínica, foram observados: grau de atenção, cooperação, concentração e compreensão das questões cotidianas. Dificuldades de aprendizagem foram relatadas em 10 pacientes (52,4%), ou seja, pouco mais da metade dos pacientes apresentam dificuldades acadêmicas. Somente um paciente faz acompanhamento psicopedagógico devido à dislexia. Não foram evidenciados autismo ou outros graves distúrbios neuropsiquiátricos na população estudada. Porém os pacientes apresentavam uma oscilação do humor variando de leve euforia a um olhar vago sugestivo de melancolia. A QV dos pacientes sem dificuldade de aprendizagem foi levemente superior aos pacientes com essa dificuldade em todos os domínios, exceto no domínio meio ambiente.

Também têm sido descritos retardo na aquisição da linguagem e dificuldades relacionadas às habilidades de leitura e narrativa, enquanto vários outros estudos têm relatado dificuldades em habilidades não verbais (CYRULNIK et al., 2007).

Uma meta-análise conduzida por Emery e Muntoni documentou o quociente de inteligência em 721 pacientes com DMD e indicou que a média global do QI foi de 82 (aproximadamente 1 desvio padrão abaixo da média da população). Quociente de inteligência abaixo de 70 (o ponto de corte geralmente aceito para o diagnóstico de retardo mental) foi encontrado em 19% dos pacientes, e 3% demonstraram um QI menor que 50 (indicando retardo mental moderado a grave) (D'ANGELO et al., 2011).

A discrepância entre o quociente de inteligência verbal e o desempenho do quociente de inteligência, com maior comprometimento dos componentes verbais, é amplamente descrita para os pacientes DMD. A deficiência verbal consiste em pobre expressividade da habilidade verbal, déficits na memória de curto prazo, com dificuldades específicas em aprender a ler, escrever e calcular, com habilidade cognitiva visoespacial relativamente intacta. Esses déficits cognitivos são frequentemente relatados em crianças DMD de língua inglesa e francesa. Alguns autores apontam déficits na memória de trabalho verbal e no processamento fonológico como as principais causas de dificuldade no processamento verbal desses pacientes (D'ANGELO et al., 2011).

Um estudo japonês conduzido por Mochizuki (2008) verificou a relação entre retardo mental e eventos da vida em pacientes com DMD. Os eventos da vida analisados foram: início da marcha, perda da deambulação, introdução de suporte ventilatório e sondas de nutrição, e morte. Entre 194 pacientes com DMD admitidos no hospital da pesquisa entre 1995 e 2007, 74 pacientes foram submetidos à avaliação do seu quociente de inteligência e 28 pacientes (38%) demonstraram ter retardo mental ($QI < 70$). Os pacientes DMD com retardo mental começaram a andar mais tardiamente, necessitaram de suporte ventilatório e nutricional mais precocemente e morreram mais cedo do que aqueles sem retardo mental. Conclui-se que o prognóstico dos pacientes com DMD e retardo mental foi pior do que o daqueles sem retardo mental. Então, um tratamento mais cuidadoso é necessário para pacientes com DMD e retardo mental.

O pesquisador japonês Sugita foi um dos primeiros a relatar que a CPK está elevada em pacientes com distrofia muscular progressiva, e, mesmo após 50 anos do seu relato, considera que o nível sérico elevado de CPK é o mais útil marcador no diagnóstico de DMD. É um índice sensível do estado do músculo esquelético e útil para avaliar efeitos terapêuticos (SUGITA; TAKEDA, 2010). No presente estudo, em uma família de três irmãos acometidos

com DMP, na qual 2 foram avaliados clinicamente no estudo e responderam o WHOQOL abreviado, foi solicitada dosagem de CPK. A CPK encontrava-se elevada e correlacionada com a idade de cada paciente: 12 anos e 3 meses (CPK=4.193 U/L); 8 anos e 5 meses (CPK=10.206 U/L); 4 anos (CPK=31.172 U/L). O irmão mais novo encontrava-se no início do quadro clínico e, por isso, possuía nível mais elevado de CPK. Esses valores decrescentes secundários ao dano muscular funcionam como importante indicador de evolução e estágio da doença. A diminuição do nível de CPK não representa melhora da doença: significa que, com a degeneração muscular, a enzima não é mais produzida.

O nível sérico de CPK em pacientes com DMD é 50 a 100 vezes maior que o limite normal superior, e essa anormalidade já pode ser detectada logo após o nascimento. No paciente deste estudo, cujo diagnóstico ocorreu no primeiro mês de vida, a dosagem de CPK encontrava-se elevada, mas esse paciente era o segundo filho de uma mãe portadora da deleção DMD, pois já tinha outro filho acometido. É mais difícil o diagnóstico quando não há história familiar sugestiva de DMP, sendo fundamental atentar-se para as aquisições motoras da criança. Caso tenha atraso motor, mesmo sem outras características da doença, é importante realizar a dosagem de CPK como uma triagem para pesquisar doenças neuromusculares.

Segundo Bushby, a maioria dos pacientes com DMD são diagnosticados com aproximadamente 5 anos de idade, quando as habilidades físicas divergem bastante daquelas dos seus pares (BUSHBY et al., 2010a). Neste estudo, a idade média de diagnóstico foi de 7,5 anos, com variação mínima de 0,08 e máxima de 13,3. Os casos esporádicos tiveram maior atraso na conclusão diagnóstica. Porém, no caso de alguns pacientes, mesmo com história familiar, houve demora maior para procurar atendimento médico, devido à possibilidade de ser uma doença já sabidamente sem cura, degenerativa e letal.

Numa publicação do Lancet, Appleton e Nicolaidis (1995), questionando o atraso no diagnóstico de DMD, afirmam que todas as mães de garotos com DMD, nos quais o diagnóstico havia sido tardio, declararam: “Ninguém me escutou”.

Mohamed et al. (2000), também questionando o retardo do diagnóstico de DMD, estudaram 21 garotos entre maio de 1995 e maio de 1998, e coletaram informações sobre a idade do diagnóstico, a apresentação dos primeiros sintomas, o primeiro contato com especialista, a história familiar e do desenvolvimento. A idade média do diagnóstico foi 3,2 anos (variação 0,4-6,8 anos). A ansiedade dos pais, em 14 famílias, levou-os ao contato inicial com o pediatra da criança, com as seguintes queixas: “Ele cai muito...”, “Ele não corre como seus amigos...”, ou “Ele está sempre se queixando de dor nas pernas...”. A idade média de

consulta com o primeiro especialista variou de 1,3 a 4,2 anos, e esse especialista foi o ortopedista, o médico da comunidade e do hospital pediátrico. Os autores argumentam que o retardo do diagnóstico tem sido descrito nos Estados Unidos e na Europa, e citam um estudo austríaco com 68 garotos com DMD, no qual a idade de apresentação dos primeiros sintomas foi de 3,1 anos, a primeira consulta médica foi feita aos 4,8 anos e o diagnóstico aos 5,5 anos. Uma explicação desses autores para o diagnóstico tardio, ou a falha em reconhecer crianças com DMD, pode não ser um atraso do desenvolvimento motor, mas sim um atraso na aquisição da fala e no desenvolvimento da linguagem. É possível que a presença desses outros problemas tenha contribuído para um retardo no diagnóstico e um não encaminhamento precoce para o especialista.

Os autores acima mencionados recomendam a dosagem de CPK para todos os garotos que não andem independentemente aos 18 meses de idade, que não falem pelo menos 10 palavras reconhecíveis aos 2 anos de idade, que tenham um atraso global do desenvolvimento não explicado, ou que estejam 4 a 6 meses atrás do esperado para a idade de 2 anos, que tenham um andar ‘desajeitado’ ou ‘desastrado’ com menos de 4 anos de idade, que não sejam capazes de pular com ambos os pés do chão ou correr por volta dos 4 anos de idade, e todos os garotos abaixo de 4 anos de idade que se queixem de dor nas pernas ou no quadril. Um nível elevado de CPK seria o gatilho para uma avaliação num centro para pesquisa de doenças neuromusculares (MOHAMED; APPLETON; NICOLAIDES, 2000).

Em estudo realizado por Cyrulnik et al. (2007), para avaliar os marcos do desenvolvimento em crianças com DMD e determinar se mais tarde algum atraso estaria relacionado com a performance cognitiva, crianças com DMD foram comparadas com seus irmãos saudáveis. Foi demonstrado que a maioria das crianças com DMD tem atraso nas aquisições motoras, como sentar, engatinhar, ficar em pé e andar. E também possuem atraso na aquisição das primeiras palavras e em falar sentença completa, mais do que os irmãos saudáveis. Nenhuma diferença foi observada nos outros aspectos do desenvolvimento, tais como primeiro sorriso social, aquisição dos controles esfinterianos vesical e anal. Os autores concluem que a pobre performance na avaliação cognitiva das crianças com DMD não pode ser atribuída à fadiga muscular, a reações emocionais à doença, ou à perda de oportunidades educacionais devido à mobilidade limitada.

Thong, Bazlin, e Wong (2005), avaliaram dados clínicos de 21 pacientes DMD da Malásia. A idade média de apresentação da doença foi de 3 anos e 8 meses, e a média de idade para confirmação do diagnóstico foi de 7 anos e 1 mês. A idade média para perda da deambulação foi de 11 anos. Constataram história familiar em 5 dos 21 pacientes, a qual

envolvia um irmão, tio ou primo materno. Quinze pacientes não tinham história familiar e o estado de 1 paciente era desconhecido por ter sido adotado. Biópsia muscular confirmando os achados de DMD foi realizada em 16 pacientes. Análise genética molecular evidenciou deleções do gene da distrofina em 11 pacientes. Quatro pacientes pararam de estudar por razões desconhecidas e 7 tinham dificuldades de aprendizagem; somente 9 tinham performance escolar satisfatória e 1 paciente ainda não tinha iniciado atividade escolar. Oito dos 14 pacientes avaliados para atividades de vida diária tinham total dependência. Dez pacientes realizavam fisioterapia e 2 hidroterapia. Cinco pacientes faziam uso de corticóide, 1 de terapia antifalência cardíaca e 2 de terapia tradicional com ervas. Dos 21 pacientes, 1 faleceu com a idade de 8 anos e 3 meses, ao final do estudo.

Coincidentemente com o estudo acima citado, nesta pesquisa foram avaliados 21 pacientes, sendo que 1 paciente era adotado e 1 paciente faleceu poucos meses depois de ser avaliado. Os dados clínicos foram similares nos dois estudos. Porém, no estudo acima descrito, conseguiu-se realizar um maior número de pesquisas moleculares, considerado o padrão ouro para diagnóstico de DMD/DMB, e o diagnóstico ocorreu mais precocemente.

Com o crescente número de instrumentos para avaliação de qualidade de vida disponíveis para uso, torna-se difícil para pesquisadores e clínicos selecionar o instrumento mais apropriado. Davis et al. (2006), realizaram uma revisão sistemática para identificar instrumentos de medida de qualidade de vida para a população pediátrica de 0 a 12 anos de idade. Foram identificados 14 instrumentos genéricos e 25 instrumentos de condições específicas. Onze definições de qualidade de vida e qualidade de vida relacionada à saúde foram encontradas nessa pesquisa. Não há evidência alguma a sugerir que a percepção da criança de sua vida corresponda, necessariamente, à habilidade para executar tarefas ou atividades. É possível que crianças com um pobre funcionamento tenham uma alta qualidade de vida, se elas se adaptarem ao seu estado atual de saúde, ou se elas não experimentaram um estado mais saudável anteriormente. Há um grande número de instrumentos pediátricos para algumas condições médicas, como câncer, epilepsia e asma, e uma aparente falta de instrumentos para outras áreas, tais como paralisia cerebral e autismo (DAVIS et al., 2006).

Até mesmo crianças a partir da idade de 5 anos podem descrever estados mentais internos, tais como percepções, emoções, cognições e estados psicológicos; mas até a idade de 7-8 anos elas podem ser incapazes de distinguir entre as próprias experiências internas e o comportamento externo visto pelos outros. A habilidade de a criança manter a atenção aumenta rapidamente entre as idades de 5 e 7 anos, bem como a habilidade em inibir respostas irrelevantes. Crianças com as idades de 6 a 7 anos têm dificuldades com alguns termos

relacionados à saúde e tendem a usar respostas extremas. Crianças a partir de 8 anos de idade são capazes de informar sobre todos os aspectos de suas experiências de saúde e podem usar um formato de resposta de 5 pontos (REBOK et al., 2001).

Há duas formas bastante diferentes de considerar a qualidade de vida: a partir de fatores objetivos, que podem ser observados e medidos com o domínio público, através de propriedades como quantidades físicas e frequências; e há um domínio subjetivo, que existe somente dentro da consciência particular de cada indivíduo, e é verificado somente através de repetidas respostas fornecidas pela pessoa interessada. Uma consequência dessa dicotomia é que qualquer estimativa abrangente da QV deve incluir medidas subjetivas e objetivas. A QV é a mesma para todas as pessoas. Mesmo considerando as diferenças culturais e socioeconômicas, existe um núcleo essencial e fundamental que é comum a todos nós. Esse entendimento carrega uma enorme implicação, pois sugere que é possível criar instrumentos genéricos de QV que possam ser validamente empregados em qualquer grupo humano, independentemente do estado cultural, socioeconômico ou de deficiências. Tais instrumentos representariam variáveis comparáveis entre grupos e indivíduos (CUMMINS, 2005).

Skevington, Lotfy, e O'Connell (2004), conduziram um estudo realizado em 23 países para examinar a performance do WHOQOL abreviado como um instrumento integrado e testar as propriedades psicométricas. A população estudada consistiu de adultos com idades que variavam de 12 a 97 anos, pois, em algumas partes da Índia, o indivíduo com 12 anos é considerado adulto. O WHOQOL abreviado é curto o suficiente para ser usado onde o tempo é escasso, o encargo dos inquiridos é alto, ou quando o detalhe da faceta é desnecessário. Ele tem ampla utilização em pesquisas e ensaios clínicos, cobrindo uma boa gama de facetas que foram combinadas por um consenso internacional. Uma notável característica é a inclusão de domínios sociais e ambientais para avaliação. O WHOQOL abreviado surgiu a partir de 10 anos de desenvolvimento de pesquisa sobre QV e cuidados de saúde. É um instrumento multilingual, centrado na pessoa, para avaliação subjetiva, e é projetado para uso genérico com um perfil multidimensional, permitindo, assim, analisar uma ampla gama de doenças e condições. Ele tem vários pontos fortes, pois é baseado em um conceito transcultural e está disponível na maioria dos principais idiomas do mundo, sendo, portanto, apropriado para uso em pesquisa colaborativa multinacional por envolver uma variedade de intervenções em diferentes ambientes de serviços.

Durante a aplicação do WHOQOL abreviado, foi realizada uma adequação para a pergunta 18, que se refere à satisfação com a capacidade para o trabalho, transposta para satisfação com o estudo, já que os pacientes do estudo não exerciam atividade laboral.

Afaceta 21, que aborda a vida sexual, não foi lida para os menores de 10 anos de idade, quando o questionário foi administrado pela pesquisadora. Esse recurso também foi utilizado pelo estudo acima citado.

Partiu-se do pressuposto de que pacientes com uma doença crônica e debilitante como a DMD teriam baixa qualidade de vida. Este estudo evidenciou que, quanto mais tardio o início da doença, pior a qualidade de vida do paciente, o que se justifica pelo maior tempo livre de doença, o que permite a comparação do estado atual com o próprio estado prévio de saúde.

Embora os pacientes não se queixassem de complicações com o uso de medicações, os melhores escores de QV foram encontrados nos pacientes que não faziam tratamento medicamentoso, com destaque para o domínio de relações sociais, que obteve melhor avaliação. Considerando o pequeno tamanho da amostra, novos estudos devem ser conduzidos para melhor avaliar a relação entre QV e uso de medicação.

Os pacientes que não apresentaram dificuldade de aprendizagem obtiveram melhores índices de QV comparativamente aos que possuem tal dificuldade, exceto no domínio meio ambiente.

Os pacientes que mantêm marcha independente possuem melhor qualidade de vida do que aqueles que perderam a marcha, pois possuem maior independência nas atividades de vida diária. Dentre os pacientes que perderam a marcha, os melhores escores de QV foram encontrados no domínio de relações sociais, o que se justifica pelo suporte familiar recebido.

Qualidade de vida é uma situação dinâmica, subjetiva, influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos ao indivíduo. Por isso, tentativas de quantificação da QV possuem limitações, embora sejam válidas as pesquisas que objetivam estudar instrumentos de medida, para uma melhor compreensão por parte dos profissionais de saúde a respeito da percepção do indivíduo com uma doença degenerativa e sem cura, que causa grave impacto individual, familiar e social.

7 CONCLUSÕES

- Verificou-se que, quanto mais tardio o início da doença, pior a qualidade de vida do paciente com distrofia muscular progressiva.
- A perda da marcha foi um fator consistente na piora da qualidade de vida em todos os domínios analisados.
- Observou-se uma demora no diagnóstico de pacientes com distrofia muscular progressiva dentre os indivíduos estudados.
- Nesse grupo de pacientes, observou-se que o diagnóstico foi predominantemente clínico, seguido da dosagem sérica de CPK.

- Realizar avaliação neuropsicológica dos indivíduos.
- Reaplicar questionário WHOQOL abreviado com ênfase no grau de compreensão.
- Estudar o perfil clínico das mulheres portadoras da mutação do gene DMD.

- AHMAD, N. et al. Detecting degenerative changes in myotonic murine models of Duchenne muscular dystrophy using high-frequency ultrasound. **J Ultrasound Med**, v.29, n.3, p. 367-75, 2010.
- AMEEN, V.; ROBSON, L. G. Experimental models of Duchenne muscular dystrophy: relationship with cardiovascular disease. **Open Cardiovasc Med J**, v.4, p.265-77, 2010.
- ANAND, A.; VINISH, M.; PRABHAKAR, S.A case of manifesting carrier with DMD phenotype. **ActaMedica (Hradec Kralove)**, v.52, n.4, p.167-70, 2009.
- APPLETON, R. E.; NICOLAIDES, P. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. **Lancet**, v.13, n.345-8959: p.1243-4, 1995.
- BACH, J. R.; ALBA, A. S. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. **Chest**, v.97, p.52-7, 1990.
- BIGGAR, W. D. et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. **NeuromusculDisord**, v.16, n.4, p. 249-255, 2006.
- BUSHBY, K. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. **LancetNeurol**, v.9, p.77–93, 2010a.
- BUSHBY, K. et al. DMD Care considerations working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. **LancetNeurol**, v.9, n.2, p. 177-189, 2010b.
- BUSHBY, K. M. et al. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. **DevMedChildNeurol**, v.37, n.3, p.260-9, 1995.
- CAMPBELL, C.; JACOB, P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. **BMC Neurology**, v.3, p.7, 2003. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/3/7>>. Acesso em: 18 mar. 2011.
- CASTRO-GAGO, M. et al. Comparative study between CPK, LDH and their isoenzymes in the detection of carriers of Duchenne's type muscular dystrophy. **AnEspPediatr**, v.23, n.3, p. 170-4, 1985.
- CHEN, D. P.; DUDLEY, J. T.; BUTTE, A. J. Latent physiological factors of complex human diseases revealed by independent component analysis of clinarrays. **BMCBioinformatic**, v.11(Suppl 9):S4, 2010.
- COLLINS, C. A.; MORGAN, J. E. Duchenne's muscular dystrophy: animal models used to investigate pathogenesis and develop therapeutic strategies. **Int J Exp Pathol**, v.84, n.4, p. 165-172, 2003.
- CUMMINS, R. A. Moving from the quality of life concept to a theory. **J Intellect Disabil Res**, v.49, n.10, p.699-706, 2005.
- CYRULNIK, E. S. et al. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. **J. Pediatr**, v.150, n.5, p.474–8, 2007.
- D'ANGELO, M. G. et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. **PediatrNeurol**, v.45, n.5, p.292–9, 2011.
- DAOUD, F. et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. **HumanMolecularGenetics**, v.18, n.20, p.3779–3794, 2009.

- DAOUD, F. et al. Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioral functions. **PLoSOne**, v.4, n.8, p.6574, 2008.
- DARRAS, B. T.; KORF, B. R.; URION, D. K. Dystrophinopathies. **GeneReviews**, 1993. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301298>>. Acesso em: 10 jun. 2010.
- DAVIS, E. et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. **DevMedChildNeurol**, v.48, n.4, p.311-8, 2006.
- DECONINCK, N.; DAN, B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. **PediatrNeurol**, v.36, n.1, p.1-7, 2007.
- DUBOWITZ, V. The muscular dystrophies. **PostgradMedJ**, v.68, n.801, p.500-6, 1992.
- EAGLE, M. et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. **NeuromusculDisord**, v.12, n.10, p.926-9, 2002.
- EISER, C.; MORSE, R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. **HealthTechnolAssess**, v.5, n.4, p.1-157, 2001.
- EMERY, A. The muscular dystrophies. **Lancet**, v.359, p.687-95, 2002.
- EMERYK-SZAJEWSKA B.; KOPEĆ J. Electromyographic pattern in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Part II. Electromyographic pattern in Becker muscular dystrophy in comparison with Duchenne muscular dystrophy. **ElectromyogrClinNeurophysiol**, v.48, n.6-7, p.279-84, 2008.
- FANCHAOUY, M. et al. Pathways of abnormal stress-induced Ca²⁺ influx into dystrophic mdx cardiomyocytes. **CellCalcium**, v.46, n.2, p.114-21, 2009.
- FINSTERER, J; STÖLLBERGER, C. The heart in human dystrophinopathies. **Cardiology**, v.99, n.1, p.1-19, 2003.
- FLECK, M. P. A. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **RevSaúdePública**, v.34, n.2, p.178-83, 2000.
- FLECK, M. P. A., et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **RevBrasPsiquiatr**, v.21, n.1, p.19-28, 1999.
- FRIEDRICH, O. et al. L-typeCa²⁺ channel function is linked to dystrophin expression in mammalian muscle. **PLoSOne**, v.12, n.3, p.1762, 2008.
- GILIBERTO, F. et al. Direct deletion analysis in two Duchenne muscular dystrophy symptomatic females using polymorphic dinucleotide (CA)_n loci within the dystrophin gene. **JBiochemMolBiol**, v.31, n.36-2, p.179-84, 2003.
- GONÇALVES, M. et al. Qualidade de vida: análise comparativa entre crianças com distrofia muscular de Duchenne e seus cuidadores. **RevNeurocienc**, v.16, n.4, p.275-9, 2008.
- GREENBERG, D. S. et al. Reduced levels of dystrophin associated proteins in the brains of mice deficient for Dp71. **HumMolGenet**, v.5, n.9, p.1299-303, 1996.
- GUGLIERI, M.; BUSHBY, K. Molecular treatments in Duchenne muscular dystrophy. **CurrOpinPharmacol**, v.10, n.3, p.331-7, 2010.

- GUMERSON, J. D.; MICHELE, D. E. The dystrophin-glycoprotein complex in the prevention of muscle damage. **J Biomed Biotechnol**, v.2011, n.210797, 2011.
- HUNG, C. C. et al. Quantitative assay of deletion or duplication genotype by capillary electrophoresis system: application in Prader–Willi syndrome and Duchenne muscular dystrophy. **ClinChem**, v.52, n.12, p.2203-10, 2006.
- JEFFERIES, J. L. et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. **Circulation**, v.112, p.2799-804, 2005.
- JORGENSEN, L. H. et al. Long-term blocking of calcium channels in mdx mice results in differential effects on heart and skeletal muscle. **AmJ Pathol**, v.178, n.1, p.273-83, 2011.
- KENNESON, A.; BOBO, J. K. The effect of caregiving on women in families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. **HealthSocCareCommunity**, v.18, n.5, p.520-8, 2010.
- KOBAYASHI, M. et al. Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging. **Muscle Nerve**, v.40, n.5, p.815-26, 2009.
- KREIS, R. et al. Brain metabolite composition in relation to cognitive function and dystrophin mutations in boys with Duchenne muscular dystrophy. **NMRBiomed**, v.24, n.3, p.253-62, 2011.
- KUNKEL, L. M. et al. Specific cloning of DNA fragments absent from the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. **ProcNatlAcad**, v.82, n.14, p.4778-82, 1985.
- LAING, N. G. et al. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. **ClinBiochemRev**, v.32, n.3, p.129-34, 2011.
- LEE, S. L. et al. Racing with illness: the life experiences of mothers of children with Duchenne muscular dystrophy. **HuLiZaZhi**, v.57, n.1, p.45-54, 2010.
- LINDSTRÖM, B. Quality of life for children and disabled children based on health as a resource concept. **JEpidemiolCommunityHealth**, v.48, n.6, p.529-30, 1994.
- LONGO-ARAUJO, M. E.; MORENO-VALDES, M.T. Evaluation of the quality of life of children with Duchenne's progressive muscular dystrophy. **RevNeurol**, v.16-31, n.45, p.81-7, 2007.
- LÓPEZ-HERNÁNDEZ, L.B.; VÁZQUEZ-CÁRDENAS, N.A.; LUNA-PADRÓN, E. Duchenne muscular dystrophy: current aspects and perspectives on treatment. **RevNeurol**, v.1-15, n.49-7, p.369-75, 2009.
- MALIK, V. et al. Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. **TherAdvNeurolDisord**, v.3, n.6, p. 379-89, 2010.
- MARTINVILLE, B. et al. Localization of DNA sequences in region Xp21 of the human X chromosome: search for molecular markers close to the Duchenne Muscular Dystrophy locus. **AmJ Hum Genet**, v.37, p.235-249, 1985.
- MATTHEWS, D. J. et al. Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. **JChildNeurol**, v.25, n.11, p.1319-24, 2010.
- MEADOWS, E.; FLYNN, J. M.; KLEIN, W. H. Myogenin regulates capacity but is dispensable for skeletal muscle regeneration in adult mdx mice. **PloSOne**, v.6, n.1, p.e16184, 2011.

- MENDELL, J. R. et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. **NewEngJMed**, v.320, n.24, p.1592-7, 1989.
- MOCHIZUKI H. et al. Mental retardation and lifetime events of Duchenne muscular dystrophy in Japan. **InterMed** v.47, p.1207-10, 2008.
- MOHAMED, K.; APPLETON, R.; NICOLAIDES, P. Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. **EurJPaediatrNeurol**, v.4, n.5, p.219-23, 2000.
- MOXLEY, R. T., et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. **JChildNeurol**, v.25, n.9, p.1116-29, 2010.
- MOXLEY, R. T., et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchennedistrophy. report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v.64, n.1, p.13-20, 2005.
- MUIR, L. A.; CHAMBERLAIN J. S. Emerging strategies for cell and gene therapy of the muscular dystrophies. **Expert Rev Mol Med**, v.11, p.e18, 2009.
- NEUEN-JACOB, E. Muscular dystrophies. **Pathologe**, v.30, n.5, p.357-64, 2009.
- PARENT, A. Duchenne De Boulogne: a pioneer in neurology and medical photography. **Can J NeurolSci**, v.32, n.3, p.369-77, 2005.
- PASCUAL P. S. I.; LÓPEZ T. J. M.; PASCUAL C. I. Duchenne muscular dystrophy: review of 37 cases. **An EspPediater**, v.17, n.4, p.294-301, 1982.
- PERRONNET, C.; VAILLEND, C. Dystrophins, utrophins, and associated scaffolding complexes: role in mammalian brain and implications for therapeutic strategies. **J Biomed Biotechnol**, 849426, 2010.
- PILGRAM, G. S. et al. The roles of dystrophin-associated glycoprotein complex at the synapse. **MolNeurobiol**, v.41, n.1, p.1-21, 2010.
- PRINS, K. W. et al. Dystrophin is a microtubule-associated protein. **JCellBiol**, v.186, n.3, p.363-9, 2009.
- RABIE, M.; JOSSIPHOV J.; NEVO Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. **J Child Neurol**, v.22, n.7, p.803-8, 2007.
- RAMELLI, G. P. et al. Becker muscular dystrophy with marked divergence between clinical and molecular genetic findings: case series. **Swiss Med Wkly**, v.136, n.11-12, p.189-93, 2006.
- REBOK, G. et al. Elementary school-aged children's reports of their health: a cognitive interviewing study. **Qual Life Res**, v.10, n.1, p.59-70, 2001.
- RIZZUTO, E. et al. Measuring tendon properties in mdx mice: cell viability and viscoelastic characteristics. **J Biomech**, v.42, n.14, p.2243-8, 2009.
- RONDOT, P. G. B. A. Duchenne de Boulogne (1806-1875). **J Neurol**, v.252, p.866-7, 2005.
- SEKIGUCHI, M. et al. A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice. **Brain**, v.132, p.124-35, 2009.

- SIMON, V.A. et al. Duchenne muscular dystrophy: quality of life among 95 patients evaluated using the Life Satisfaction Index for Adolescents. **ArqNeuropsiquiatr**, v.69, n.1, p.19-22, 2011.
- SKEVINGTON, S.M.; LOTFY M.; O'CONNELL K.A.; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial: a report from the WHOQOL group. **Qual Life Res**, v.13, n.2, p.299-310, 2004.
- STEVENS, S. E. et al. Adolescents with physical disabilities: some psychosocial aspects of health. **J Adolesc Health**, v.19, n.2, p.157-64, 1996.
- SUGITA, H.; TAKEDA, S. Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. **ProcJpnAcadSer B PhysBiolSci**, v.86, n.7, p.748-56, 2010.
- TAKASO, M. et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. **IntOrthop**, v.34, n.5, p.695-702, 2010.
- THONG M. K.; BAZLIN R. I.; WONG K. T. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy in a developing country over a 10-year period. **Dev Med Child Neurol**, v. 47, n. 7, p. 474-7, jul., 2005.
- TYLER, K. L. Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy". **Muscle Nerve**, v.28, n.4, p.402-22, 2003a.
- TYLER, K. L. William Richard Gowers (1845-1915). **J Neurol**, v.250, n.8, p.1012-3, 2003b.
- WINGEIER, K. et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. **JClinNeurosci**, v.18, n.1, p.90-5, 2010.
- WOOD W. J.; GAIT M. J.; YIN H. RNA-targeted splice-correction therapy for neuromuscular disease. **Brain**, v.133, n.11, 2010.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NOME DO PACIENTE.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE NºSEXO: M () F ()
 DATA NASCIMENTO:...../...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO.....CIDADE.....
 CEP:_____ - _____TELEFONE: DD (.....).....

RESPONSÁVEL LEGAL (SÓ PREENCHER ESSA PARTE SE HOVER UM)
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.).....
 NOME.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE NºSEXO: M () F ()
 DATA NASCIMENTO:...../...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO.....CIDADE.....
 CEP:_____ - _____TELEFONE: DD (.....).....

O presente termo refere-se a um convite a participação do (a) Sr. (a)....., ou sob a responsabilidade de seu presente legal Sr. (a) a participar como sujeito da pesquisa intitulada **Avaliação clínica e da qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva atendidos em um centro de referência para pessoas com deficiência no estado da Bahia.**

Você foi selecionado através da busca de prontuários de pacientes com miopatias e/ou distrofia muscular e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o médico e pesquisador ou com a instituição onde você é atendido.

Os objetivos deste estudo são descrever a situação clínica, diagnóstica e terapêutica de pacientes com distrofia muscular progressiva no estado da Bahia a partir de dados coletados em um centro de referência para pessoas com deficiência e avaliar sua qualidade de vida.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em preencher um questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde e ser avaliado clinicamente pelo pesquisador responsável pela pesquisa.

Os riscos relacionados com sua participação são praticamente nulos, uma vez que não será realizado nenhum exame adicional bem como nenhuma nova terapêutica será instituída.

Os benefícios relacionados com a sua participação são fornecer dados que colaborem para o conhecimento local a cerca de pacientes com distrofia muscular e como os serviços de saúde podem melhor atender às demandas de pacientes com tal enfermidade no estado da Bahia.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e o sigilo sobre sua participação é assegurado. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação e serão utilizados somente para fins científicos, como publicação de artigos em revistas científicas.

Vera Lúcia dos Santos Rocha
Pesquisadora responsável e médica do CEPRED

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Paciente e/ou responsável

ANEXO A – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 37229 6	
Projeto de Pesquisa Avaliação clínica e da qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva atendidos em um centro de referência para pessoas com deficiência no estado da Bahia.					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Preve.			Grupo Grupo III	Nível Prevenção	
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos distrofia muscular, distrofia muscular progressiva, qualidade de vida.					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 15	Total Brasil 15	Nº de Sujeitos Total 15	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos, Portadores de incapacidade mental,		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico SIM	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Vera Lúcia dos Santos Rocha			CPF 601.096.105-04	Identidade 4267281-30	
Área de Especialização MEDICINA			Maior Titulação MESTRADO	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA DO JABORANDI N 363 APT 702			Bairro CAMINHO DAS ÁRVORES	Cidade SALVADOR - BA	
Código Postal	Telefone / 71-33589034		Fax	Email veralucia.rocha@hotmail.com	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 22/09/2010			Assinatura <i>Vera Lucia dos Santos Rocha</i>		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Centro Estadual de Prevenção e Reabilitação das Deficiências		CNPJ 02.917.234/0001-23	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão CEPRED		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Avenida ACM, s/nº		Bairro Iguatemi	Cidade Salvador - BA		
Código Postal 40255170	Telefone 71 3270 5602	Fax	Email cepred@saude.ba.gov.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: NORHEIA QUINTO DOS SANTOS			Assinatura <i>Normélia Quinto dos Santos</i> Diretora		
Data: 22/09/2010					
Vinculada					
Nome Instituto de Ciências da Saúde -UFBA		CNPJ .-	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Programa de Pós graduação		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Rua Miguel Calmon S/n		Bairro Vale do Canela	Cidade Salvador - BA		

ANEXO B – OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Governo do Estado da Bahia
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia

Ofício nº.047/2011
Refer: devolução do Projeto

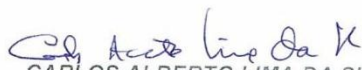
Salvador, 22 de junho de 2011.

Prezada Vera Lúcia dos Santos Rocha

Estamos encaminhando para seu conhecimento o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da SESAB.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da SESAB após apreciação quanto à dimensão ética do Projeto "Avaliação clínica e da qualidade de vida de pacientes com distrofia muscular progressiva atendidos em um centro de referência para pessoas com deficiência no estado da Bahia" considera que foram atendidos os esclarecimentos e as modificações apresentadas contemplam as pendências apontadas pelos conselheiros. Deve-se ressaltar ainda o compromisso e responsabilidade dos pesquisadores envolvidos. Assim, este projeto de pesquisa contempla todos os aspectos exigidos na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sendo considerado aprovado.

Cordiais Saudações,


CARLOS ALBERTO LIMA DA SILVA
Coordenador do CEP-SESAB

EESP – Escola Estadual de Saúde Pública.
Rua Conselheiro Pedro Luís, Nº 171 – Rio Vermelho.
Tel: (71) 31165316

ANEXO C – WHOQOL ABREVIADO – VERSÃO EM PORTUGUÊS

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta

		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito Boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	insatisfeito	Nem insatisfeito nem satisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	Muito pouco	Mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor(física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	Muito pouco	médio	Muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		Muito ruim	ruim	Nem ruim nem bom	bom	Muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	insatisfeito	Nem insatisfeito nem satisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5

23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		Nunca	Algumas vezes	frequente mente	Muito frequente mente	Sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO