

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**MIOPATIA NEMALÍNICA: CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO
PULMONAR, MOTORA E ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA**

MARINA BELISARIO CARVALHAIS

Belo Horizonte

Mai 2020

MARINA BELISARIO CARVALHAIS

**MIOPATIA NEMALÍNICA: CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO
PULMONAR, MOTORA E ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Juliana Gurgel Gianetti.

Coorientação: Prof^ª. Dr^ª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

Belo Horizonte

Mai 2020

C331m Carvalhais, Marina Belisario.
Miopatia Nematínica [manuscrito]: caracterização da Função Pulmonar e Motora. / Marina Belisario Carvalhais. -- Belo Horizonte: 2020.
102 f.: il.
Orientador (a): Juliana Gurgel Gianetti.
Coorientador (a): Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Miopatias da Nematina. 2. Destreza Motora. 3. Testes de Função Respiratória. 4. Testes Respiratórios. 5. Qualidade de vida. 6. Dissertação Acadêmica. I. Gianetti, Juliana Gurgel. II. Lasmar, Laura Maria de Lima Belizário Facury. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 550



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

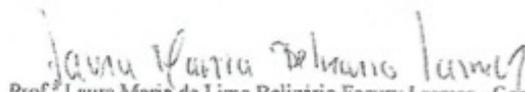
MIOPATIA NEMALÍNICA: CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E MOTORA.

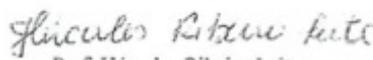
MARINA BELISÁRIO CARVALHAIS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, área de concentração em CIÊNCIAS DA SAÚDE

Aprovada em 29 de maio de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Juliana Gurgel Giannetti - Orientadora
UFMG


Prof.ª Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar - Coorientadora
UFMG


Prof. Hércules Ribeiro Leite
UFMG


Prof.ª Cláudia Ribeiro de Andrade
UFMG

Belo Horizonte, 29 de maio de 2020.

RESUMO

Objetivo: avaliar a literatura existente sobre os parâmetros clínicos, funcionais e instrumentos de avaliação da função respiratória, motora e qualidade de vida (QV) de pacientes com miopatia nemalínica (MN). **Métodos:** revisão bibliográfica não sistemática referente ao período de 1963-2020 sobre os parâmetros de avaliação clínico funcional, função respiratória, motora e da qualidade de vida nas bases de dados Publicações Médicas/ *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (PUBMED/ MEDLINE), Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), *Cochrane library*, *Web of Science* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se os termos em português e seus correspondentes em inglês: miopatia nemalínica (*Myopathies*, *Nemaline*), doenças neuromusculares (*Motor skills*), testes de função pulmonar (*Respiratory Function Tests*) e qualidade de vida (*Quality of life*). Várias referências secundárias foram usadas, assim como livros-textos pertinentes ao assunto. **Resultados:** foram encontrados 39 artigos na BVS, 1873 na MEDLINE via PubMed e 288 na Embase. Foram selecionados 150 artigos nessas plataformas de busca. A avaliação de pacientes com DNM deve ser focada na otimização da funcionalidade e melhora da qualidade de vida destes indivíduos. O comprometimento da função respiratória na MN é a principal causa de morte destes pacientes. A avaliação respiratória é geralmente iniciada através de testes não invasivos e voluntários, mais comuns e disponíveis na prática clínica. Já para avaliação da função motora, além da medida da força muscular, estão indicadas escalas funcionais, por serem de aplicação simples e acessíveis. **Conclusão:** Os serviços de saúde possuem diferentes acessos a instrumentos de avaliação da função motora e respiratória em pacientes com doenças neuromusculares (DNM). Na MN destaca-se a importância de avaliação da função respiratória de forma mais sistemática, especialmente pelo comprometimento diafragmático, que é uma característica relevante nessa miopatia. Além disso, a grande variabilidade da função motora desses pacientes não auxilia como marcador para piora da função ventilatória. Dessa forma, devido a essa diferença na disponibilidade de instrumentos nos diferentes serviços de saúde, a descrição dessas funções e da QV dos pacientes pode auxiliar no melhor acompanhamento e guiar a melhor abordagem dos pacientes com MN.

Palavras-chave: Miopatia nemalínica. Doenças neuromusculares. Testes de função respiratória. Função motora. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the existing literature on clinical and functional parameters and instruments for assessing respiratory, motor function and patient quality of life (QOL) with Nemaline Myopathy (NM). **Methods:** non-systematic bibliographic review, referring to the period 1963-2020, by using the Medical Publications Databases/ Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (PUBMED/ MEDLINE), Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, Web of science and LILACS databases, based on the following keywords: nemaline myopathy, neuromuscular diseases, respiratory function tests, motor function, respiratory muscles and quality of life. **Results:** 39 articles were found in the VHL, 1873 in MEDLINE via PUBMED and 288 in EMBASE 150 articles were selected on these search platforms. Several secondary references were used, as well as textbooks relevant to the subject. The objective of neuromuscular disease evaluation should be the functionality and their quality of life. The respiratory impairment is the leading cause of death in these patients. The respiratory assessment should begin with noninvasive and voluntary test, the most usual and common in clinical practice. For the motor assessment, besides strength evaluation, functional scales should be the choice method to assessment neuromuscular disorders patients. **Conclusion:** Health services have different access to instruments for assessing motor and respiratory function in patients with neuromuscular diseases (DNM). In NM, the importance of assessing respiratory function in a more systematic way stands out, especially due to diaphragmatic impairment, which is a relevant feature in this myopathy. In addition, the great variability in motor function of these patients does not help as a marker with worsening of ventilatory function. Thus, due to this difference in the availability of instruments in different health services, the description of these functions and the QOL of patients can assist in better monitoring and guide the best approach for patients with NM.

Keywords: Myopathies. Nemaline. Motor skills. Respiratory Function Tests. Quality of life.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^ª. Monica Maria de Almeida Vasconcelos

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da

Criança e do Adolescente: Prof^ª. Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da

Criança e do Adolescente: Prof^ª. Débora Marques de Miranda

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^ª. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^ª. Helena Maria Gonçalves Becker

Prof^ª. Juliana Gurgel

Prof^ª. Débora Marques de Miranda

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Ariene Silva do Carmo – Discente

Prof^ª. Roberta Maia de Castro Romanelli

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me guiar pelo caminho do bem e me dar oportunidade de voltar para onde sempre escolhi estar. A Nossa Senhora Desatadora dos Nós, por todas as bênçãos concedidas e mim e por sempre me acolher no caminho da fé.

À Prof^ª. Dr^ª. Juliana Gurgel Gianetti, pela pessoa incrível que batalha de todas as formas por seus pacientes. Obrigada imensamente pela nova acolhida e por acreditar no meu trabalho, eterna gratidão.

À Prof^ª. Dr^ª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, minha inspiração como profissional. Obrigada por me fazer acreditar que nunca é tarde para ir em busca dos sonhos.

Ao grupo de Doenças Neuromusculares, por todo o apoio e por sempre incentivarem meu crescimento. A Fabíola e Ana Carolina, pelo aprendizado e parceira. Em especial, à Gabriela Campolina, por seu carinho, palavras e disponibilidade em todos os momentos.

À Equipe da Pneumologia Pediátrica, por agregarem tanto aprendizado em minha jornada. Em especial, aos residentes da equipe, que possibilitaram imensa troca de conhecimento.

Aos meus pais, por toda a confiança na minha jornada, por apoiarem sempre minhas decisões e escolhas. Sem vocês dois, nada disso seria possível. A minha irmã e meu cunhado, por todo apoio e incentivo, sempre. A Ana Clara e Valentina, minhas sobrinhas, maior alegria e amor da minha vida. A todos os familiares, pelo incentivo e amor.

A todos os meus amigos, por me ouvirem sempre e estarem ao meu lado nesta etapa da minha vida. A Julia Vasconcellos, Ana Carolina D'Angeles e Juliana Soares, por serem meu ombro amigo e compartilharem inúmeras discussões sobre pesquisa que enriqueceram muito meu caminho.

Meu maior agradecimento é aos meus pacientes, que tornaram este caminho não somente uma pesquisa científica, mas uma jornada de aprendizado de vida. Obrigada por me mostrarem que a felicidade está nas pequenas coisas e que somos capazes de superar barreiras sempre.

Enfim, termino este caminho repleta de gratidão e com a certeza de que sempre vale a pena sonhar, lutar e buscar nossos sonhos.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, esta dissertação será apresentada no seguinte formato:

1. Considerações iniciais
2. Objetivos
3. Artigo I - (revisão) - Miopatia Nemalínica e Doenças Neuromusculares: avaliação da função respiratória e motora
4. Artigo II - Miopatia Nemalínica: caracterização da função respiratória e motora neuromusculares: um estudo longitudinal
5. Considerações finais

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTA1	Alfa Actinina 1
ADM	Amplitude de movimento
AME	Amiotrofia espinhal progressiva
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividades da vida diária
CFTC	Miopatia congênita com desproporção de fibras
cmH ₂ O	Centímetros de água
CNM	Miopatia centro nuclear
CO ₂	Gás carbônico
COX ATPase	Citocromo C oxidase
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade residual funcional
CVI	Capacidade vital inspiratória
D1	Dimensão 1
D2	Dimensão 2
D3	Dimensão 3
DFSH	Distrofia facioescapuloumeral
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
DNM	Doenças neuromusculares
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
EG	<i>Egen Klassifikation</i>
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
FEF	Fluxo expiratório forçado
HC	Hospital das Clínicas
HMAS	<i>Hammersmith Motor Ability Scale</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IQR	Intervalo interquartil

Kpa	kilopascal
L	Litros
m	metros
M	Masculino
MC	Miopatia congênita
MFM	<i>Motor Function Measure</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
MMSS	membros superiores
MN	Miopatia nemalínica
Mos-SF36	<i>Medical Outcomes Survey Short form 36</i>
MRC	<i>Escala Medical Research Council</i>
NADH	<i>Nicotine adenine dinucleotide dehydrogenase</i>
NEB	Nebulina
NSAA	<i>North Star Ambulatory Assessment</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORO	<i>Oil-red-O</i>
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PaO ₂	Pressão arterial parcial de oxigênio
PAS	Ácido periódico de Schiff
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
P _e ^{máx}	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico do fluxo expiratório
P _i ^{máx}	Pressão respiratória máxima
PTF	Pico do fluxo da tosse
QI	Quociente de inteligência
QV	Qualidade de vida
REM	Movimento rápido dos olhos
RM	Ressonância magnética
RULM	<i>Revised upper limb module</i>
RX	Raios-X
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SD	Desvio-padrão
SDH	<i>Succinic deshydrogenase</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>

SNC	Sistema nervoso central
SNIP	<i>Sniff nasal inspiratory pressure</i>
SpO ₂	Saturação parcial de oxigênio
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TPM3	Tropomiosina
TQT	Traqueostomia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo
VAS	<i>Visual Analog scales</i>
VC	Volume corrente
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Índice de Tifeneau
VM	Ventilação mecânica
VNI	Ventilação não invasiva
VR	Volume residual
WHOQOL	<i>The World Health Organization Quality of Life Assessment</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	18
REFERÊNCIAS.....	20
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 MIOPATIA NEMALÍNICA E DOENÇAS NEUROMUSCULARES: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA, MOTORA (ARTIGO DE REVISÃO).....	23
REFERÊNCIAS.....	47
4 MIOPATIA NEMALÍNICA: CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, MOTORA E ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA (ARTIGO ORIGINAL).....	59
REFERÊNCIAS.....	85
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
APÊNDICES E ANEXOS.....	95

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças neuromusculares (DNM) são causadas por alterações na unidade motora, que é formada pelos neurônios do corno anterior da medula, a raiz nervosa, os nervos periféricos, a junção mioneural e a fibra muscular. As doenças primárias do músculo podem ser de origem genética ou adquirida, sendo que as causas genéticas são mais prevalentes, especialmente na infância¹.

As miopatias congênitas (MC) são doenças causadas por defeitos genéticos que levam à expressão anormal ou ausente de proteínas comumente presentes na fibra muscular.² Inicialmente os achados histopatológicos musculares foram utilizados para elaborar a classificação das miopatias congênitas. Tais descobertas foram descritas a partir da utilização de reações histológicas, histoquímicas analisadas em microscopia óptica e também por dados de microscopia eletrônica³.

Atualmente, as miopatias congênitas são classificadas em grupos principais baseados nas características da biópsia muscular: miopatia nemalínica (MN), miopatia central core, miopatia centronuclear (CNM) e miopatia congênita com desproporção de fibras (CFTC)³.

A miopatia nemalínica (MN) é uma das formas de miopatias congênitas mais comuns. descrita pela primeira vez em 1963, quando foram identificados na biópsia muscular de um paciente corpos nemalínicos no interior das fibras musculares^{4,5}. Diferentemente das distrofias, na MN a alteração primária ocorre filamento fino do sarcômero devido ao acúmulo de corpos nemalínicos nessa região⁶. Os pacientes apresentam fraqueza da musculatura proximal, hipotonia, redução ou ausência de reflexos tendíneos, face miopática, dificuldades respiratórias e de deglutição e atraso no desenvolvimento motor^{7,8}.

De acordo com as manifestações clínicas (principalmente associadas aos déficits motores) e com o início da doença, são descritas diferentes formas da MN: grave, intermediária, típica, juvenil e adulta^{9,10}. A falência respiratória pode ocorrer mesmo em pacientes ambulantes, que muitas vezes têm pouco comprometimento da função motora¹¹.

Por isso, a avaliação da função respiratória é fundamental nesses pacientes para investigação da falência respiratória e prevenção de mortalidade precoce, mas na literatura atual existem poucos estudos sobre a função pulmonar desses pacientes, com instrumentos de medidas quantitativos^{5,11,12}.

Em DNMs mais comuns, como a distrofia muscular de Duchenne (DMD), diversos estudos acerca do comprometimento respiratório já foram publicados. Entre eles, alguns correlacionam a piora da função respiratória à perda da capacidade de deambulação, quando os

pacientes passam a utilizar as cadeiras de rodas¹³. Por outro lado, na MN, estudos que descrevem a função motora e respiratória são escassos e alguns poucos encontrados priorizam a utilização da avaliação clínica e exame físico como instrumentos de avaliação dessas funções^{10,14,15,16,17,18,19,20,21}.

Atualmente valoriza-se muito a avaliação objetiva da função motora dos pacientes com DNM, mais do que somente o exame físico e avaliação da força muscular isoladamente (*Escala Medical Research Council - MRC*). A função motora pode ser analisada por escalas funcionais, como a *Motor Function Measure (MFM)*, *Chop Intend*, *North Star Ambulatory Assessment (NSAA)* e *Hammersmith (HMAS)*²³.

A escala da medida da função motora, *Mesure de lá fonction motrice (MFM)*, já validada em Português, permite avaliar e acompanhar a função motora de pacientes com idades acima de sete anos e com diagnóstico de DNM. É composta de 32 itens subdivididos em três dimensões²⁴.

A MFM é útil na avaliação de crianças e adultos com diferentes doenças neuromusculares e graus variáveis de acometimento motor. Ela apresenta diversas vantagens, como: fácil aplicação, permite avaliação separada das dimensões, necessita de pouco tempo para sua aplicação (com tempo médio de 30 minutos) e tem baixo custo e boa reprodutibilidade²⁴.

Outro aspecto fundamental na avaliação e acompanhamento dos pacientes com DNM é a abordagem da qualidade de vida, considerando que tanto a MN como outras DNMs cursam com diversas limitações motoras e respiratórias, afetando atividades de vida diária e, conseqüentemente, sua qualidade de vida (QV)^{25,26}.

Os trabalhos sobre avaliação da função motora, respiratória e QV em pacientes com MN são escassos na literatura. Portanto, a finalidade desta investigação foi avaliar e descrever a função pulmonar (a capacidade vital, o pico do fluxo da tosse, as pressões respiratórias máximas, *Sniff nasal inspiratory pressure – SNIP* - e espirometria), função motora (MFM) e qualidade de vida (*Medical Outcomes Survey Short form 36 – Mos-SF36*) e analisar os resultados dessas medidas citadas, de acordo com as formas clínicas da MN em pacientes com diagnóstico confirmado por meio de biópsia muscular, com estudo histoquímico e/ou estudo molecular, acompanhados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

REFERÊNCIAS

1. Reed UC. Neuromuscular disorders. *J Pediatr*: Rio J. Jul. 2002; 78(Suppl 1):S89-S103.
2. Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. Mar. 2020; 62(3):297-302.
3. Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. *Handb Clin Neurol*. 2018; 148:549-564.
4. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T *et al*. Nemaline myopathy: A new congenital myopathy. *Brain*. Dec. 1963; 86:793-810.
5. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2011; 18(4):230–238. Doi:10.1016/j.spen.2011.10.004. Review 10.1016/j.spen.2011.10.004.
6. Joya JE, Kee AJ, Nair-Shalliker V, Ghoddsusi M, Nguyen MA, Luther P *et al*. Muscle weakness in a mouse model of nemaline myopathy can be reversed with exercise and reveals a novel myofiber repair mechanism. *Hum Mol Genet*. Nov. 2004; 13(2):2633-2645.
7. Friedman B, Simpson K, Tesi-Rocha C, Zhou D, Palmer CA, Suchy SF. Novel large deletion in the ACTA1 gene in a child with autosomal recessive nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. Apr. 2014; 24(4):331-334.
8. Smith BK, Beiweis MS, Zauhar J, Martin AD. Inspiratory muscle training in a child with nemaline myopathy and organ transplantation. *Pediatr Crit Care Med*. Mar. 2011; 12(2):e94-98.
9. Lehtokari VL, Kiiski K, Sandaradura SA, Laporte J, Repo P, Frey JÁ. *et al*. Martin AD. Mutation update: the spectra of nebulin variants and associated myopathies. *Hum Mutat*. Dec. 2014; 35(12):1418-1426.
10. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. Jun. 2000; 10(4-5):299-306.
11. Joureau B, de Winter JM, Stam K, Granzier H, Ottenheijm CA, Pfeffer G. *et al*. Muscle weakness in respiratory and peripheral skeletal muscles in a mouse mode for nebulin-based nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27(1):83–9. pmid:27890461.
12. Lindqvist J, Cheng AJ, Renaud G, Hardeman EC, Ochala J. Distinct underlying mechanisms of limb and respiratory muscle fiber weaknesses in nemaline myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Jun. 2013; 72(6):472-481.
13. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. Nov. 2000; 118(5):1390-1396.

14. Ohlsson M, Tajsharghi H, Darin N, Kyllerman M, Oldfors. Follow-up of nemaline myopathy in two patients with novel mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord*. Sep. 2004; 14(8-9):471-475.
15. Roig M, Hernández MA, Salcedo S. Survival from symptomatic nemaline myopathy in the newborn period. *Pediatr Neurosci*. 1987; 13(2):95-97.
16. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST. *et al*. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol*. Sep. 2001; 50(3):312-320.
17. Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, Nonaka I. Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol*. May. 1997; 16(4):344-346.
18. Falga-Tirado C, Perez-Peman P, Ordi-Ros J, Bofill JM, Balcells E. Adult onset of nemaline myopathy presenting as respiratory insufficiency. *Respiration*. 1995; 62(6):353-354.
19. Furlaneto B, Valenciano P, Zechim F, Egle de Oliveira Netto Moreira, Alves E. Physiotherapy Intervention in Nemaline Myopathy- Case Report. *Rev Neurocienc, Brazil*. 2014; 22(1).
20. Jeannet PY, Mittaz L, Dunand M, Lobrinus JA, Bonafe L, Kuntzer T. Autosomal dominant nemaline myopathy: a new phenotype unlinked to previously known genetic loci. *Neuromuscul Disord*. Jan. 2007; 17(1):6-12.
21. Gommans IM, van Engelen BG, ter Laak HJ, Brunner HG, Kremer H, Lammens M. *et al*. A new phenotype of autosomal dominant nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. Jan. 2002; 12(1):13-18.
22. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve*. May-Jun. 1981; 4(3):186-197.
23. Montes J, Kaufmann P. Outcome measures in neuromuscular diseases. *Neuromusc Dis Inf Child Adol*. 2015; pp.1078-10810.1016/B978-0-12-417044-5.00054-8.
24. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCS. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. Jul. 2005; 15(7):463-470.
25. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary manifestations of neuromuscular diseases. *Indian J Pediatr*. Sep. 2015; 82(9):841-851.
26. Mah JK, Thannhauser JE, Kolski H, Dewey D. Parental stress and quality of life in children with neuromuscular disease. *Pediatr Neurol*. Aug. 2008; 39(2):102-107.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliação da função respiratória, motora e QV de pacientes com diagnóstico de MN.

2.2 Objetivos específicos

- a) Classificar os pacientes nas diferentes formas clínicas da doença quanto aos desfechos: qualidade de vida, função motora e respiratória.
- b) Descrever a função pulmonar dos pacientes com MN em posição sentada (capacidade vital - CV -, pico do fluxo da tosse - PFT -, pico do fluxo expiratório - PFE -, pressão respiratória máxima - $P_{i_{máx}}$ -, pressão expiratória máxima - $P_{e_{máx}}$ -, volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF_1 -, capacidade residual funcional - CVF -, índice de Tifeneau - VEF_1/CVF - e *Sniff nasal inspiratory pressure* - SNIP nasal) comparando as formas clínicas.
- c) Relatar a CV e o PFT em posição deitada nas diferentes formas clínicas de MN.
- d) Aplicar a escala MFM como medida de avaliação motora em pacientes das diferentes formas clínicas da MN.

3 MIOPATIA NEMALÍNICA E DOENÇAS NEUROMUSCULARES: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA, MOTORA E ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA (ARTIGO DE REVISÃO)

RESUMO

Objetivo: avaliar a literatura existente sobre os parâmetros clínicos, funcionais e instrumentos de avaliação da função respiratória, motora e qualidade de vida (QV) de pacientes com miopatia nemalínica (MN). **Métodos:** revisão bibliográfica não sistemática referente ao período de 1963-2020 sobre os parâmetros de avaliação clínico funcional, função respiratória, motora e da qualidade de vida nas bases de dados Publicações Médicas/ *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (PUBMED/ MEDLINE), Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), *Cochrane library*, *Web of Science* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se os termos em português e seus correspondentes em inglês: miopatia nemalínica (*Myopathies*, *Nemaline*), doenças neuromusculares (*Motor skills*), testes de função pulmonar (*Respiratory Function Tests*) e qualidade de vida (*Quality of life*). Várias referências secundárias foram usadas, assim como livros-textos pertinentes ao assunto. **Resultados:** foram encontrados 39 artigos na BVS, 1873 na MEDLINE via PubMed e 288 na Embase. Foram selecionados 150 artigos nessas plataformas de busca. A avaliação de pacientes com DNM deve ser focada na otimização da funcionalidade e melhora da qualidade de vida destes indivíduos. O comprometimento da função respiratória na MN é a principal causa de morte destes pacientes. A avaliação respiratória é geralmente iniciada através de testes não invasivos e voluntários, mais comuns e disponíveis na prática clínica. Já para avaliação da função motora, além da medida da força muscular, estão indicadas escalas funcionais, por serem de aplicação simples e acessíveis. **Conclusão:** Os serviços de saúde possuem diferentes acessos a instrumentos de avaliação da função motora e respiratória em pacientes com doenças neuromusculares (DNM). Na MN destaca-se a importância de avaliação da função respiratória de forma mais sistemática, especialmente pelo comprometimento diafragmático, que é uma característica relevante nessa miopatia. Além disso, a grande variabilidade da função motora desses pacientes não auxilia como marcador para piora da função ventilatória. Dessa forma, devido a essa diferença na disponibilidade de instrumentos nos diferentes serviços de saúde, a descrição dessas funções e da QV dos pacientes pode auxiliar no melhor acompanhamento e guiar a melhor abordagem dos pacientes com MN.

Palavras-chave: Miopatia nemalínica. Doenças neuromusculares. Testes de função respiratória. Função motora. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the existing literature on clinical and functional parameters and instruments for assessing respiratory, motor function and patient quality of life (QOL) with Nemaline Myopathy (NM). **Methods:** non-systematic bibliographic review, referring to the period 1963-2020, by using the Medical Publications Databases/ Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (PUBMED/ MEDLINE), Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, Web of science and LILACS databases, based on the following keywords: nemaline myopathy, neuromuscular diseases, respiratory function tests, motor function, respiratory muscles and quality of life. **Results:** 39 articles were found in the VHL, 1873 in MEDLINE via PUBMED and 288 in EMBASE 150 articles were selected on these search platforms. Several secondary references were used, as well as textbooks relevant to the subject. The objective of neuromuscular disease evaluation should be the functionality and their quality of life. The respiratory impairment is the leading cause of death in these patients. The respiratory assessment should begin with noninvasive and voluntary test, the most usual and common in clinical practice. For the motor assessment, besides strength evaluation, functional scales should be the choice method to assessment neuromuscular disorders patients. **Conclusion:** Health services have different access to instruments for assessing motor and respiratory function in patients with neuromuscular diseases (DNM). In NM, the importance of assessing respiratory function in a more systematic way stands out, especially due to diaphragmatic impairment, which is a relevant feature in this myopathy. In addition, the great variability in motor function of these patients does not help as a marker with worsening of ventilatory function. Thus, due to this difference in the availability of instruments in different health services, the description of these functions and the QOL of patients can assist in better monitoring and guide the best approach for patients with NM.

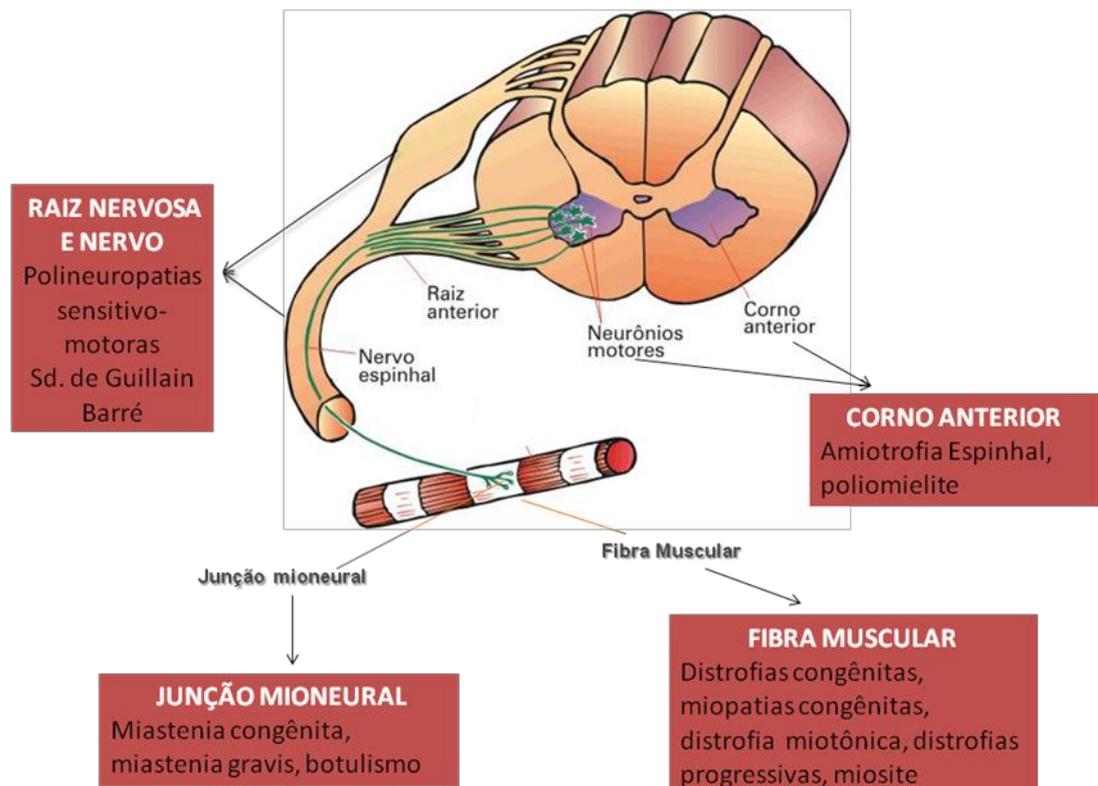
Keywords: Myopathies. Nemaline. Motor skills. Respiratory Function Tests. Quality of life.

3.1 INTRODUÇÃO

As doenças neuromusculares, de origem genética ou adquirida, são classificadas de acordo com a localização da lesão na unidade motora: neurônios motores do corno anterior da medula, raiz nervosa, nervo periférico, junção mioneural ou a fibra muscular (REED, 2002). Na infância predominam as de origem genética, sendo as mais frequentes a distrofia muscular tipo *Duchenne* (DMD) e a amiotrofia espinhal progressiva (AME)^{2,3}.

Na figura 1 podemos observar os locais de lesão na unidade nas DNMs.

Figura 1 - Divisão das doenças neuromusculares quanto ao local de lesão



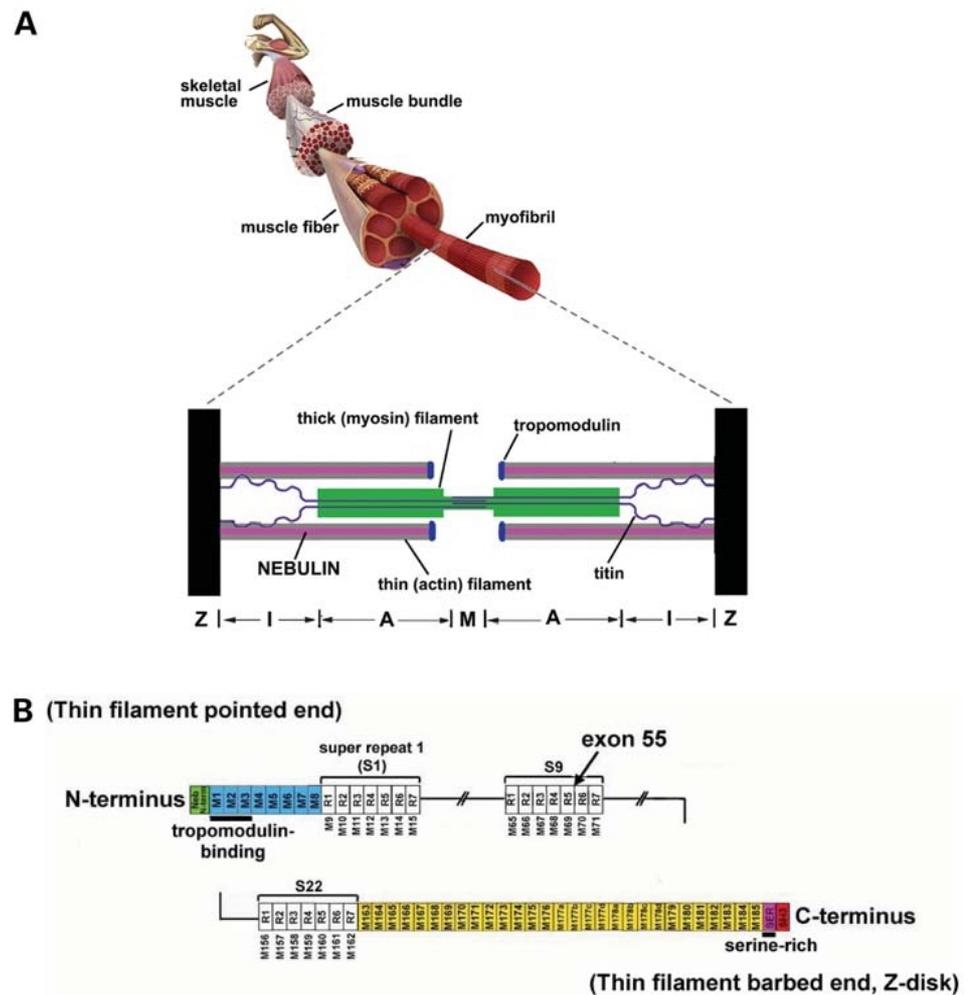
Fonte: Diniz, Lasmar e Gianetti (2010).²

As miopatias congênitas são afecções neuromusculares, com início precoce na infância, geralmente hereditárias e com curso estável ou lentamente progressivo. Atualmente, as MCS são classificadas de acordo com a alteração genética, já que um mesmo fenótipo clínico e/ou histopatológico pode estar relacionado a genes diferentes². A heterogeneidade entre o fenótipo e o genótipo nas MCS refere-se ao fato de que uma mutação em um mesmo gene pode ser

associada a diferentes fenótipos clínicos, enquanto mutações em diferentes genes podem ocasionar o mesmo tipo de MC⁴.

Na figura 3.2, observamos na primeira parte (A) a representação esquemática do sarcomero e na parte B a representação esquemática do sequenciamento genético da Nebulina (NEB).

Figura 2 - Alterações ocorridas no sarcômero na Miopatia Nemalínica (MN)



Fonte: adaptada de Ottenheijm *et al.* (2009).⁵

A miopatia nemalínica (MN) é uma miopatia congênita (MC) estrutural das mais frequentes.⁶ Sua prevalência mundial estimada é de um indivíduo em 50.000 nascidos vivos^{7,8}. É causada por mutação em diferentes genes que levam à disfunção dos miofilamentos e à alteração na velocidade de contração das fibras musculares. O fenótipo clínico é variável, mas destaca-se fraqueza muscular proximal em membros com envolvimento da musculatura de face,

axial e bulbar. A maioria dos pacientes apresenta fraqueza muscular lentamente progressiva, e não há comprometimento cognitivo^{9,10,11}.

Devido à ampla variabilidade fenotípica da MN, foi proposta uma classificação em 1999, pelo Consórcio Internacional de MN, que considera a idade de início dos sintomas e o grau de fraqueza muscular. São reconhecidas cinco formas clínicas: congênita grave, intermediária, forma típica, juvenil e adulta^{11,12}.

A MN congênita grave caracteriza-se pela ausência de movimentação e respiração espontânea ao nascimento. Em alguns casos, os pacientes podem apresentar contraturas múltiplas (artrogripose) e também fraturas. A insuficiência respiratória grave e/ou pneumonia são normalmente a causa de óbito desses pacientes, que ocorre geralmente no primeiro mês de vida^{8,13,14,15}.

Na forma congênita intermediária os pacientes são capazes de movimentar-se e respirar ao nascimento.^{13,14,15} Alguns casos apresentam-se bastante similares a típicos, mas com rápida progressão, e outros são considerados como sobreviventes da congênita grave⁸. Os primeiros sintomas surgem normalmente no primeiro ano de vida, quando os pacientes se tornam incapazes de manter a respiração, sentar e deambular independentemente. Contraturas surgem já na infância e o uso de cadeira de rodas é necessário antes dos 11 anos de vida⁸.

A forma congênita típica é a mais comum nas MNs e manifesta-se até o segundo ano de vida com fraqueza muscular de início proximal dos membros, mais evidente em musculatura facial, bulbar, respiratória, flexores de pescoço e de cinturas.⁸ A fraqueza distal pode ocorrer mais tardiamente⁸. Os pacientes apresentam face alongada, palato arqueado, fraqueza bulbar e biótipo físico magro⁸. A evolução do quadro é geralmente lenta ou não progressiva e os pacientes atingem as etapas do desenvolvimento com atraso^{13,14,15}. A fraqueza muscular é geralmente proximal, mas a musculatura distal dos membros pode ser comprometida com o avançar da idade. O comprometimento respiratório pode ser grave, com hipoxemia noturna e hipercapnia, que acontecem mesmo em pacientes deambulantes e com função motora minimamente afetada⁸.

A forma clínica juvenil tem características semelhantes à forma típica, porém com idade de início após os dois anos de idade⁸.

Já a MN de forma adulta é progressiva e bastante heterogênea. Os primeiros sintomas manifestam-se entre a terceira e sexta década de vida e a fraqueza muscular está associada a alterações inflamatórias na biópsia muscular⁸.

Existem também outras formas de MN associadas a cardiomiopatias, oftalmoplegia, envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e fraqueza muscular com distribuição

incomum. São reconhecidas também formas de MNs distais e, ainda, achado histopatológico complexo com corpos nemalínicos associados a cores: *miopatia core rod*^{13,14,15}.

Independentemente da forma de classificação clínica da MN, a principal causa de óbito nesses pacientes é a progressiva falência respiratória. E na maioria das vezes o desenvolvimento da insuficiência respiratória ocorre de forma insidiosa e pode não ser clinicamente evidente^{9,16}.

Como em outras DNMs, a avaliação sistemática da função respiratória pode detectar a falência respiratória e prevenir a mortalidade precoce. No entanto, existem poucos estudos clínicos que descrevem o comprometimento respiratório na MN e a maioria deles a utiliza apenas à avaliação clínica e ao exame físico como instrumentos de medida^{14,17,18,19,20,21,22,23,34}.

Os pacientes com MN apresentam comprometimento da função motora bastante heterogêneo, com manifestações clínicas com início em idades variadas e progressão em diferentes velocidades^{13,14}.

A avaliação da função motora nas DNMs não envolve somente a medida da força muscular (*Escala Medical Research Council - MRC*). Atualmente, essa avaliação é realizada com base na utilização de escalas funcionais, por serem de aplicação simples e acessíveis^{25,26}.

A escala da Medida da Função motora (MFM) - *Mesure de la fonction motrice* - possibilita a avaliação, de modo abrangente, das disfunções motoras proximais, distais e axiais em pacientes com diferentes tipos de DNMs²⁷. A versão em Português da MFM, já validada, demonstrou boa confiabilidade e homogeneidade na sua aplicação, podendo ser considerada uma escala com alta reprodutibilidade, permitindo seu uso como instrumento de medida da função motora em doenças neuromusculares^{2,27}.

Não foram encontrados trabalhos na literatura que tenham avaliado conjuntamente as funções motora e respiratória na QV e na MN. Portanto, a seguir serão descritos os principais aspectos relacionados aos testes e aos parâmetros clínicos e funcionais utilizados na avaliação da função respiratória, motora e QV de pacientes com miopatia nemalínica, tendo sempre como embasamento prévio os achados gerais das doenças neuromusculares, devido à escassez de pesquisas específicas sobre MN.

3.2 MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica não sistemática referente ao período de 1963-2020 sobre os parâmetros de avaliação clínico funcional, função respiratória, motora e da qualidade de vida nas bases de dados Publicações Médicas/ *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (PUBMED/ MEDLINE), Embase, Cumulative Index to Nursing

and Allied Health Literature (CINAHL), *Cochrane library*, *Web of Science* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se os termos em português e seus correspondentes em inglês: miopatia nemalínica (*Myopathies, Nemaline*), doenças neuromusculares (*Motor skills*), testes de função pulmonar (*Respiratory Function Tests*) e qualidade de vida (*Quality of life*). Várias referências secundárias foram usadas, assim como livros-textos pertinentes ao assunto.

3.3 FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

3.3.1 Fisiopatologia do acometimento respiratório

A fraqueza respiratória é definida como a incapacidade de os músculos respiratórios gerarem níveis de pressão e fluxo suficientes para superar a carga respiratória. Nas DNMs, a carga respiratória encontra-se aumentada pela fraqueza muscular, redução da complacência pulmonar e da caixa torácica e também em caso de escoliose. Todos esses fatores podem favorecer o surgimento de insuficiência respiratória ventilatória²⁸.

Nos estágios iniciais das DNMs, quando a fraqueza dos músculos inspiratórios é pequena, esses músculos são capazes de realizar inspiração profunda, superando a carga respiratória e ocasionando poucos ou nenhum sintoma respiratório²⁸. Com a progressão do quadro e/ou crescimento da criança ou o surgimento de escoliose em grau moderado, a restrição torácica eleva-se e a carga respiratória se torna excessiva para os músculos inspiratórios fracos²⁸. Ocorre então, redução do volume corrente (VC) levando à taquipneia compensatória para manutenção do volume minuto, elevando-se a chance de surgimento de microatelectasias e um quadro de hipoxemia²⁹.

Esse quadro de restrição pulmonar ventilatória é inicialmente manifestado durante o sono, quando normalmente já existe hipotonia dos músculos intercostais, resultando em eventos de dessaturações, hipopneias, apneias centrais e obstrutivas, hipoventilação e hipercapnia.^{30,31} A hipoventilação alveolar leva, então, a despertares noturnos com falta de ar ou taquicardia ou desejo de urinar, interrupção do sono, pesadelos frequentes, sonolência diurna e dificuldade de concentração (diminuição no rendimento escolar).³² Outros sinais e sintomas sugestivos desse quadro são também fadiga e dispneia (aos pequenos e médios esforços), irritabilidade e/ou ansiedade, dores musculares, entre outros.^{32,33,34} Em lactentes, a hipoventilação noturna pode manifestar-se como dificuldade de amamentação e conseqüente dificuldade de ganho de peso, além também da presença de infecções recorrentes³².

Todos esses sintomas têm início insidioso e já foi demonstrado que pacientes e familiares têm pouca percepção do início dos sintomas e muitas vezes a apneia obstrutiva do sono pode passar despercebida^{9,36}. O comprometimento respiratório geralmente se torna clinicamente evidente em quadro de infecção respiratória ou aspiração pulmonar que levam ao surgimento de insuficiência ventilatória aguda^{29,36}.

Na MN, sinais e sintomas de hipoventilação noturna geralmente têm início precoce e estão associados ao comprometimento diafragmático³⁷. Outros fatores podem também contribuir para a restrição pulmonar nesses pacientes, como deformidades torácicas, contraturas e fibroses, além da fraqueza bulbar, que causa baixa tolerância e resposta ao suporte ventilatório não invasivo, dificuldade de fala, deglutição e aspirações recorrentes^{38,39}.

Outro aspecto relevante na MN é que a insuficiência respiratória manifesta-se em pacientes que apresentam força muscular apendicular menos acometida e com capacidade de deambulação preservada⁸. Esse padrão difere do encontrado em pacientes com DMD, nos quais se observa aceleração na perda da função respiratória no mesmo momento em que esses pacientes perdem a capacidade de deambular e passam a necessitar de cadeira de rodas²⁵.

Tal achado clínico foi também sugerido em estudos com modelos animais que encontraram maior número de corpos nemalínicos e fraqueza muscular no diafragma comparando-o com o músculo sóleo e o flexor longo dos dedos¹⁶. Ademais, há relato de um adulto com insuficiência respiratória aguda e MN não diagnosticada cuja suspeita dessa doença surgiu somente após o quadro respiratório agudo já ter se instalado, enfatizando-se a importância da avaliação respiratória precoce nesses pacientes³⁵.

Na análise de biópsias musculares e autópsias de músculos de pacientes com MN, o diafragma apresentou 80% das fibras musculares com corpos nemalínicos, aumento de fibras tipo 2C (23,2%), aumento do número de células satélites com pequenas fibras e mais variação no número de fibras musculares quando comparados ao bíceps braquial, quadríceps, deltoide e esternocleidomastoídeo^{40,41,42}.

3.3.2 Medidas de avaliação da função respiratória

O maior desafio na abordagem respiratória dos pacientes com DNM é a capacidade de detectar o momento em que o paciente se encontra no risco de desenvolver insuficiência respiratória aguda ou hipoventilação noturna⁴³. O Consórcio Internacional de MN estabelece como exame fundamental a avaliação da função respiratória nesses pacientes: espirometria, pressões respiratórias máximas e oximetria de pulso¹².

A avaliação respiratória deve ser iniciada com medidas simples e não invasivas e posteriormente, caso necessário, são realizados procedimentos mais complexos e invasivos⁴⁴. (FIG. 3) Os testes podem avaliar a função globalmente ou serem específicos para avaliar a força de determinado músculo respiratório⁴⁵. Testes não voluntários são indicados para crianças pré-escolares e/ou com déficit cognitivo, já que esses pacientes podem apresentar dificuldade de cooperação ou execução da manobra, principalmente em manobras que requerem esforço máximo⁴⁶.

Os testes respiratórios não invasivos e voluntários são simples, de fácil acesso e são considerados preditores de hipoventilação noturna em pacientes com DNM⁴⁵. Destacam-se, entre eles, as medidas ambulatoriais de capacidade vital (CV), pressões respiratórias máximas, SNIP nasal (SNIP), picos dos fluxos expiratório (PFE) e da tosse (PFT) e a espirometria. Dificuldade de cooperação ou na execução da manobra, principalmente em casos que requerem esforço máximo, é uma das limitações dessas medidas, sobretudo quando realizados em crianças pré-escolares, com déficits cognitivos ou fraqueza muscular grave^{36,46,48,49}.

Os testes não invasivos e involuntários não necessitam da cooperação dos pacientes nem de equipamentos de alta complexidade e incluem medidas de avaliação do padrão respiratório, eletroneuromiografia para avaliação da atividade elétrica muscular e a pleitismografia optoelétrica para a movimentação das caixas torácicas e abdominal^{4,36,45}.

Já as medidas de avaliação invasivas (pressão esofágica, pressão gástrica e transdiafragmática) são indicadas principalmente para indivíduos com dificuldade de colaboração e também para aqueles com déficits cognitivos⁵⁰. A medida da pressão transdiafragmática (pressão gástrica – pressão esofágica) é considerada o padrão-ouro para a avaliação direta dos músculos respiratórios e pode ser realizada durante as manobras de tosse ou SNIP (teste do fungar)^{45,46,51}.

O ultrassom, método de avaliação também involuntário, possibilita uma análise da movimentação do diafragma em termos de intensidade e espessura muscular, além de possibilitar a avaliação dinâmica da movimentação do diafragma, sob diferentes incidências^{45,46}.

3.3.3 Capacidade vital (CV)

A capacidade vital (CV) representa o maior volume de ar exalado com alta reprodutibilidade, podendo ser medida pela espirometria e/ou ventilometria - com a utilização do ventilômetro de Wright, e proporciona a avaliação global da função da musculatura respiratória^{52,53}.

Nas DNMs, a CV pode estar reduzida tanto pela fraqueza dos músculos inspiratórios quando dos expiratórios⁵³. A fraqueza inspiratória proporciona redução progressiva dos volumes pulmonares e a fraqueza dos músculos expiratórios eleva o volume residual VR e, conseqüentemente, há restrição da expiração total e redução da CV^{32,53}. Nesses pacientes, a CV apresenta boa sensibilidade para avaliar a fraqueza em quadros leves, entretanto, quadros moderados a graves muitas vezes apresentam níveis normais de CV até que ocorra redução da força muscular em 50%^{53,54}.

Na DNM, a velocidade de declínio da CV correlaciona-se com o risco de falência respiratória e com a expectativa de vidas desses pacientes. A queda da CV para valores inferiores a 1,0 L aumenta as chances de morte nos três próximos anos em ausência de tratamentos específicos. Já valores inferiores a 1.820 L são preditores de hipercapnia noturna e inferiores a 680 mL de hipercapnia diurna em pacientes maiores de do anos de idade^{55,56}.

Em pacientes com fraqueza isolada ou desproporcional do diafragma, como na MN, a queda da CV em supino é um marcador importante⁵³. A postura de supino por si só já aumenta a restrição ventilatória pelo deslocamento do diafragma no sentido cranial, resultando em menor volume pulmonar nessa postura⁵⁷. Em indivíduos saudáveis, a CV em supino pode ser de 5 a 8% menor que sentado⁵³. Reduções entre 20 e 30% indicam importante fraqueza diafragmática e risco de hipoventilação noturna, mesmo na ausência de sintomas diurnos^{44,58}. Já quedas superiores a 30% estão associadas à fraqueza diafragmática grave⁵³.

Na MN, a fraqueza dos músculos respiratórios juntamente com as deformidades torácicas e escoliose pode comprometer o volume pulmonar e reduzir, com isso, a CV. A avaliação de crianças e adolescentes com idades entre 4 e 15 anos e MN por diferentes autores acusou valores de CV entre 0,7 e 1,3 L^{21,34}. Já a avaliação de dois pacientes com MN e padrão paradoxal revelou valor de CV de 0,1L¹⁹. Quando avaliado paciente com MN de forma clínica adulta, a CV na posição sentada foi de 0,85 L/min (42%) e em supino foi de 0,43 (20,75%), demonstrando queda de 20,76%²⁰.

3.3.4 Espirometria

A espirometria é considerada o padrão-ouro para a avaliação da função pulmonar e realiza também a avaliação indireta da força dos músculos respiratórios^{44,52}. Durante o exame são medidos os volumes, capacidades e fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas, que os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade⁵².

Em pacientes restritivos, como na DNM, a curva espirométrica geralmente tem formato oval devido à ausência de fluxo expiratório acentuado e interrupção abrupta³⁷. Esses pacientes

geralmente têm redução da capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1) pode estar normal ou proporcionalmente reduzido à CVF com o VEF_1/CVF dentro dos índices de normalidade⁵⁹.

Na DMD, valores de CVF abaixo de 40% indicam alto risco de hipoventilação⁵⁹. Porcentagens previstas entre 40 e 60% estão relacionadas a baixo risco de hipoventilação noturna⁵⁹. E valores inferiores a 20% do previsto estão associados à hipoventilação noturna e diurna⁵⁹. Já a porcentagem de queda do VEF_1 em supino demonstrou ser um preditor com melhor sensibilidade para quadros de restrição ventilatória, hipoxemia e hipercapnia que o VEF_1 para esses pacientes⁶⁰.

Pacientes com MN normalmente exibem o mesmo padrão de espirometria que nas outras DNMs e muitas vezes relatam dispneia durante a realização do teste¹⁶. Em avaliações espirométricas realizadas em crianças e adolescentes com MN por diferentes autores, os valores de CVF ficaram entre 0,7 e 1,3L e o VEF_1 entre 0,7 e 1,2 L^{20,21}. Já no acompanhamento longitudinal de 12 MN com média de idade de 16 anos, nove deles tiveram CVF inferior a 70% do previsto e VEF_1 dentro dos índices de normalidade⁶¹. A avaliação multicêntrica de 143 pacientes com diferentes formas clínicas de MN demonstrou que dos 66 pacientes com MN típica, 15 apresentam episódios recorrentes de pneumonia ou CVF e/ou VEF_1 inferiores a 60% do predito¹⁴.

3.3.5 Pressões respiratórias máximas

As pressões respiratórias máximas avaliam a força muscular respiratória utilizando medida da pressão respiratória estática máxima, que é gerada na boca após inspiração e expiração com esforço máximo, caracterizando, respectivamente, a $P_{i\text{máx}}$ e a $P_{e\text{máx}}$ ⁶².

A $P_{i\text{máx}}$ pode ser mensurada pelo volume residual (VR) (após expiração máxima) ou da capacidade residual funcional (CRF)^{19,53}. A $P_{i\text{máx}}$ a partir do VR reflete a pressão exercida pelos músculos inspiratórios e a pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório. Já quando é medida a partir da CRF, a $P_{i\text{máx}}$ reflete somente as pressões geradas pelos dos músculos inspiratórios⁶³.

Nas DNMs, a $P_{i\text{máx}}$ mostrou ser capaz de detectar fraqueza dos músculos inspiratórios antes de ocorrerem alterações nos volumes pulmonares e na CV^{19,37,64}. Em pacientes com idade média de $11,3 \pm 4,4$ anos, valores de $P_{i\text{máx}}$ inferiores a 40,8 cmH₂O são associados a distúrbios do sono e valores inferiores a 25,5 cmH₂O à hipoventilação noturna⁶⁵. Apesar de ser uma medida de avaliação global, a $P_{i\text{máx}}$ tem forte correlação com a força diafragmática e resultados baixos de $P_{i\text{máx}}$ com $P_{e\text{máx}}$ normal e pode indicar fraqueza de diafragma^{54,65,66}.

A $Pe_{m\acute{a}x}$ avalia globalmente a força dos músculos abdominais e intercostais⁶⁴. Nas DNMs, assim como a $Pi_{m\acute{a}x}$, a $Pe_{m\acute{a}x}$ auxilia no diagnóstico da efetividade da tosse⁶⁷. Valores de $Pe_{m\acute{a}x}$ superiores a 60 cmH₂O são capazes de gerar fluxos aéreos suficientes para que se garanta uma tosse eficaz^{68,69}. Em contrapartida, valores inferiores a 45 cmH₂O apresentam alto risco de desenvolvimento de falência ventilatória, com mais predisposição ao acúmulo de secreções bronquiais⁶⁹.

As pressões respiratórias máximas têm alterações distintas nos diferentes tipos de DNM⁶⁴. Em pré-escolar com MN, a $Pi_{m\acute{a}x}$ foi de 36 cmH₂O¹⁸. Em pré-adolescentes (n=3) a $Pi_{m\acute{a}x}$ variou entre 30 e 40 cmH₂O e a $Pe_{m\acute{a}x}$ entre 50 e 60 cmH₂O²¹. Já em paciente com MN forma clínica adulta encontraram-se valores das pressões respiratórias máximas de 50 cmH₂O²⁰.

3.3.6 SNIP (*sniff nasal*)

O termo SNIP é uma abreviatura do inglês *sniff nasal inspiratory pressure*, que se traduz por pressão inspiratória medida na narina durante uma manobra inspiratória máxima similar a fungar a partir da CRF ("*sniff*" no inglês)⁴⁶. O SNIP mede, com alta especificidade, a ação conjunta do diafragma e dos outros músculos inspiratórios e reflete de forma não invasiva a pressão esofágica^{30,64,71}. Como o diafragma é o principal músculo da inspiração, o SNIP é considerado por muitos como a avaliação indireta da força diafragmática^{72,73,74}.

Valores de SNIP acima de 100 cmH₂O em homens e 80 cmH₂O em mulheres geralmente excluem fraqueza diafragmática importante. Já valores superiores a 70 cmH₂O em homens e 60 cmH₂O em mulheres geralmente excluem fraqueza dos músculos respiratórios⁵³. Na população pediátrica, para a faixa etária entre 13 e 17 anos, o SNIP é: meninas 97±26 cmH₂O e meninos 117±31 cmH₂O⁷⁵. Na população brasileira já estão estabelecidos valores para a faixa etária entre seis e 11 anos, 91,1±21,0 cmH₂O no sexo feminino e 87,7±19,4 cmH₂O no masculino⁷⁶.

Não foram encontrados estudos de avaliação no SNIP na MN.

Nas DNMs, o SNIP e a $Pi_{m\acute{a}x}$ são medidas complementares e apresentam forte correlação ($r=0,58$, $p=0,01$)^{30,77}. Na DMD, o SNIP foi considerado melhor marcador precoce de declínio da função respiratória que a CV, $Pi_{m\acute{a}x}$ e o PFE^{79,80}.

3.3.8 Pico do fluxo expiratório (PFE)

O PFE é o maior fluxo obtido em uma expiração forçada, a partir de uma inspiração completa (no nível da capacidade pulmonar total - CPT)⁵³.

Em indivíduos saudáveis não há diferença entre os valores de PFE e PFT, e nas DNMs o PFT é significativamente superior ao PFE⁸¹. Em pacientes com DMD e esclerose lateral

amiotrófica (ELA) e função bulbar comprometida a diferença entre essas duas medidas reduz à medida que a fraqueza bulbar progride⁸². Na MN, O PFE foi mensurado em avaliação de três pacientes e variou entre 100 e 160 L/min²¹.

3.3.9 Avaliação da tosse

O reflexo da tosse é o principal mecanismo fisiológico de eliminação de secreções pulmonares e pode ser dividido em quatro fases distintas, a saber; nervosa, inspiratória, compressiva e explosiva^{83,84}.

Nos pacientes com DNM, todas as etapas do reflexo de tosse podem estar comprometidas, seja pela fraqueza dos músculos inspiratórios (em que o indivíduo não alcança inspiração prévia), bulbares (causando pobre fechamento glótico) ou expiratórios (levando à incapacidade de compressão das vias aéreas centrais)⁸⁵. A fraqueza inspiratória inicialmente reduz o volume inspiratório pré-tosse, e em estágios mais graves reduz a compressão dinâmica das vias aéreas durante a tosse, devido à perda de elasticidade e complacência de pulmão e caixa torácica⁸⁶.

Nas DNM, a tosse ineficiente predispõe a infecções pulmonares e aumenta o risco de mortalidade^{68,87}. Pacientes com DNM e CV inferior a 1,5 L podem apresentar dificuldade para inflar o pulmão, reduzindo, com isso, o fluxo aéreo durante a tosse⁸¹.

A medida da pressão gástrica durante a tosse é considerada o padrão-ouro de avaliação da pressão gerada pela contração da musculatura abdominal e é realizada pela inserção de um cateter via nasal e com utilização de anestesia tópica. Valores acima de 95 e 130 cmH₂O são considerados normais para mulheres e homens, respectivamente⁶⁸. Entre os métodos não invasivos de avaliação indireta da efetividade da tosse podem-se destacar: CV, PFT, CVF e VEF₁ (por meio da espirometria), pressões respiratórias máximas e pressão gástrica máxima durante a tosse⁸⁷.

3.3.10 Pico do fluxo da tosse (PFT)

O PFT corresponde ao mais alto valor de fluxo de ar exalado durante a tosse e pode ser medido com o auxílio de um *peak flow meter*, o mesmo aparelho utilizado para avaliar o pico do fluxo expiratório (PFE) em pacientes asmáticos^{34,81,88}.

O PFT é determinado tanto pela força da musculatura expiratória quando inspiratória. A fraqueza inspiratória reduz o volume inspiratório pré-tosse e a fraqueza expiratória compromete a fase compressiva. Em alguns casos a musculatura inspiratória compensa a fraqueza expiratória e valores normais de PFT podem ser encontrados⁶⁸.

Nas DNMs, os vários trabalhos da literatura, principalmente envolvendo pacientes com DMD, culminaram com a elaboração de uma classificação de risco para eficácia da tosse em adultos dos valores absolutos do PFT de grande importância clínica. Esta se subdivide em: < 160 L/min (alto risco); 160-270 L/min (médio risco); 270-360 L/min (baixo risco); e > 360 L/min (ausência de risco)^{68,89,90,91,91}. Em crianças saudáveis, os valores de PFT foram estabelecidos por Bianchi *et al.*, e são influenciados pelo sexo, gênero e idade conforme demonstrado no Quadro 3.1. Não existem valores de referenci para crianças com DNMs e muitas vezes, na prática clínica a classificação de risco para adultos é também utilizada para crianças⁹².

Quadro 3.1 – PTF em crianças saudáveis

Idade	Feminino (percentil 95)	Maculino (Percentil 95)
4	209	230
5	273	270
6	317	293
7	330	351
8	351	347
9	369	424
10	399	428
11	478	441
12	459	498
13	545	578
14	561	750
15	596	829
16	626	871
17	633	944
18	639	944

Fonte: Adaptado de Bianchi (2008)⁹².

Não foram encontrados estudos que tenham avaliado o PFT na MN. Na DMD, valores de PFT inferiores a 270 L/min são marcadores para a introdução de técnicas de suporte à tosse e valores inferiores a 160 L/min são preditores de quadros respiratórios infecciosos^{46,93,94}. Ainda na DMD o PFT apresentou queda de 29 L/min quando avaliado em supino na comparação com a postura sentada ($p < 0,0005$), evidenciando que essa postura pode comprometer a capacidade de tosse do paciente e prejudicar a eficácia da remoção de secreções durante as técnicas de auxílio à tosse⁹⁵.

3.3.11 Avaliação do sono

Durante o sono ocorre redução do *drive* respiratório central, baixo limiar de excitação e redução da atividade muscular, ocasionando hipotonia dos músculos respiratórios, principalmente dos intercostais^{30,96}. Observa-se redução de 25% no volume corrente, aumento da pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) de 3 a 4 mmHg e redução da pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) de semelhante magnitude⁹⁷.

A hipoventilação noturna, em pacientes adultos, é definida por sintomas sugestivos de hipoventilação associados à PaCO₂ superiores a 60 mmHg ou dessaturação de oxigênio inferiores a 88% por mais de cinco minutos consecutivos durante o sono^{98,99}. Em crianças, essa definição ainda não está claramente estabelecida⁹⁹.

Nas DNMs, a alteração do sono tem como mecanismo primário a redução do volume alveolar. A fraqueza dos músculos da respiração pode gerar cargas adicionais ao trabalho respiratório, principalmente durante o sono “movimento rápido dos olhos” (REM), que é o momento de máxima hipotonia muscular^{65,96}.

Os sinais e sintomas desse quadro de hipoventilação são bastante inespecíficos e de difícil investigação³². Os pacientes podem relatar cefaleia matinal, fadiga e dispneia (aos pequenos e médios esforços), episódios de despertar noturno com falta de ar ou taquicardia ou desejo de urinar, pesadelos frequentes, sonolência diurna, dificuldade de concentração (diminuição no rendimento escolar), irritabilidade e/ou ansiedade, dores musculares, entre outros (QUADRO 1)³².

A investigação desses sinais e/ou sintomas é fundamental, pois a desordem do sono pode afetar o desenvolvimento neurocognitivo e a identificação desses sintomas pode auxiliar o caminho para a terapêutica pertinente a cada estágio evolutivo da doença^{32,33,34,98,100}.

No quadro 3.2 são apresentados os sintomas mais comuns de hipoventilação noturna.

Quadro 3.2- – Sintomas de hipoventilação

Sintomas de hipoventilação noturna	
Cefaleia matinal	Fadiga
Despertar noturno	Dispneia
Pesadelos	Enurese noturna
Hipoersonolência diurna	Dificuldade de concentração
Perda de peso	Sudorese
	Náuseas

Fonte: adaptado de Bach (2004).³²

A polissonografia é considerada o padrão-ouro para avaliação do sono nas DNMs, sendo idealmente realizada com a medida de capnografia. Ela está indicada na existência de sintomas

de hipoventilação noturna, quando a CVF se encontra entre 1,0 e 1,5 L ou VEF₁ abaixo de 40% do predito, em caso de anormalidade de trocas gasosas com VEF₁ superior a 40% e CVF superior a 50% e em pacientes com quadros de dessaturação diurna ou retenção de dióxido de carbono¹⁰¹. A avaliação do sono deve ser considerada em pacientes que não colaboram para realizar as medidas voluntárias como a espirometria, para crianças que apresentam padrão paradoxal, aumento da sudorese e rubor noturno ou aqueles com sintomas de apneia obstrutiva ou hipoventilação^{101,102,103,104}. A polissonografia está indicada também nos pacientes que tiveram perda ou não aquisição de marcha, em casos de suspeita de fraqueza diafragmática e também em pacientes com infecções de repetição e aqueles com oximetria noturna alterada¹⁰⁴. As desvantagens da polissonografia são o alto custo, demanda de tempo e a disponibilidade nos serviços de saúde⁹⁶.

Uma das opções para a indisponibilidade de polissonografia é a realização da oximetria noturna, indicada nas seguintes situações: sintomas sugestivos de hipoventilação noturna; valores de CV iguais ou inferiores a 40% do previsto; níveis de CO₂ superiores a 44 mmHg; quando a SpO₂ mostra quedas abaixo de 95% no período diurno e na ausência de suspeita de obstrução por secreção ou pneumonia¹⁰³. Atualmente, na DMD, a oximetria tem sido recomendada a cada seis meses após a perda da marcha e, sobretudo, durante as infecções respiratórias, com o PFT < 270 L/min e sempre que este estiver abaixo de 160 L/min, seja diante de infecção respiratória ou não³³. A medida da concentração do CO₂ pode ser realizada juntamente com a oximetria noturna ou gasometria arterial para mensurar a concentração do CO₂^{32,58,106}.

As publicações que avaliam os fatores diurnos preditivos de hipoventilação noturna nas DNMs são geralmente em pacientes com DMD¹⁰⁰.

Em pesquisa conduzida com 42 pacientes com DNM, sendo apenas um paciente com MN, procuraram-se identificar os patamares preditivos de referência para o início do distúrbio do sono. Foi demonstrado que a CV inspiratória e a Pi_{máx} são preditores do início do distúrbio do sono em pacientes com DNM (capacidade vital inspiratória - CVI < 60%, Pi_{máx} < 4,5 Kpa), distúrbio do sono com hipoventilação contínua (CVI < 40%, Pi_{máx} < 4,0 Kpa) e distúrbio do sono com insuficiência respiratória diurna (CVI < 25%, Pi_{máx} < 3,5 Kpa). Observou-se que o sono funciona como um teste de estresse ao sistema respiratório dos pacientes com DNM, principalmente para aqueles que já exibem redução da capacidade dos músculos respiratórios. Verificou-se também que a gravidade do distúrbio respiratório é um bom indicador da reserva funcional dos músculos respiratórios⁹⁶.

3.4 FUNÇÃO MOTORA

3.4.1 Fisiopatologia do acometimento motor

As DNMs associam-se a fraqueza e hipotrofia muscular, hipotonia global, reflexos osteotendíneos diminuídos ou abolidos que levam a dificuldades na realização de atividades de vida diárias (AVD), como correr, subir escadas ou levantar-se¹⁰⁷. De acordo com a topografia da lesão, o padrão de distribuição da fraqueza muscular pode variar^{10,107}.

A característica clínica mais comum da MN é a fraqueza muscular de intensidade intermediária a grave lentamente ou não progressiva, predominantemente nos músculos proximais e na musculatura respiratória. A fraqueza da musculatura esquelética é geralmente simétrica, com mais intensidade nos flexores de pescoço, músculos faciais, cervicais, flexores do tronco, dorsiflexores do tornozelo e extensores dos dedos^{15,108,109}.

Além da fraqueza muscular, os pacientes com MN podem relatar redução do *endurance* (resistência) e fadiga durante o exercício e dor. A origem da dor é multifatorial, pode ser originária do próprio musculoesquelético que está doente, secundária a contraturas articulares, redução de amplitude de movimento, hiperfrouxidão, osteopenia com ou sem fraturas ou mesmo de deformidades esqueléticas, como a escoliose⁵⁸.

3.4.2 Medidas de avaliação da força muscular e função motora

Até a década de 1990, a avaliação fisioterapêutica na MN era focada na força dos músculos esqueléticos e respiratórios, em análise de Raios-X (RX) e na espirometria¹². Na busca por instrumentos de avaliação que permitissem acompanhamento que traga dados mais objetivos ou quantifique a progressão do quadro clínico de pacientes com DNM, diversos métodos foram propostos. Entre eles, citam-se as avaliações de força muscular realizadas pela escala *Medical Research Council* (MRC) ou por meio de dinamômetro, escalas de avaliação funcional, avaliações de amplitudes articulares (goniometria) e os testes cronometrados^{10,26}.

A goniometria é um método simples que quantifica a amplitude de movimentos articulares e permite o acompanhamento do surgimento e evolução de contraturas. Deve-se testar e comparar as amplitudes de movimentos (ADM) e comparar os arcos de movimento de músculos agonistas e antagonistas¹¹⁰.

A avaliação da força muscular é recomendada principalmente em estágios iniciais, cuja funcionalidade permanece normal e muitas vezes a fraqueza dos músculos esqueléticos não é percebida^{110,111,112}. Embora seja visto como um instrumento de avaliação clínica padronizado da progressão das doenças musculares, ainda não está claro se o teste de força muscular manual

é o método mais relevante e apropriado¹¹⁰. Para realização desses testes é necessário que o fisioterapeuta seja devidamente treinado, realize monitoração próxima para evitar compensações e padronize as amplitudes de movimentos avaliadas. É fundamental avaliar a qualidade de contração, amplitude de movimento, tempo de recrutamento e habilidade de sustentação da contração muscular¹¹⁰.

A escala do *Medical Research Council* (MRC) avalia a força muscular contra a gravidade e/ou alguma resistência¹¹². A força é então graduada em uma escala de zero a cinco, sendo zero a ausência de força muscular e cinco o valor normal de força muscular. Uma demonstração de sua importância para medir a força muscular é que essa escala vem sendo utilizada desde 1981 a partir de um protocolo feito por Brooke *et al.* para avaliação de meninos com DMD, que além de outras medidas aferiu a força muscular por intermédio da MRC¹¹⁴. Outra forma de avaliar a força da musculatura esquelética é por meio de dinamômetros isocinéticos, que permitem a avaliação da força isométrica voluntária máxima e possuem boa sensibilidade para quantificar fraqueza muscular em estágios iniciais e até pré-sintomáticos e ainda correlacionam-se com avaliações funcionais^{114,115}.

Na DMD, a força muscular está fortemente correlacionada à funcionalidade. E pequenas reduções na força já ocasionam grande impacto na realização de atividades funcionais¹¹⁶.

Na MN, muitas vezes a medida da força muscular por meio da MRC torna-se de difícil realização, principalmente em altos graus de fraqueza¹⁰⁹. Na avaliação da força muscular de 13 pacientes com MN, cinco não apresentavam limitações físicas para realizar suas AVDs, um tinha fraqueza moderada em músculos faciais e proximais (MRC=4) e em flexores de pescoço (MRC=3) e outros quatro possuíam fraqueza axial e proximal moderada evidenciada pela dificuldade de sentar¹¹⁷. Já na avaliação de dois recém-nascidos com MN, em um deles constatou-se hipotonia axial moderada (MRC=4) e em outro fraqueza muscular proximal leve²².

Considerando-se que o objetivo primário de qualquer avaliação nas DNMs é otimizar a função na vida diária e, no caso de as DNMs, prolongar ao máximo sua independência funcional, a utilização de escalas funcionais está se tornando método de avaliação de primeira escolha atualmente. Essas escalas podem ser genéricas e também específicas para algum tipo de doença. Entre as escalas específicas citam-se o escore de *Brooke* para DMD³, o escore de *Vignos*¹²⁰ e a escala *Egen Klassifikation* (EK) para DMD e AME¹²⁰.

A escala funcional *Hammersmith Motor Ability Scale* (HMAS) foi criada inicialmente para avaliação de DMD e incluía itens que analisavam as funções de pé, transferências de supino para prono, e vice-versa, e subir escadas. Em 2003 foi adaptada também para AME, com 33 itens pontuados de zero a dois (zero - inábil; um - necessita de assistência; dois realiza

atividade sem assistência)¹¹⁵. A *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA) é uma escala específica para DMD, composta de 17 itens, que avalia itens como permanecer em pé, pular, correr e sentar-se¹²¹.

Existem também escalas específicas para avaliação de determinadas funções ou de funções de áreas específicas nas DNMs. Entre essas escalas destaca-se a de membros superiores (MMSS) *Revised upper limb module* (RULM) e também escalas mais genéricas, como o teste da função motora de *Jansen*^{26,122}. Existem também autoquestionários de avaliação funcional do MMSS, como o *ACTIVLIMB*²⁶.

Com o advento dos ensaios clínicos para novas medicações em DNM, os testes cronometrados tornaram-se bastante populares, pois permitem a avaliação da progressão das diferentes DNMs. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é válido e utiliza uma distância predeterminada que pode variar desde 10 metros até 30 metros, devendo o paciente andar o mais rápido possível sem correr. Na DMD e AME 3, a distância caminhada está associada a progressão da doença e aumento da incapacidade¹²³. As avaliações cronometradas também envolvem a realização de AVDs, como levantar-se a partir do chão (sinal de *Gowers*), subir/descer quatro degraus, levantar-se da cadeira e tempo de levantar e caminhar¹¹².

No quadro 3.2 são apresentados os testes e escalas de avaliação da função motora mais comumente realizados na prática clínica.

Quadro 3.2 - Medidas de avaliação da função motora

Testes Cronometrados	Escalas Funcionais
Tempo para levantar do chão	MRC
Tempo para levantar da cadeira	<i>AIS functional rating scale</i>
10m de caminhada	Índice de <i>Barthel</i>
Tempo para subir/descer 4 degraus	Escala de <i>Brooke</i>
Tempo para levantar-se e ir	Medida da função motora grossa
Teste dos 9 pinos	Escala de classificação de <i>Egen</i>
Teste de caminhada de 2 minutos	MFM
Teste de caminhada de 6 minutos	HMAS
	<i>Children's hospital of philadelphia trest of neuromuscular disorders</i>

MFM: *Motor Function Measure*; HMAS: *Hammersmith Motor Ability Scale*.

Fonte: adaptado de Montes (2015)²⁶.

Em estudo de caso de paciente com MN por alteração no gene *KLHL40*, foram realizados avaliação clínica, teste de quociente intelectual (QI), testes cronometrados, MRC, biópsia muscular e ressonância magnética (RM). O paciente obteve 599 m no TC6, MRC com pontuação quatro para flexores e extensores de quadril, joelho e tornozelo e abdutores de quadril, com exceção do extensor de joelho esquerdo, que foi cinco, e os adutores de quadril,

que foram grau 3. Os MMSS apresentaram força grau 5 no MMSS direito e grau 4 no esquerdo para flexores de cotovelo, punho e dedos. A musculatura extensora de pescoço apresentou grau 3. Não foram utilizadas escalas funcionais para avaliação da função motora¹²³.

Existem outros métodos de avaliação da funcional menos reportados na literatura, como medidas de equilíbrio, *endurance* e testes cronometrados alternativos. O *Endurance Shuttle Walk Test* é uma medida de avaliação de *endurance* muscular que requer incremento de velocidade a cada 10 m¹²³. Além disso, também podem ser utilizadas escalas e questionários qualitativos de descrição de padrões e características da marcha, como a escala de mobilidade funcional e o questionário *Walk-12*, que avaliam o nível de mobilidade e o impacto da doença na marcha, respectivamente¹²³.

O advento da tecnologia vem possibilitando a realização de novos métodos de avaliação via *wireless*, que utilizam diferentes aparelhos para mensurar atividades realizadas e número de passos caminhados por pacientes com DNMs. Já foi demonstrado através deste tipo de monitoramento que crianças com DMD passam 80% do seu tempo realizando atividades sedentárias e apenas duas horas do dia executando atividades físicas de intensidade moderada. Esse desuso contribui ainda mais para o quadro progressivo de fraqueza muscular desses pacientes¹²³.

3.4.3 Motor Function Measure (MFM)

A *Motor Function Measure* (MFM) é uma escala criada e validada por um grupo de pesquisadores franceses, composta de 32 itens subdivididos em três dimensões: a) dimensão 1 (D1) - de pé e transferências, com 13 itens; b) dimensão 2 (D2) - função axial e proximal, com 12 itens; c) dimensão 3(D3) - função distal, com sete itens. Cada item é pontuado de zero a três, sendo zero não conseguir fazer o movimento, um esboçar o movimento, dois fazer a função de forma lenta ou com compensações e três movimentar-se de forma correta e em velocidade normal^{10,25}. A MFM 20 é a versão da escala para pacientes menores de sete anos e, apesar de conter 20 itens, avalia os mesmos domínios que a escala de 32 itens¹²³. Em 2008 a escala foi validada em Português por uma fisioterapeuta brasileira e demonstrou confiabilidade e mínima variabilidade na sua aplicação²⁷.

A MFM é precisa, útil e tem baixo custo. E, diferentemente de outras escalas, pode ser utilizada em todos os níveis de gravidade para pacientes deambulantes ou não, é bem aceita pelos pacientes e estes muitas vezes gostam do caráter lúdico que a escala possui¹⁰. Além disso, ela permite a avaliação da função motora distal, item que a maioria das escalas não avalia. O tempo necessário para aplicar a escala é de 15 a 45 minutos em 75% dos casos²⁵. O escore total

é uma boa referência para quantificar a gravidade global do acometimento motor e também tem boa correlação com a avaliação de gravidade e incapacidade realizada com base nos seguintes testes: *Visual Analog scales (VAS)*, *Brooke e Vignos*^{25,126}.

Atualmente, a MFM também vem sendo utilizada em ensaios clínicos randomizados de novas medicações para AME, DMD e distrofia facioescapuloumeral (DFSH)^{127,128,129,130,131}.

Na DMD, a D1 foi considerado como marcador de evolução da doença¹²⁹. Em pacientes com AME, foi demonstrada correlação ($r=0,48$) entre a HMAS e a MFM 20, sugerindo que ambas as escalas promovem informações úteis em diferentes aspectos relativos às habilidades funcionais. A HMAS é mais indicada para pacientes com maior força muscular e a MFM tem mais sensibilidade em altos níveis de fraqueza muscular e capta melhor função axial e MMSS¹²².

Estudos envolvendo pacientes com MN são escassos. Em 2014 foi realizada a avaliação de um paciente com MN, sendo encontradas limitações para a realização de todas as atividades funcionais que envolviam transferências, marcha e levantar objetos pesados. O paciente apresentou média total de pontuação de MFM de 48,9% e a dimensão mais comprometida foi D1, com 17,9%¹⁸.

3.5 QUALIDADE DE VIDA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a qualidade de vida (QV) como um conceito complexo e abrangente que envolve a saúde física, estado mental, nível de independência, relações sociais e com meio ambiente dos indivíduos¹³³. A QV é influenciada por aspectos relativos à saúde (físicos, funcionais, emocionais e mentais) e aspectos não relativos à saúde (emprego, família, amigos, espiritualidade, outras circunstâncias de vida)¹³⁴.

Nas DNMs, os resultados de estudos que avaliam a QV desses pacientes são bastante controverso¹³⁵. A fraqueza dos musculoesqueléticos e respiratórios pode limitar a participação desses pacientes em atividades físicas e sociais. Pacientes que utilizam suporte ventilatório apresentaram QV ainda menores, pois têm menos oportunidades de participarem de atividades sociais fora de casa e na escola, devido à dificuldade de transporte dos equipamentos ou disponibilidade dos cuidadores¹³⁴. Piora do humor, da gravidade da doença, da fadiga e da dor também está relacionada a piores QVs de pacientes com DNM^{135,136,137}.

Por outro lado, quando profissionais de saúde foram questionados sobre a QV de pacientes com DNM, na maioria das vezes as respostas indicaram baixos índices de QV¹³⁸. Entretanto, quando os próprios pacientes avaliaram sua qualidade de vida, esta não demonstrou

índices tão baixos como quando realizado pelos profissionais de saúde¹³⁷. Além disso, quando avaliados os pais e cuidadores, o nível de estresse foi semelhante aos de crianças saudáveis. Sugere-se que o estresse nesses cuidadores está relacionado à demanda física e comportamental dos filhos, e como eles já estão acostumados a conviver constantemente com essas altas demandas, passam a ver esse trabalho como parte normal de seu dia a dia^{139,140,141}.

Não foram encontrados estudos de QV na MN. Na DMD, domínios relativos à saúde física normalmente são os com piores *performance* e estão associados a idade e progressão da doença¹⁴². E mais, pacientes com melhores pontuações na avaliação da QV por meio do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) obtiveram também melhor função em e D1 (função em pé e transferências) da MFM e também melhor percepção de sua saúde física¹⁴³.

A avaliação da QV é geralmente realizada avaliando-se domínios que enfatizam diferentes aspectos relativos à QV. Existem instrumentos que avaliam a QV global ou relativa à saúde e também instrumentos específicos para determinado tipo de doença¹³⁵.

A Escala Pediátrica Genérica de Qualidade de vida foi criada para avaliar a QV relativa à saúde em pacientes pediátricos e avalia a função física, emocional, social e escolar¹⁴⁴. Já a *Sickness Impact Profile* (SIP) avalia a QV com base em itens como o sono e descanso, comportamento emocional, cuidado com corpo e movimento, cuidado com a casa, mobilidade, interação social, deambulação, alterações de comportamento, comunicação, trabalho, recreação, história pregressa e alimentação. O Questionário de QV individualizado é específico para medida da qualidade de vida em DNM e avalia: o impacto dos sintomas musculares, grau de importância desse impacto e áreas particulares (imagem corporal, atividades, independência e relações sociais) e efeitos do tratamento¹³⁵.

3.5.1 Medical Outcomes Survey Short form 36 (Mos-SF36)

O *Medical Outcomes Survey Short form 36* (Mos-SF36) é um questionário geral de qualidade de vida já traduzido e validado para o Português, que avalia tanto os aspectos negativos (enfermidade ou doença) como os aspectos positivos (bem-estar) e fornece uma visão do patamar da doença em comparação a outras^{135,145,146}.

O Mos-SF36 é constituído de oito subescalas que avaliam: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental¹⁴⁷. É dado um escore para cada questão que posteriormente são transformadas numa escala de zero a 100, em que zero corresponde a pior estado de saúde e 100 a melhor, sendo analisada cada dimensão em separado (ANEXO A). Propositalmente, não existe um único valor que resuma toda a avaliação, traduzindo-se em um estado geral de saúde melhor ou

pior, justamente para que, numa média de valores, evite-se o erro de não se identificar os verdadeiros problemas relacionados à saúde do paciente ou mesmo de subestimá-los¹⁴⁷.

Nas DNMs, o Mos-SF36 geralmente apresenta piores resultados nos domínios relativos à capacidade funcional e aspectos físicos¹⁴⁷. Alguns estudos também obtiveram baixa pontuação no estado geral de saúde e correlacionam os resultados do SF36 a funcionalidade, fraqueza muscular e nível de fadiga dos pacientes^{148,149,150,151}

Não foram encontrados estudos de QV na MN. Na DMD, os resultados do Mos-SF36 são controversos. Já foram evidenciadas baixas pontuações nos domínios relacionados às condições de saúde físicas e sociais, demonstrando o impacto causado pela limitação física na participação de atividades sociais e QV desses indivíduos, como também escores elevados no Mos-SF36, que demonstraram que a QV na DMD depende do grau de incapacidade física e comprometimento respiratório^{150,152}.

Ainda na DMD, quando a QV foi avaliada pelo Mos-SF36, o domínio de capacidade funcional salientou a correlação com as AVDs, função e força de membros ($r=0,34$) e mobilidade e com a CVF^{149,150}. Já o domínio de aspectos sociais correlacionou-se com a função de MMSS ($r=0,34$) e com o grau de incapacidade ($r= -,044$) desses pacientes¹⁵⁰.

3.6 CONCLUSÃO

Os serviços de saúde possuem diferentes acessos a instrumentos de avaliação da função motora e respiratória em pacientes com DNM. No entanto, ressalta-se que esses testes são fundamentais no acompanhamento clínico desses pacientes. Na MN enfatiza-se a importância de avaliação da função respiratória de forma mais sistemática, especialmente pelo comprometimento diafragmático, que é uma característica relevante nessa miopatia. E a grande variabilidade da função motora desses pacientes não auxilia como marcador para piora da função ventilatória, como ocorre em outras doenças, como a DMD. Dessa forma, devido a essa diferença na disponibilidade de instrumentos de avaliação respiratória e motora nos diferentes serviços de saúde, a descrição dessas funções e da QV dos pacientes pode auxiliar no melhor acompanhamento e guiar a melhor abordagem dos pacientes com MN.

Esta revisão apresenta como sua maior limitação a escassez de estudos relativos à avaliação da função motora, respiratória na MN e a ausência de artigos que avaliem os escores de QV nestes pacientes. Por tanto, a avaliação dos parâmetros clínicos, funcionais e instrumentos de medidas foi pautada nos achados já descritos nas diferentes DNMs de acometimento muscular. Frete a esta lacuna literária, é que a descrição da avaliação destas

funções e da QV em pacientes se torna relevante para melhora do acompanhamento e reabilitação multidisciplinar destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Reed, UC. Neuromuscular disorders. J Pediatr, Rio J. Jul. 2002; 78(Suppl 1):S89-S103.
2. Diniz GPC, Lasmar LMLB, Gianetti J G. Doenças neuromusculares e instrumentos úteis na avaliação motora em crianças e adolescentes. Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4 Supl 3): S12-S19.
3. Dubowitz V. Diagnosis and classification of neuromuscular disorders. *In*: Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. 2. ed., London. Saunders, 1995: 1-33.
4. Fauroux B, Amaddeo A, Quijano-Roy S, Barnerias C, Desguerre I, Khirani S. Respiratory insight to congenital muscular dystrophies and congenital myopathies and its relation to clinical trial. Neuromuscul Disord. Sep. 2018; 28(9):731-740.
5. Ottenheijm CA, Witt CC, Stienen GJ, Labeit S, Beggs AH, Granzier H. Thin filament length dysregulation contributes to muscle weakness in nemaline myopathy patients with nebulin deficiency. Hum Mol Genet. Jul. 2009; 18(13):2359-2369.
6. Romero NB, Sandaradura AS, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. Curr Opin Neurol. Oct. 2013; 26(5):519-526.
7. Malfatti E, Lehtokari VL, Bohm J, De Winter JM, Schaffer U, Estournet B *et al.* Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. Acta Neuropathol Commun. Apr. 2014; 2:44.
8. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy--a disease of skeletal muscle thin filaments. Trends Mol Med. Aug. 2001; 7(8):362-368.
9. Smith BK, Beiweis MS, Zauhar J, Martin AD. Inspiratory muscle training in a child with nemaline myopathy and organ transplantation. Pediatr Crit Care Med. Mar. 2011; 12(2):e94-98.

10. Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol.* Mar. 2020; 62(3):297-302.
11. Friedman B, Simpson K, Tesi-Rocha C, Zhou D, Palmer CA, Suchy SF. Novel large deletion in the ACTA1 gene in a child with autosomal recessive nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* Apr. 2014; 24(4):331-334.
12. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* Jun. 2000; 10(4-5):299-306.
13. Lehtokari VL, Kiiski K, Sandaradura SA, Laporte J, Repo P, Frey JÁ. *et al.* Mutation update: the spectra of nebulin variants and associated myopathies. *Hum Mutat.* Dec. 2014; 35(12):1418-1426.
14. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST. *et al.* Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol.* Sep. 2001; 50(3):312-320.
15. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4):230–238. Doi:10.1016/j.spen.2011.10.004. Review 10.1016/j.spen.2011.10.004.
16. Joureau B, de Winter JM, Stam K, Granzier H, Ottenheijm CA, Pfeiffer G. *et al.* Muscle weakness in respiratory and peripheral skeletal muscles in a mouse model for nebulin-based nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(1):83–9. pmid:27890461.
17. Shahar E, Tervo RC, Murphy EG. Heterogeneity of nemaline myopathy. A follow-up study of 13 cases. *Pediatr Neurosci.* 1988; 14(5):236-240.
18. Furlaneto B, Valenciano P, Zechim F, Egle de Oliveira Netto Moreira, Alves E. Physiotherapy Intervention in Nemaline Myopathy- Case Report. *Rev Neurocienc, Brazil.* 2014; 22(1).
19. Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, Nonaka I. Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol.* May. 1997; 16(4):344-346.
20. Falga-Tirado C, Perez-Peman P, Ordi-Ros J, Bofill JM, Balcells E. Adult onset of nemaline myopathy presenting as respiratory insufficiency. *Respiration.* 1995; 62(6):353-354.
21. Costa I, Gomes E, Grecco L, Dias F, Pupin D, Negrini F. *et al.* Efeitos do exercício diafragmático e da espirometria de incentivo na função respiratória de crianças com miopatia nemalínica: uma série de casos. *Terapia Manual.* 2011; 42(9):5.
22. Bouldin AA, Parisi MA, Laing N, Patterson K, Gospe SM, Jr. Variable presentation of nemaline myopathy: novel mutation of alpha actin gene. *Muscle Nerve.* Feb. 2007; 35(2):254-258.

23. Lamont PJ, Thorburn DR, Fabian V, Vajsar J, Hawkins C, Saada Reisch A. *et al.* Nemaline rods and complex I deficiency in three infants with hypotonia, motor delay and failure to thrive. *Neuropediatrics*. Oct. 2004; 35(5):302-306.
24. Roig M, Hernández MA, Salcedo S. Survival from symptomatic nemaline myopathy in the newborn period. *Pediatr Neurosci*. 1987; 13(2):95-97.
25. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCSA motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. Jul. 2005; 15(7):463-470.
26. Montes J, Kaufmann P. Outcome measures in neuromuscular diseases. *Neuromusc Dis Inf Child Adol*. 2015; pp.1078-10810.1016/B978-0-12-417044-5.00054-8.
27. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. *Rev Bras Fisioter*. 2008; 12(5):417-24.
28. Pandit CA, Waters K, Jones KJ, Young H, Fitzgerald DA. Can daytime measures of lung function predict respiratory failure in children with neuromuscular disease? *Paediatr Respir Rev*. Sep. 2015; 16(4):241-245.
29. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary manifestations of neuromuscular diseases. *Indian J Pediatr*. Sep. 2015; 82(9):841-851.
30. Anderson VB, McKenzie JA, Seton C, Fitzgerald DA, Webster RI, North KN. *et al.* Sniff nasal inspiratory pressure and sleep disordered breathing in childhood neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. Jun. 2002; 22(6):528-533.
31. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax*. Aug. 2002; 57(8):724-728.
32. Bach JR. Guia de exame e tratamento das doenças neuromusculares. São Paulo: Livraria Santos, 1. ed., 2004.
33. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L. *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. Feb. 2010; 9(2):177-189.
34. Piper AJ. Nocturnal hypoventilation: identifying & treating syndromes. *Indian J Med Res*. Feb. 2010; 131:350-365.
35. Lindqvist J, Cheng AJ, Renaud G, Hardeman EC, Ochala J. Distinct underlying mechanisms of limb and respiratory muscle fiber weaknesses in nemaline myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Jun. 2013; 72(6):472-481.
36. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V. *et al.* Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. May 2014; 49(5):473-481.

37. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, Chinnery PF. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure. *J Neurol.* May 2015; 262(5):1101-1114.
38. Bourke SC. Respiratory involvement in neuromuscular disease. *Clin Med, Lond.* Feb. 2014; 14(1):72-75.
39. Gajda A, Horváth E, Hortobágyi T, Gergev G, Szabó H, Farkas K. *et al.* Nemaline myopathy type 2 (NEM2): two novel mutations in the nebulin (NEB) gene. *J Child Neurol.* Apr. 2015; 30(5):627-630.
40. Bergmann M, Kamarampaka M, Kuchelmeister K, Klein H, Koch H. Nemaline myopathy: two autopsy reports. *Childs Nerv Syst.* Oct. 1995; 11(10):610-615.
41. Wada H, Nishio H, Kugo M, Waku S, Ikeda K, Takada S. *et al.* Severe neonatal nemaline myopathy with delayed maturation of muscle. *Brain Dev.* Mar-Apr. 1996; 18(2):135-138.
42. Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka, I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol.* Nov-Dec. 1990; 6(6):425-427.
43. Fauroux B, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Lofaso F. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease. *Eur Respir J.* Jan. 2009; 33(1):113-117.
44. Fitting JW. Volitional assessment of respiratory muscle strength. *Monaldi Arch Chest Dis.* Mar. 2012; 77(1):19-22.
45. LoMauro A, D'angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:1475-1488.
46. Fauroux B, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Lofaso F. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology.* Aug. 2014; 19(6):782-791.
47. Paschoal IA, Villalba WO, Pereira MC. Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* Jan-Feb. 2007; 33(1):81-92.
48. Stewart H, Eisen A, Road J, Mezei M, Weber M. Electromyography of respiratory muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* Oct. 2001; 191(1-2):67-73.
49. Maria NNS, Fontes SV. Testes utilizados para avaliação respiratória nas doenças neuromusculares. *Rev Neurocienc* 2007; 15(1):60-69.
50. Mustfa N, Moxham J. Respiratory muscle assessment in motor neurone disease. *Qjm.* Sep. 2001; 94(9):497-502.
51. Stewart H, Eisen A, Road J, Mezei M, Weber M. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* Feb. 2002; 121(2):436-442.

52. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28(Suppl 30):S1-S238.
53. American Thoracic Society/ European Respiratory Society - ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug. 2002; 166(4):518-624. 2002.
54. Shahrizaila N, Kinnear WJ, Wills AJ. Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct. 2006; 77(10):1108-1115.
55. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. Feb. 2007; 131(2):368-375.
56. Gayraud J, Ramonatxo M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof B, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Pulmonol*. Jun. 2010; 45(6):552-559.
57. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B. *et al.* Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. Jan. 2001; 82(1):123-128.
58. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F. *et al.* Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. Mar. 2012; 27(3):363-382.
59. Redding G, Praud J, Maye O. Pulmonary function testing in children with restrictive chest wall disorders. *Pediatr Allerg Immunol Pulmonol*. 2011; 2(24):7.
60. Poussel M, Kaminsky P, Renaud P, Laroppe J, Pruna L, Chenuel B. Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients. *Respir Physiol Neurobiol*. Mar. 2014; 193:43-51.
61. Wallgren-Pettersson C. Congenital nemaline myopathy. A clinical follow-up of twelve patients. *J Neurol Sci*. Jan. 1989; 89(1):1-14.
62. Costa D, Goncalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol*. Brazil, 2010; 36:306-312.
63. Fauroux B, Aubertin G. Measurement of maximal pressures and the sniff manoeuvre in children. In: *Paediatr Respir Rev England*. 2007; 8:90-93.
64. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E. *et al.* Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. Mar-Apr. 2015; 41(2):110-123.
65. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. Feb. 2003; 13(2):123-128.

66. Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC. *et al.* Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* Mar. 2017; 12(1):52.
67. Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J.* Jun. 2006; 47(3):307-314.
68. Tzani P, Chiesa S, Aiello M, Scarascia A, Catellani C, Elia D. *et al.* The value of cough peak flow in the assessment of cough efficacy in neuromuscular patients. A cross sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* Aug. 2014; 50(4):427-432.
69. Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, McLaughlin FJ, England S, Bryan CA. *et al.* Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest.* Dec. 1988; 94(6):1232-1235.
70. Furlaneto B, Valenciano P, Zechim F, Egle de Oliveira Netto Moreira, Alves E. Physiotherapy Intervention in Nemaline Myopathy- Case Report. *Rev Neurocienc, Brazil.* 2014; 22(1).
71. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* Oct. 2001; 124(Pt 10):2000-2013.
72. Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure: simple or too simple? *Eur Respir J.* May 2006; 27(5):881-883.
73. Zhang S, Mei QQ, Xin J, Zhang HY, Wu SW, Liu CF. The assessment of sniff nasal inspiratory pressure in patients with Duchenne muscular dystrophy in China. *Brain Dev.* Netherlands: 2018 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V, 2018; 40:391-396.
74. Katagiri M, Abe T, Yokoba M, Dobashi Y, Tomita T, Easton PA. Neck and abdominal muscle activity during a sniff. *Respir Med.* Sep; 2003; 97(9):1027-1035.
75. Stefanutti D, Fiting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan. 1999; 159(1):107-111.
76. Silva AAM. Valores de referência da pressão inspiratória nasal em crianças saudáveis: um estudo multicêntrico. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.
77. Hart N, Polkey MI, Sharshar T, Falaize L, Fauroux B, Raphaël JC. *et al.* Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dec. 2003; 74(12):1685-1687.
78. Azevedo IG, Severino FG, Araújo TL, Regiane R, Semna Souza B, Fregonezi G. Relação entre pressão inspiratória nasal e pressão inspiratória máxima em pacientes com distrofia miotônica. *Ter Man.* 2010; 8:224-230

79. Nève V, Cuisset JM, Edmé JL, Carpentier A, Howsam M, Leclerc O. *et al.* Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of young Duchenne muscular dystrophy children. *Eur Respir J.* Sep. 2013; 42(3):671-680.
80. Nève V, Edmé JL, Matran R. Earlier decline in sniff nasal inspiratory pressure than peak expiratory flow in children with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J.* Nov. 2014; 44(5):1361-1363.
81. Bach JR, Gonçalves MR, Páez S, Winck JC, Leitão S, Abreu P. Expiratory flow maneuvers in patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* Feb. 2006; 85(2):105-111.
82. Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra G, Capria ME, Mesa L. *et al.* Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* Jul. 2002; 81(7):506-5112.
83. Machado MGR. Bases da fisioterapia respiratória. 1. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
84. Lopez M, Medeiros JL. Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico. 4. ed., Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
85. Benditt JO. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respir Care.* Aug. 2006; 51(8):829-837; discussion.
86. Park JH, Kang SW, Lee SC, Choi WA, Kim DH. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness. *Yonsei Med J.* May 2010; 51(3):392-397.
87. Lomauro A, Romei M, D'angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* Apr. 2014; 9(4):357-365.
88. Sharma GD. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics.* May 2009; 123(Suppl 4):S219-221.
89. Paula PB, Lasmar LMLBF, Fonseca MTM, Carvalhais MB, Machado MGR. Atualização sobre a abordagem da fisioterapia respiratória nas doenças neuromusculares RBPS, Fortaleza. Jan-mar. 2010; 23(1):92-98.
90. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* Oct. 1997; 112(4):1024-1028.
91. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest.* Dec. 1996; 110(6): 1566-1571.
92. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(6):461-7.

93. Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. May 2005; 39(5):457-460.
94. Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. May 2006; 16(5):325-328.
95. Chew K, Carey K, Ho G, Mallitt KA, Widger J, Farrar M. The relationship of body habitus and respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Respir Med*. Oct. 2016; 119:35-40.
96. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax*. Aug. 2002; 57(8):724-728.
97. Katz SL. Assessment of sleep-disordered breathing in pediatric neuromuscular diseases. *Pediatrics*. May 2009; 123(Suppl 4):S222-225.
98. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, Boitano LJ, Carter ER, Cwik VA. *et al*. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest*. Dec. 2007; 132(6):1977-1986.
99. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. *Paediatr Respir Ver*. Mar. 2010; 11(1):24-30.
100. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, Lofaso F, Aubertin G, Beydon N, *et al*. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. May 2012; 39(5):1206-1212.
101. King W, Kissel JT. Multidisciplinary approach to the management of myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn), Muscle Disease*. Dec. 2013; 19(6):1650-1673.
102. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr. *et al*. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. Apr. 2005; 28(4):499-521.
103. Bach JR. Noninvasive Positive Pressure Ventilatory Support Begins During Sleep. *Sleep Med Clin*. 2017;12(4):607-15.
104. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, *et al*. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67 Suppl 1:i1-40.
105. Bach JR. Continuous noninvasive ventilation for patients with neuromuscular disease and spinal cord injury. *Semin Respir Crit Care Med*. Jun. 2002; 23(3):283-292.
106. Chiang J, Mehta K, Amin R. Respiratory diagnostic tools in neuromuscular disease. *Children (Basel)*. Jun. 2018; 5(6).

107. Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. Orthop Traumatol Surg Res. France: 2017. Published by Elsevier Masson SAS., 2018; 104:S89-S95.
108. Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ, Werneck LC. Nemaline myopathy: clinical, histochemical and immunohistochemical features. Arq Neuropsiquiatr. Sep. 2009; 67(3B):886-891.
109. Gommans IM, van Engelen BG, ter Laak HJ, Brunner HG, Kremer H, Lammens M. *et al.* A new phenotype of autosomal dominant nemaline myopathy. Neuromuscul Disord. Jan. 2002; 12(1):13-18.
110. Johnson LB, Florence JM, Abresch RT. Physical therapy evaluation and management in neuromuscular diseases. Phys Med Rehabil Clin N Am. Aug. 2012; 23(3):633-651.
111. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. Eur J Paediatr Neurol. 2005; 9(6):387-393.
112. Silva MB, Asa SKP, Maria NNS, Zanella EM, Fávero FM, Fukujima MM. *et al.* Clinical assessments analysis of myopathy. Rev Neurocienc 2006; 14(2):029-043.
113. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. Muscle Nerve. May-Jun. 1981; 4(3):186-197.
114. Brinkmann JR, Andres P, Mendoza M, Sanjak M. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. J Neurol Sci. Mar. 1997; 147(1):97-111.
115. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, Malkus EC, Schierbecker JR, Siener CA. *et al.* Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. Neuromuscul Disord. Jul. 2013; 23(7):529-539.
116. Nunes MF, Hukuda ME, Favero FM, Oliveira AB, Voos MC, Caromano FA. Relationship between muscle strength and motor function in Duchenne muscular dystrophy. Arq Neuropsiquiatr. Jul. 2016; 74(7):530-535.
117. Jeannet PY, Mittaz L, Dunand M, Lohrman JA, Bonafe L, Kuntzer T. Autosomal dominant nemaline myopathy: a new phenotype unlinked to previously known genetic loci. Neuromuscul Disord. Jan. 2007; 17(1):6-12.
118. Ohlsson M, Tajsharghi H, Darin N, Kyllerman M, Oldfors A. Follow-up of nemaline myopathy in two patients with novel mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). Neuromuscul Disord. Sep. 2004; 14(8-9):471-475.

119. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology*. Oct. 1996; 47(4):973-976.
120. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. Jul. 2009; 8(7):654-667.
121. Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Muntoni F. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. Jun. 2011; 53(6):535-542.
122. Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M. *et al.* Hammersmith functional motor scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord*. Apr. 2014; 24(4):347-352.
123. Kennedy RA, Carroll K, McGinley JL, Paterson KL. Walking and weakness in children: a narrative review of gait and functional ambulation in paediatric neuromuscular disease. *J Foot Ankle Res*. Mar. 2020; 13(1):10.
124. Seferian AM, Malfatti E, Bosson C, Pelletier L, Taytard J, Forin V. *et al.* Mild clinical presentation in KLHL40-related nemaline myopathy (NEM 8). *Neuromuscul Disord*. Oct. 2016; 26(10):712-716.
125. De Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Berard C. *et al.* Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. Nov. 2013; 94(11):2218-2226.
126. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, De Lattre C. *et al.* Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*. Jan. 2010; 52(1):60-65.
127. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C. *et al.* Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. Oct. 2018; 91(14):e1312-e1318.
128. LoRusso S, Johnson NE, McDermott MP, Eichinger K, Butterfield RJ, Carraro E. *et al.* Clinical trial readiness to solve barriers to drug development in FSHD (ReSolve): protocol of a large, international, multi-center prospective study. *BMC Neurol*. Sep; 2019; 19(1):224.
129. Nagy S, Schmidt S, Hafner P, Klein A, Rubino-Nacht D, Gocheva V. *et al.* Measurements of motor function and other clinical outcome parameters in ambulant children with Duchenne muscular dystrophy. *J Vis Exp*. Jan. 2019; (143).
130. Hafner P, Bonati U, Klein A, Rubino D, Gocheva V, Schmidt S. *et al.* Effect of combination l-citrulline and metformin treatment on motor function in patients with Duchenne muscular dystrophy: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. Oct. 2019; 2(10):e1914171.

131. Stam M, Wadman RI, Wijngaarde CA, Bartels B, Asselman FL, Otto LAM. *et al.* Protocol for a phase II, monocentre, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2-4 (SPACE trial). *BMJ Open*. Jul. 2018; 8(7):e019932.
132. Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M. *et al.* Hammersmith functional motor scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord*. Apr. 2014; 24(4):347-352.
133. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. Nov. 1995; 41(10):1403-1409.
134. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary manifestations of neuromuscular diseases. *Indian J Pediatr*. Sep. 2015; 82(9):841-851.
135. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. Jul. 2012; 46(1):9-25.
136. Bos I, Wynia K, Almansa J, Drost G, Kremer B, Kuks J. The prevalence and severity of disease-related disabilities and their impact on quality of life in neuromuscular diseases. *Disabil Rehabil*. Jul. 2019; 41(14):1676-1681.
137. Piccininni M, Falsini C, Pizzi A. Quality of life in hereditary neuromuscular diseases. *Acta Neurol Scand*. Feb. 2004; 109(2):113-119.
138. Boyer F, Morrone I, Laffont I, Dizien O, Etienne JC, Novella JL. *et al.* Health related quality of life in people with hereditary neuromuscular diseases: an investigation of test-retest agreement with comparison between two generic questionnaires, the Nottingham health profile and the short form-36 items. *Neuromuscul Disord*. Feb. 2006; 16(2):99-106.
139. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R. *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. Jul. 2005; 26(1):153-161.
140. Landfeldt E, Edström J, Jimenez-Moreno C, van Engelen BGM, Kirschner J. *et al.* Health-Related Quality of life in patients with adult-onset myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Patient*. Aug. 2019; 12(4):365-373.
141. De de Moura MC, Wutzki HC, Voos MC, Resende MB, Reed UC, Hasue RH. Is functional dependence of Duchenne muscular dystrophy patients determinant of the quality of life and burden of their caregivers? *Arq Neuropsiquiatr*. Jan. 2015; 73(1):52-57.
142. McDonald CM, McDonald DA, Bagley A, Sienko Thomas S, Buckon CE, Henricson E. *et al.* Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol*. Sep. 2010; 25(9):1130-1144.
143. Gocheva V, Schmidt S, Orsini AL, Hafner P, Schaedelin S, Rueedi N. *et al.* Association Between health-related quality of life and motor function in ambulant and nonambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *J Child Neurol*. Dec. 2019; 34(14):873-885.

144. Mah JK, Thannhauser JE, Kolski H, Dewey D. Parental stress and quality of life in children with neuromuscular disease. *Pediatr Neurol*. Aug. 2008; 39(2):102-107.
145. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Cien Saude Colet*. Jul. 2011; 16(7):3103-3110.
146. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)”. Tese (Doutorado em Medicina) – UNIFESP, São Paulo; 1997.
147. Banks P, Martin CR, Petty RK. The factor structure of the SF-36 in adults with progressive neuromuscular disorders. *J Eval Clin Pract*. Feb. 2012; 18(1):32-36.
148. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Straub V, Lochmuller H. *et al*. Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multinational, cross-sectional study. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(5):508-15.
149. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schroder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. Nov. 2016; 54(5):850-855.
150. Lue YJ, Chen SS, Lu YM. Quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy: from adolescence to young men. *Disabil Rehabil*. Jul. 2017; 39(14):1408-1413.
151. Peric M, Peric S, Stevanovic J, Milovanovic S, Basta I, Nikolic A. *et al*. Quality of life in adult patients with limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Neurol Belg*. Jun. 2018; 118(2):243-250.
152. Kohler M, Clarenbach CF, Boni L, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct. 2005; 172(8):1032-1036.

4 MIOPATIA NEMALÍNICA: CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, MOTORA E ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA(ARTIGO ORIGINAL)

RESUMO

Objetivo: avaliar a função respiratória e motora e a qualidade de vida (QV) de pacientes com as diferentes formas clínicas de miopatia nemalínica (MN). **Métodos:** foi realizado estudo transversal alinhado a coorte prospectiva no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. no qual foram incluídos pacientes com miopatia nemalínica cujo diagnóstico foi realizado por biópsia muscular e/ou estudo histoquímico ou estudo genético (sequenciamento de nova geração – painel/ exoma). A amostra foi submetida a avaliação clínico-funcional, testes de avaliação da função respiratória (capacidade vital – CV -, pico do fluxo da tosse - PFT -, pressões respiratórias máximas, *sniff nasal inspiratory pressure* - SNIP - e espirometria), função motora (MFM) e qualidade de vida (Mos-SF36). **Resultados:** foram incluídos 11 pacientes com MN, distribuídos em dois grupos de acordo com a classificação clínica da MN: forma intermediária (n=4) e forma típica (n=7). O grupo intermediário apresentou pior função motora (MFM total) e respiratória (CV sentada e PFT) e também pior QV relativa à capacidade funcional que o grupo típico. Os pacientes da forma clínica intermediária relataram menores valores de CV e PFT na postura sentada que os da forma intermediária. A avaliação indireta da força diafragmática, por meio do SNIP, evidenciou fraqueza diafragmática nos dois grupos. **Conclusão:** pacientes com MN em suas diferentes formas clínicas podem exibir diferentes níveis de comprometimento respiratório e motor e de QV, justificando a variabilidade fenotípica característica da doença. Ressalta-se a importância da avaliação diafragmática, principalmente nos pacientes de forma clínica típica que, podem manifestar insuficiência respiratória grave com comprometimento motor leve e capacidade de deambulação preservada. A avaliação fisioterapêutica desses pacientes é de

fundamental importância para que os planos terapêuticos de reabilitação pulmonar e motora sejam traçados com mais precisão e especificidade.

Palavras-chave: Miopatias da nemalina. Destreza motora. Testes de função Respiratória. Testes respiratórios. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Objective: Perform the assessment of respiratory and motor function and the QOL of patients with different clinical forms of NM. **Methods:** a cross-sectional study in line with a prospective cohort was carried out in Neuromuscular disease reference ambulatory of Hospital das Clínicas in Universidade Federal de Minas Gerais including patients with nemaline myopathy whose diagnosis was made by muscle biopsy and / or histochemical study or genetic study (new generation sequencing - panel / exome). The sample underwent clinical functional evaluation, tests to assess respiratory function (vital capacity – CV -, cough peak flow – PFT -, maximum respiratory pressures, *sniff* nasal inspiratory pressure - SNIP - and spirometry), motor function (MFM) and quality of life (Mos-SF36). **Results:** 11 patients with NM were included, divided into 2 groups according to the clinical classification of NM: intermediate form (n = 4) and typical form (n = 7). The intermediate group had worse motor function (MFM total) and respiratory function (seated CV and PFT) and also worse QOL relative to the functional capacity compared to the typical group. Patients in the intermediate clinical form had lower CV and PFT values in the sitting posture compared to those in the intermediate form. The indirect assessment of diaphragmatic strength, through SNIP, showed diaphragmatic weakness in both groups. **Conclusion:** Patients with NM, in their different clinical forms, may present different levels of respiratory and motor impairment and QOL, justifying the phenotypic variability, which is a characteristic sign of the disease. The importance of diaphragmatic assessment must be stressed, especially in patients with a typical clinical form who may have severe respiratory failure with mild motor impairment and preserved walking ability. The physiotherapeutic evaluation of these patients is of fundamental importance so that the therapeutic plans for pulmonary and motor rehabilitation are drawn up with greater precision and specificity.

Keywords: Nemaline myopathy. Motor dexterity. Respiratory function tests. Respiratory tests. Quality of life.

4.1 INTRODUÇÃO

A miopatia nemalínica (MN) é uma doença com prevalência mundial de um para 50.000 indivíduos, descrita pela primeira vez em 1963^{1,2,3}.

Trata-se de uma doença primária do músculo causada por mutações em diferentes genes que codificam proteínas musculares. A disfunção dessas proteínas leva à presença de corpos nemalínicos no interior das fibras musculares, que são formados por aglomerados de proteínas sarcoméricas. Conseqüentemente, há uma disfunção dos miofilamentos e alteração na velocidade de contração das fibras musculares, gerando fraqueza muscular^{4,5,6,7}.

Em decorrência da heterogeneidade genética, os pacientes podem apresentar fenótipos clínicos com gravidades diferentes. Os sintomas motores comprometem a funcionalidade e vão desde acinesia neonatal até dificuldades em realizar transferências entre posturas, alterações de marcha e dificuldade em subir escadas^{4,5,6,7,8,9}.

Devido à ampla variabilidade do comprometimento motor, foi proposta uma classificação em 1999, pelo Consórcio Internacional de MN, que considera a idade de início dos sintomas e o grau de fraqueza muscular. São reconhecidas cinco formas clínicas: congênita grave, intermediária, forma típica, juvenil e adulta, conforme descrito no QUADRO 1^{3,8,9}.

Quadro 1- Classificação clínica da MN

	Início dos sintomas	Sintomas	Evolução
Congênita Grave	Manifestações fetais ou ao nascimento	-Ausência de movimentação e respiração espontâneas -Contraturas graves -Fraturas	Óbito, normalmente aos 1 mês de vida
Congênita Intermediária	Até o primeiro ano de vida	-Movimentação e respiração espontâneas ao nascimento -Quadro semelhante à forma típica com rápida progressão ou quadro motor e respiratório grave (chamados sobreviventes da forma grave)	-Incapacidade de sentar, deambular e respirar independentemente. -Surgimento de contraturas na primeira infância. -Uso de cadeira de rodas antes de 11 anos
Congênita típica	Nascimento ao segundo ano de vida	-Fraqueza próxima predominantemente facial bulbar, flexores de pescoço e cinturas. -Fraqueza distal tardia	-Evolução lenta ou não progressiva. -Alcance das etapas do DNPM tardia -Hipoxemia e hipercapnia em paciente deambulante
Juvenil	Infância	Características semelhantes à forma típica	

Adulta	Entre a terceira e sexta década de vida	Fraqueza associada a alterações inflamatórias na biópsia muscular	Quadro não progressivo com fraqueza mínima de distribuição incomum
Outras formas de MN		Cardiomiopatias, oftalmoplegias, envolvimento do SNC Fraqueza muscular com distribuição atípica	
MN distal		Fraqueza muscular distal	

DNPM: Desenvolvimento neuropsicomotor, SNC: Sistema nervosa central.³

Independentemente da forma clínica e do grau de fraqueza muscular, o comprometimento motor pode interferir na funcionalidade, nas atividades de vida diária e com isso prejudicar a QV de pacientes com MN. Por isso, deve-se realizar a avaliação motora destes a partir de escalas funcionais, por serem simples e acessíveis, entre elas a *Motor Function Measure* (MFM), escalajá traduzida e validada par ao português e sua implicações na qualidade de vida (QV)^{9,10}.

No que diz respeito ao acometimento respiratório, a insuficiência ventilatória é responsável por 20% das mortes na MN e ocorre mesmo em pacientes ambulantes com reduzido comprometimento da função motora^{3,4,12,13,14}. Os pacientes com MN podem apresentar alterações no *drive* respiratório central, o que leva a: apneia obstrutiva, restrição pulmonar devido a deformidades da parede torácica e escoliose progressiva, fraqueza dos músculos respiratórios e até à combinação de algumas dessas alterações. A fraqueza diafragmática, característica desses pacientes, é muitas vezes evidenciada por padrão paradoxal e ortopneia e pode ocasionar comprometimento respiratório grave⁵.

Dessa forma, a avaliação da função pulmonar em pacientes com MN é fundamental e deve ser realizada a partir de medidas que avaliem volumes e capacidades pulmonares e também a força dos músculos respiratórios, já que estas têm sido consideradas preditoras de hipoventilação noturna e utilizadas como critérios de indicação da necessidade de suporte ventilatório nas diferentes DNMs^{5,12,14,15,16,17}.

Em 2001, o estudo multicêntrico de Ryan *et al.* correlacionou a função motora e respiratória no acompanhamento longitudinal de 143 pacientes. Notou-se, em muitos casos, a disfunção respiratória somente durante quadros de infecções respiratórias agudas ou durante procedimentos anestésicos. Os pacientes que necessitaram de suporte ventilatório mais precocemente também foram os que tiveram mais atraso em etapas do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), como na aquisição de marcha¹⁴.

Considerando o impacto do quadro clínico na vida dos pacientes com NM, a avaliação funcional, respiratória e motora e a QV assumem grande relevância e devem ser o foco da reabilitação multidisciplinar¹⁸. No entanto, trabalhos envolvendo MN com essa abordagem são escassos na literatura.

Diante dessa lacuna na literatura, o presente estudo tem como objetivo avaliar pacientes com MN de forma integral, caracterizando suas função respiratória e motora e o consequente impacto em sua qualidade de vida.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Seleção de pacientes

Foi realizado estudo transversal alinhado a uma coorte prospectiva de pacientes com DNM, envolvendo pacientes de MN do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), cujo diagnóstico foi realizado por biópsia muscular com estudo histoquímico e/ou estudo genético (sequenciamento de nova geração – painel/ exoma) no período compreendido entre janeiro de 2019 e outubro de 2019, em Belo Horizonte, Minas Gerais¹⁹.

Foram incluídos todos os pacientes de todas as faixas etárias do ambulatório de DNM com diagnóstico confirmado de miopatia nemalínica. Foram excluídos pacientes com outras miopatias e os com MN que não conseguiram realizar alguma das manobras necessárias às medidas de avaliação da função pulmonar. Pais e pacientes que se recusaram a participar do estudo também foram excluídos, assim como os pacientes que relataram obstrução de via aérea grave, pólipos nasais, adenoide, infecção prévia de VAS ou pneumonia nas duas últimas semanas, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou rinite crônica, malformação do nariz ou septo nasal, uso de medicação que comprometesse a respiração e/ou músculos respiratórios^{20,21,22}.

4.2.2 Procedimentos

Todas as avaliações foram realizadas por um mesmo fisioterapeuta com experiência no manejo de pacientes com DNMs.

4.2.2.1 Avaliação clínica

As medidas antropométrica de peso e altura foram realizadas de acordo com Pereira e Neder (2002). Para pacientes cadeirantes, a altura foi mensurada com base na envergadura, medida entre a ponta dos dedos dos braços estendidos horizontalmente. Para isso, foi solicitado ao paciente estender e abduzir o braço esquerdo completamente²³. Na população brasileira adulta a estatura pode ser calculada dividindo-se a envergadura por 1,03 nas mulheres e 1,06 nos homens. Em crianças, a medida da envergadura assemelha-se à da altura²⁴. Os pacientes foram então classificados de acordo com diagnóstico nutricional²⁵.

No exame clínico iniciou-se pela coleta da história clínica. A seguir, foram avaliados: padrão e frequência respiratória, frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), e ausculta pulmonar. Foram então observadas características fenotípicas comuns dos pacientes com MN, como voz anasalada e face alongada, escoliose, capacidade de deambulação e uso de cadeira de rodas^{5,7}. As características clínicas do comprometimento respiratório foram avaliadas pelo suporte ventilatório não invasivo, idade de início desse suporte e se utilizavam o suporte somente à noite^{14,26}. Já o estado de saúde recente foi avaliado a partir do número de internações no último ano e motivos dessa internação^{26,27}.

A avaliação e classificação dos pacientes nas diferentes formas da doença foram feitas por neuropediatra especialista em doenças neuromusculares.

4.2.2.2 Avaliação de sintomas de hipoventilação noturna

Os sintomas clínicos de hipoventilação noturna foram avaliados pontuando-se como “zero” a ausência dos sintomas e “um” sua existência. Foram considerados os sintomas clínicos de hipoventilação noturna mais prevalentes: pesadelos, hipersonolência diurna, sudorese noturna, enurese noturna, perda de peso, cefaleia diurna, dificuldade de concentração (diminuição no rendimento escolar), despertar noturno com falta de ar ou taquicardia ou desejo de urinar, fadiga, náuseas e dispneia (aos pequenos e médios esforços), pesadelos frequentes e náuseas²⁸. Após a avaliação foi criado um escore de sintomas de hipoventilação e dada pontuação a cada um deles. Esta pontuação variou entre 0 e 11, onde 0 era ausência de sintomas de hipoventilação e 11 a presença de todos os sintomas avaliados.

4.2.2.3 Avaliação de função respiratória

Para obter-se a mensuração da saturação periférica de oxigênio, utilizou-se um oxímetro de pulso (Onyx® 9550, Nonin Medical, Inc). Os valores $\geq 95\%$ foram considerados normais²³.

A avaliação respiratória foi realizada com o espirômetro (*Koko® Spirometer*, PDS Instrumentation, Louisville, CO, Estados Unidos da América – EUA -, Sistema *Koko* PTF

Software - nSpine Health, Inc, EUA), segundo as recomendações *American Thoracic Societ.*^{22,28,29}. Foram medidas a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório do 1º segundo (VEF_1) e a razão VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado ($FEF_{25/75\%}$).^{23,30} Pacientes com DNM usualmente exibem redução da capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório no primeiro segundo (VEF_1) pode estar normal ou proporcionalmente reduzido à CVF com o VEF_1/CVF dentro dos índices de normalidade³¹. Valores de CVF entre 40 e 60% do previsto estão relacionados a baixo risco de hipoventilação noturna. Quando a CVF encontra-se abaixo de 40% já existe alto risco de hipoventilação. Valores inferiores a 20% do previsto estão associados à hipoventilação noturna e diurna³¹.

A capacidade vital (CV) foi avaliada a partir do ventilômetro de *Wright® (Mark 8, Ferraris Development & Engineering Co, Ltd, London, UK)*, utilizando-se uma máscara, nas posturas sentada e deitada, de acordo com as normas da *American Thoracic Society*²⁹. Foi solicitada ao paciente uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total, seguida de expiração até o volume residual no aparelho. As medidas foram obtidas até que se atingissem três valores com variação inferior a 5% ou 150 mL (o que fosse maior), tendo sido considerado para análise o mais alto valor obtido.²⁹ Foram considerados fraqueza indireta diafragmática percentuais de queda superiores a 20% quando comparadas as medidas sentado e em supino^{19,32}.

Para a mensuração do pico do fluxo da tosse (PFT) nas posições sentada e deitada e do PFE, foi utilizado o *Peak Flow Meter (Asses®, Respironics, Cedar Gove, NJ)*³³. Foram obtidas no mínimo três e no máximo cinco medidas, escolhendo-se o valor mais elevado para posterior análise do PFT previsto segundo Bianchi para o PFT e de acordo com a tabela proposta por Polgar e Promadha em 1971^{23,30,34}. Os valores absolutos do PFT foram subdivididos em <160 L/min, 160–270 L/min, 270–360 L/min e > 360 L/min, de acordo com a classificação de risco para eficácia da tosse em pacientes com DNM^{35,36,37,38,39}.

As pressões respiratórias máximas ($P_{i\text{máx}}$ e $P_{e\text{máx}}$) e o *Sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP) foram mensuradas pelo *Microrpm Respiratory Muscle Testing® (Vyair Medical)* na posição sentada. Para a análise, utilizou-se o mais alto valor absoluto obtido entre três e cinco medidas, desde que a diferença entre elas não fosse superior a 5%^{23,40}. Para medir a $P_{e\text{máx}}$, solicitou-se ao paciente que realizasse uma inspiração máxima seguida de um esforço expiratório máximo no aparelho. A $P_{i\text{máx}}$ foi medida a partir do VR, solicitando-se um esforço inspiratório máximo no mesmo aparelho, após uma exalação completa. Já quando medida a partir da CRF, a $P_{i\text{máx}}$ foi avaliada após uma expiração normal. Para a manobra de SNIP foi solicitado esforço máximo de fungar, subsequente a uma expiração - capacidade residual funcional (CRF), com um *plug* nasal colocado na narina do paciente, sendo a narina

contralateral mantida aberta²¹. A CRF não foi controlada, mas foi identificada como o final de uma expiração em repouso⁴¹. Os valores de referência do SNIP nasal para a população brasileira entre 20 e 80 anos variam entre 114,3±28,6 cmH₂O para homens e 92,6±19,7 cmH₂O para mulheres⁴². Não existem valores de SNIP estabelecidos para pacientes com DNM, mas já está claro que valores de SNIP inferiores a 40 cmH₂O são considerados preditores de hipoventilação noturna, já que o SNIP nasal tem forte correlação com as medidas invasivas e não invasivas de força diafragmática^{42,43}.

4.2.2.4 Avaliação da função motora

A avaliação da função motora foi realizada por meio da MFM e foi aplicada de acordo com protocolo previamente validado para a língua portuguesa^{44,45,46}. As dimensões analisadas foram: dimensão 1 (D1) - posição em pé e transferências, com 13 itens; dimensão 2 (D2) - função motora axial e proximal, com 12 itens; dimensão 3 (D3) - função motora distal, com sete itens, dos quais seis são referentes aos membros superiores. A avaliação foi pontuada a partir de escores numéricos

0= não inicia tarefa ou não mantém posição inicial;

1= inicia tarefa;

2= realiza o movimento incompleto ou completamente, mas imperfeitos movimentos compensatórios, posição mantida por tempo insuficiente, movimentos insuficientes ou descontrolados;

3= realiza a tarefa completa e “normalmente; o movimento é controlado, direcionado, realizado em uma velocidade constante^{43,44,45}.

A versão da MFM com 20 itens foi aplicada aos pacientes com idades entre dois e sete anos, de acordo com protocolo previamente estabelecido^{45,46}.

A MFM foi aplicada por fisioterapeuta treinada em curso para utilização da escala e aprovada em teste que conferiu declaração de que estava apta a utilizar a escala em estudos científicos.

4.2.2.5 Avaliação da qualidade de vida.

Para análise da qualidade de vida foi utilizado o questionário genérico de qualidade de vida relativa à saúde, *Medical Outcome Study Short Form (SF36)*, que foi aplicado em seus oito domínios: capacidade física, limitações por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental⁴⁷. Para cada domínio foi atribuída uma nota de zero a 100, em que valores mais altos indicaram melhores índices de QV.⁴⁸ O questionário já foi traduzido e validado para o Português e deixa-se claro que, devido

ao baixo nível socioeconômico e cultural da população brasileira, ele foi realizado por meio de entrevistas e não por autopreenchimento^{49,50}. O questionário foi aplicado do seu início ao fim sem intervalos, com leitura clara e objetiva; as perguntas foram repetidas tantas vezes quantas foram necessárias para a sua compreensão, sem troca das palavras, evitando a alteração do sentido da questão. Embora permitido, o auxílio dos cuidadores não foi necessário. Ao paciente foi confiada toda a autonomia para escolher as respostas e expressar a sua percepção pessoal diante da pergunta feita⁵⁰.

Todos os procedimentos foram realizados em um só dia, no mesmo horário, pelo mesmo avaliador.

4.2.2.6 Estudo histopatológico e genético

Todos os pacientes foram submetidos à propedêutica de doenças neuromusculares, incluindo biópsia de músculo e/ou estudo genético.

A biópsia muscular foi realizada de acordo com protocolos estabelecidos em laboratórios de investigação em doenças musculares, sendo realizado no Laboratório de Pesquisa Doença Neuromuscular da Faculdade de Medicina da UFMG. A biópsia muscular foi procedida em bíceps ou quadríceps, providenciada o congelamento do material em nitrogênio líquido. Cortes histológicos de 8 micras foram obtidos em criostato e foram processadas reações histológicas (hematoxina-eosina, tricrômico de Gomori modificado, ácido periódico de Schiff - PAS -, *oil-red-O* - ORO) e histoquímicas (*nicotine adenine dinucleotide dehydrogenase* - NADH -, *succinic deshydrogenase* - SDH -, citocromo C oxidase - COX ATPase 4,3 e 9,4).

O estudo genético foi realizado por exoma em todos os pacientes (sequenciamento de nova geração) em colaboração com o Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (USP). A análise do exoma foi feita pela orientadora do estudo em conjunto com biólogo da USP.

4.2.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC) 3.720.392. Todos os pacientes e seus responsáveis que consentiram em participar assinaram o Termo de Assentimento e Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2.4 Análise estatística

A amostra foi não probabilística e as variáveis foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa *Excel* e analisadas por meio do programa *Statistical Package for the*

Social Sciences (SPSS) versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Shapiro Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Para comparação entre os grupos (forma típica e intermediária) utilizaram-se os testes de t de Student não pareado , Mann Whitney, qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher, conforme indicados. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4.3 RESULTADOS

As variáveis descritivas dos pacientes estão na TAB. 1 (N=11).

Tabela 1 - Dados gerais da amostra (N=11)

Número	Idade (anos)/ sexo	Idade início dos sintomas (anos)	Idade ao diagnóstico MN (anos)	Forma clínica	Capacidade de deambulação (anos)	Suporte ventilatório/ idade início	Escoliose	Gene
1	23 / M	0,75	1,0	Intermed	Não adquiriu marcha	TQT-VM/5 anos	Sim	NEB
2	9/ F	Nascimento	0,66	Intermed	Não adquiriu marcha	TQT/0,08VNI/5	Sim	NEB
3	4/F	Nascimento	0,25	Intermed	Não adquiriu marcha	VNI/3	Sim	-
4	4/M	0,2	1,5	Intermed	Não adquiriu marcha	VNI/ 0,75	Sim	NEB
5	14/ M	nascimento	6	Típica	Aquisição: 4	Não	Não	-
6	62/ M	**	43	Típica	Aquisição: 2	VNI/ 51	Sim	TPM3
7	19/ M	Nascimento	1,4	Típica	Aquisição:1,5	VNI/ 14	Artrodese colu	TPM3
8	22/F	0,5	2	Típica	Aqui: 1,4 perda: 17	VNI/12	Artrodese colu	NEB
9	20/F	nascimento	3	Típica	Aquisição: 3,3	VNI/ 6	Sim	NEB
10	19/F	6	7	Típica	Aquisição: 1	VNI/ 16	Sim	NEB
11	10/M	0,04	2	Típica	Aquisição: 0,9	VNI/ 7	Não	ACTA1

* Intermed: Intermediária M: masculino, F: feminino, NEB: Nebulina, TPM3: tropomiosina, ACTA1: Alfa Actinina 1. TQT: traqueostomia, VM: ventilação mecânica. Capacidade de deambulação: idade de aquisição ou perda de marcha.

** Alteração genética não evidenciada

Foram incluídos 11 pacientes, seis do sexo masculino e cinco do feminino, com idades entre quatro e 62 anos. Na variável de classificação entre formas clínicas da MN, quatro pacientes foram classificados com a forma intermediária (casos 1, 2, 3, 4) e sete com a forma clínica típica (casos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Apenas o paciente 5 não utiliza suporte ventilatório, o paciente 1 utilizava ventilação mecânica via dispositivo de traqueostomia (TQT) e 9 pacientes utilizavam ventilação não invasiva. Dentre estes, o caso de número 2 utilizou ventilação mecânica via TQT até os 5 anos quando foi decanulado e passou a utilizar suporte ventilatório não invasivo.

A mutação no gene da NEB foi encontrada em 6 famílias e as mutações nos genes ACTA1 e TPM3 em uma família cada. Não foi possível identificar a alteração genética de dois pacientes, que foram diagnosticados via biópsia muscular.

A tabela 2, apresenta as características descritivas dos pacientes avaliados de acordo com as formas clínicas.

Tabela 2 - Características descritivas de acordo com a forma clínica

	Intermediária				Típica			
	N	%	Média ± SD	Mediana (IQR)	N	%	Média ± SD	Mediana (IQR)
Sexo masculino	2	33,3			4	66,6		
Gene								
Nebulina	3	50			3	50		
Acta 1	0	0			1	100		
Tpm 3	0	0			2	100		
Não identificado	1	50			1	50		
Idade ao diagnóstico (anos)	4	36,36	0,7 ± 0,3	0,6 (0,1-1,3)	7	63,6	8,2 ± 5,9	2,0(0,5- 7,0)
* Idade ao encaminhamento (anos)	4	36,36	0,7 ± 0,2	0,8 (0,2- 1,0)	7	63,6	12,5 ± 6,7	7,00 (1,5-10,0)
Idade de início da marcha (anos)	0	0	NA	NA	7	100	2,01 ± 0,5	1,5 (1,0- 3,0)
* Idade de início sintomas respiratórios (anos)	3	33,3	0,5 ± 0,2	0,7 (0,03-0,7)	6	66,6	9,3 ± 2,08	10,0 (5,5-13,0)
Idade de início sintomas motores (anos)	4	40	2,05 ± 2,0	0,10 (0,0- 6,05)	6	60	1,2 ± 0,96	0,2 (0,0- 2,06)
Idade de início de suporte ventilatório	4	40	3,4± 1,01	7,5 (1,3-5,0)	6	60	15,5 ± 7,3	9,50 (5,2- 23,2)
Escore de sintomas de hipoventilação	4	36,3	6,5 ± 0,9	6,5 (5,0- 8,0)	7	63,6	6,6 ± 0,7	8,0 (5,0-8,0)

Peso	4	36,4	22,7 ± 7,1	17,5 (13,0-37,8)	7	63,6	40,4 ± 6,5	42,0 (26,2- 47,5)
Estatura	4	36,4	120,3 ± 15,2	112,5 (96,0- 152,3)	7	63,6	153,6 ± 6,3	155,0 (136,0-170,0)
IMC	4	36,4	14,5 ± 0,8	14,6 (13,0-15,9)	7	63,6	16,5 ± 1,5	16,0 (12,5-19,8)
Diagnóstico nutricional								
Não eutrófico	2	100			4	0		
Eutrófico	2	40			3	60		

* valores de $p < 0,05$. TPMN3: tropomiosina, ACTA1: Alfa Actinina 1, VM: ventilação mecânica, VNI: ventilação não invasiva, IMC: índice de massa corpórea.

Considerando-se as mutações genéticas encontradas, três pacientes da forma intermediária (casos 1, 2 e 4) e três da forma típica (casos 8, 9 e 10) possuíam alteração no gene da NEB; dois pacientes da mesma família apresentaram alteração em TPMN3 (casos 6 e 7) e um tinha mutação no gene ACTA1 (caso 11).

Comparando-se as duas formas clínicas, observa-se significativa diferença nas idades de encaminhamento para serviço especializado em DNM e idade de início dos sintomas respiratórios ($p=0,03$). Os pacientes com forma intermediária apresentaram sintomas respiratórios em idade média mais (mediana= 0,7) e também foram encaminhados ao serviço especializado mais precocemente (mediana= 0,8). Quando comparada a idade de início dos sintomas motores entre as duas formas, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos avaliados.

Os sintomas de hipoventilação avaliados por meio de escore obtiveram mediana da pontuação de sintomas presentes de 6,5 para a forma intermediária e 8,0 para a típica, sem diferença estatística entre as classificações clínicas.

O diagnóstico nutricional de baixo peso foi observado em 50% ($n=2$) dos pacientes com forma intermediária e em 57,1% ($n=4$) com forma típica.

A TAB. 3 compara a avaliação da função respiratória entre as duas formas clínicas.

Tabela 3 - Características da função respiratória

	Intermediária				Típica			
	N	%	Média ± SD	Mediana (IQR)	N	%	Média ± SD	Mediana (IQR)
*Pico do fluxo da tosse sentado (L/min)	3	30	63,3 ± 32,8	80,0 (0-110,0)	7	70	185,7 ± 18,5	190,0 (160,0-210,0)
*Pico do fluxo da tosse deitado (L/min)	3	30	46,7 ± 23,3	70,0 (0,0- 70)	7	70	147,1 ± 18,1	130,0 (120,0-180,0)
*CV sentada (L)	2	22,3	0,6 ± 0,02	0,62**	7	77,7	1,2 ± 0,2	0,9 (0,7-1,6)
CV sentada (%)	2	22,3	50,06 ± 14,0	42,06 (40,1-60,0)	7	77,7	40,1 ± 5,1	38,8 (28,3- 53,0)
CV deitada (L)	2	22,3	0,47 ± 0,12	0,47**	7	77,7	1,08 ± 0,24	0,9 (0,4- 1,45)

CV deitada (%)	2	22,3	32,8 ± 11,2	32,8**	7	77,7	34,16 ± 6,30	33,98 (15,4-53,0)
Pi _{máx} (CRF) (cmH ₂ O)	2	22,3	11,5 ± 6,5	11,5**	7	77,7	27,3 ± 2,9	30,0 (22,0-32,0)
Pi _{máx} – VR (cmH ₂ O)	2	22,3	16,5 ± 4,5	16,5**	7	77,7	33,0 ± 5,1	37,0 (17,0-40,0)
Pe _{máx} (cmH ₂ O)	2	22,3	7,0 ± 5,0	7,0**	7	77,7	29,9 ± 6,6	31,0 (12,0-43,0)
SNIP (cmH ₂ O)	3	30	14,3 ± 1,2	15,0 (12,0-16,0)	7	70	23,1 ± 5,7	23,0 (10,0-32,0)

*Valores de $p < 0,05$. ** medidas realizadas em apenas um paciente. CV: capacidade vital, Pi_{máx}: pressão respiratória máxima, Pe_{máx}: Pressão respiratória máxima, IQR: Intervalo interquartil; SD: desvio-padrão.

Levando-se em conta os parâmetros de referência de função pulmonar, todas as avaliações realizadas revelaram resultados inferiores aos valores de referência, evidenciando o grave comprometimento da função pulmonar de todos os pacientes analisados. Apenas 2 pacientes da forma típica (casos 6 e 7) e um da forma intermediária (caso 4) apresentaram a SpO₂ com valores inferiores a 95%. O PFT, tanto na postura sentada quanto deitada, foi estatisticamente inferior na forma intermediária quando comparada ao grupo típico ($p=0,05$ e $p=0,02$, respectivamente). A medida de CV foi também menor nos pacientes com forma intermediária, e na medida de CV (L) foi registrada também diferença estatística entre os grupos ($p=0,04$).

Quando avaliado o SNIP nasal, ambos os grupos acusaram resultados abaixo dos valores de referência. Pacientes da forma intermediária tiveram mediana de 15,0 cmH₂O e os da forma típica de 23,1 ± 5,7, sem diferença estatística entre os grupos.

A avaliação da função pulmonar por meio da espirometria foi realizada em apenas um paciente da forma intermediária (caso 2). Entre os demais três pacientes com essa forma clínica da MN, dois tinham idade inferior (casos 3 e 4) à indicação da medida e um deles possuía traqueostomia em uso constante de suporte ventilatório mecânico (caso 1). Os pacientes da forma intermediária e típica apresentaram redução da CVF, com mediana de 24,0 e 33,5%, respectivamente. O VEF₁ acompanhou a redução da CVF, sendo 23% no grupo intermediário e 34% no típico. O índice de Tiffeneau foi normal em ambas as formas, sendo 104% na forma intermediária e 103% na típica. A avaliação espirométrica de ambos os grupos indicou uma possível restrição pulmonar em todos os pacientes avaliados.

A Tabela 4 apresenta a avaliação da função motora através da escala MFM.

Tabela 4- Características da função motora avaliada pela MFM

Intermediária (n=4)	Típica (n=6)
------------------------	-----------------

	Média ± SD	Mediana (IQR)	Média± SD	Mediana (IQR)
D1*	3,0 ± 3,0	0,0 (0,0- 9,0)	24,1 ± 3,9	27,5 (15,0-31,5)
D1 (%)*	7,7 ± 7,7	0,0 (0,0-23,7)	61,95 ± 9,96	70,5 (38,5- 80,8)
D2	19,5 ± 5,7	17,5 (10,0- 31,0)	33,3 ± 1,2	29,5 (28,0- 32,8)
D2 (%)	54,1 ± 15,9	48,6 (27,7- 86,1)	84,3 ± 3,3	81,9 (77,7- 91,0)
D3*	11,0 ± 2,5	12,5 (5,8-14,8)	19,8 ± 0,8	21,0 (18,2- 21,0)
D3 (%)*	52,4 ± 11,8	59,5 (27,4- 70,2)	94,5 ± 4,0	100,00 (86,9- 100,0)
Total*	33,5 ± 9,9	30,0 (16,5- 54,0)	74,3 ± 4,7	74,5 (64,0- 85,2)
Total (%)	34,9 ± 10,3	31,3 (17,1- 56,3)	77,4 ± 4,9	77,6 (66,6-88,80)

*Valores de $p < 0,05$. D1: Dimensão 1, D2: Dimensão 2, D3: Dimensão 3.

Na investigação da função motora por intermédio da MFM, em ambos os grupos as menores pontuações foram na dimensão 1 (intermediária= 0,0 e típica 70,0) e as maiores foram em D3 (intermediária= 59,5, típica= 100,0). Foram comprovadas diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos nas dimensões 1 ($p=0,02$) e 3 ($p=0,01$) bem como na pontuação total da MFM ($p=0,02$).

A Tabela 5 relata os resultados dos domínios avaliados pelo questionário de qualidade de vida Mos-SF36.

Tabela 5 - Características da qualidade de vida avaliada pelo Mos-SF36

	Intermediária (n=4)		Típica (n=7)	
	Média ± SD	Mediana (IQR)	Média ± SD	Mediana (IQR)
Capacidade Funcional*	20,0± 10,2	12,5 (6,3- 41,3)	57,1 ± 11,1	50,0 (45,0-85,0)
Limitação por aspectos físicos	50,0 ± 28,9	50,0 (0,0-100,0)	75,0± 10,9	75,0 (50,0-100,0)
Dor	80,0 ± 20,0	100,0 (40,0-100,0)	79,4 ± 10,2	90,0 (41,0-100,0)
Estado geral de saúde	69,50 ± 5,9	64,5 (62,0- 82,0)	53,6 ± 11,0	47,00 (30,0- 82,0)
Vitalidade	81,2 ± 8,0	87,5 (62,5- 93,7)	70,0 ± 3,9	70,0 (60,0- 80,0)
Aspectos sociais	81,2 ± 8,9	81,25 (65,6- 96,8)	75,0 ± 10,6	75,0 (62,5-100,0)
Aspectos emocionais	100,0± 0,0	100,0 (100,0-100,0)	85,7 ± 14,3	100,0 (85,0- 100,0)
Saúde mental	78,0 ± 9,3	82,0 (59,0- 93,0)	64,0 ± 6,7	60,0 (48,0- 76,0)

*valores de $p < 0,05$

Em relação à qualidade de vida, na forma típica o domínio referente à capacidade funcional foi o único domínio que demonstrou diferença significativa entre os dois grupos

avaliados ($p=0,04$). Na forma intermediária, as piores pontuações foram nos domínios de capacidade funcional (mediana= 12,5) e de limitações por aspectos físicos (mediana= 50,0).

Comparando-se os dois grupos, apesar de não apresentar diferença estatística significativa, os pacientes de forma típica apresentaram pontuações inferiores aos de forma intermediária nos domínios referentes a dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.

4.4 DISCUSSÃO

4.4.1 Avaliação clínica geral

Entre os resultados referentes às características clínicas e demográficas da amostra avaliada no presente estudo, não foi observada prevalência de algum dos sexos nos grupos acompanhados, conforme já descrito anteriormente na MN. Este achado está de acordo com publicações prévias que não identificaram prevalência de algum dos sexos na MN (TAB. 1 e 2)^{26,29}.

Quanto à classificação forma clínica da MN, a amostra teve o maior número de pacientes da forma típica ($n=7$) e está de acordo com descrições prévias da literatura, que mostram que a forma típica é mais frequente, seguida da forma intermediária. Considerando o estudo genético, observou-se maior número de pacientes (54,5% da presente amostra), com mutações no gene NEB. Isso também está congruente com dados da literatura, que descreve o gene da NEB como principal gene relacionado à causa da miopatia nemalínica^{51,52,55}. Destaca-se aqui que este dado genético só foi possível devido à metodologia molecular que se utilizou-se nesta pesquisa, que foi o sequenciamento de nova geração – EXOMA, uma vez que o gene da nebulina é muito extenso e não é possível estudá-lo com outros métodos^{51,52,55}.

Na forma clínica dos pacientes com mutação no gene NEB, no presente trabalho três pacientes apresentavam forma típica e três a forma intermediária. Estudos prévios descrevem grande variabilidade fenotípica relacionada a esse gene, mas também ressaltam que as duas formas clínicas mais frequentes são a intermediária e a típica^{53,54,55}.

A capacidade de deambulação, presença e grau de escoliose e o grau de restrição pulmonar são considerados fatores de prognóstico na MN^{14,51}. Na presente casuística, os pacientes mais graves, que correspondem àqueles do grupo intermediário ($n=4$), não chegaram a adquirir a capacidade de deambulação. Já no grupo com a forma típica, a capacidade de deambulação manteve-se preservada, apenas um paciente perdeu a marcha, aos 17 anos (QUADRO 2). A incapacidade de aquisição de marcha é comum na forma intermediária. Esses

pacientes também podem apresentar atraso em outras etapas importantes do DNPM^{3,11,14,53}. Os pacientes na forma típica normalmente descrevem quadro motor lentamente progressivo, capacidade de deambulação independente, e na maioria dos casos o quadro de insuficiência ventilatória grave é visto em pacientes ainda deambulantes^{3,11,27,53}.

Demonstrou-se necessidade de suporte ventilatório em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre deles quanto à idade de início da ventilação de suporte, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

Na forma intermediária, a idade de início do suporte ventilatório de todos os pacientes foi inferior à idade de todos os pacientes do grupo típico. Isso se deve ao fato de que os pacientes da forma intermediária geralmente apresentam hipotonia e fraqueza muscular grave e global, levando a quadros precoces de insuficiência respiratória⁵⁶.

Os resultados da avaliação multicêntrica de 143 pacientes com MN corroboram nossos achados. Entre os pacientes avaliados, 29 eram da forma intermediária e 66 da forma típica. Todos os da forma intermediária e 19 dos da forma típica manifestaram sintomas antes dos 28 dias de vida; 28 pacientes da forma intermediária e 25 da forma típica tinham sintomas respiratórios significativos. A idade de início do suporte ventilatório em um dos 21 dos pacientes sobreviventes da forma intermediária foi de quatro meses de vida; de três pacientes foi entre quatro semanas e um ano; em oito o início foi acima de um ano de vida; somente um utilizou durante evento agudo de infecção respiratória; e oito não necessitavam de suporte ventilatório auxiliar. Na forma típica, dos 62 sobreviventes, somente um necessitou de suporte ventilatório antes das quatro semanas de vida, um entre quatro semanas e um ano, dois acima de um ano, um apenas em quadros de infecções respiratórias e 57 não necessitavam de suporte ventilatório¹⁴.

4.4.2 Análise das características descritivas

Comparando-se as formas clínicas avaliadas em nosso estudo, foram encontradas diferenças estatísticas significativas tanto na idade de encaminhamento ao serviço especializado em DNM, quanto na idade de início dos sintomas respiratórios. Em ambas as variáveis, os pacientes do grupo intermediário apresentaram sintomas em faixa etária inferior (mediana=0,7) e também foram encaminhados ao serviço especializado mais precocemente (mediana=0,8). Isso pode ser justificado por informações já descritas anteriormente, que evidenciam que os pacientes da forma intermediária apresentam sintomas respiratórios mais precocemente e que a progressão da insuficiência respiratória nesses indivíduos é rápida e ocasiona comprometimento respiratório importante já nos primeiros anos de vida^{19,57,58}.

Ainda sobre a comparação dos grupos avaliados, não houve diferenças significativas no início dos sintomas motores e também nos sintomas de hipoventilação, avaliada pelo escore de sintomas. Em ambas as formas clínicas os sintomas motores podem manifestar-se desde o nascimento até os primeiros anos de vida, porém com gravidade variável¹⁴. Quando analisados os sintomas de hipoventilação, apesar de o grupo intermediário apresentar maior comprometimento respiratório (CV sentada intermediária= 0,62, CV sentada típica= 0,9), não foram encontradas diferenças para o grupo de forma típica. Tais constatações reforçam estudos prévios que ressaltam o caráter inespecífico, subjetivo e insidioso dos sintomas de hipoventilação nas DNMs⁶⁰.

4.4.3 Avaliação da função respiratória

No presente estudo, os resultados de todas as medidas respiratórias avaliadas foram inferiores aos valores de referência da literatura, evidenciando o grave comprometimento dessa função nos pacientes com MN, já descrito na literatura^{4,18,29,31,32,38,51,57,58,60,61,62}.

Em nossa casuística, todos os pacientes com a forma intermediária necessitaram de suporte ventilatório. Tais resultados são semelhantes aos encontrados no estudo longitudinal de Ryan *et al.*, no qual entre os pacientes sobreviventes da forma intermediária (n=21) apenas oito não utilizavam suporte ventilatório, o que mostra que a maioria dos pacientes com a forma intermediária necessita desse suporte¹⁴. Por outro lado, a classificação clínica da MN envolve a necessidade de acompanhamento a longo prazo e alguns pacientes por vezes classificados como forma intermediária podem ser na verdade sobreviventes da forma congênita grave. O que pode ser descartado no presente estudo uma vez que todos os pacientes tem grande tempo de acompanhamento, o que permitiu confirmar sua classificação como forma intermediária³. Ainda no estudo de Ryan *et al.*, 42 dos 62 pacientes com a forma clínica típica tinham comprometimento respiratório mínimo ou ausente e 15 apresentavam CV < 60% do previsto, entretanto não há informações sobre a faixa etária dos pacientes avaliados¹⁴. Em contrapartida, nossos pacientes da forma típica tinham entre 10 e 62 anos e CV variando entre 28 e 53% do previsto, o que pode sugerir quadro respiratório mais grave. Quando analisadas as características clínicas dos pacientes de forma típica na literatura, aqueles com a forma típica mostraram CV variando entre 28 e 53% do previsto, revelando um quadro respiratório mais grave.

Em outros estudos da literatura, que descrevem as características clínicas dos pacientes com a forma típica, os autores ressaltam que os músculos respiratórios estão sempre

comprometidos nesta forma clínica e quadros de hipoxemia e hipercapnia podem acontecer mesmo em pacientes com função motora minimamente comprometida³.

4.4.3.1 PFT

O resultado das medidas PFT nas posições sentada (mediana= 80,0 L/min) e deitada do grupo intermediário demonstraram que esses pacientes apresentaram alto risco de tosse ineficaz (PFT<160 L/min)^{35,36,63}. Já os incluídos na forma típica apresentaram alto risco de eficácia da tosse somente em supino. Nas medidas realizadas na postura sentada este grupo foi classificado como médio risco para eficácia da tosse (160-270 L/min)^{37,38,39,57}.

Comparando-se os dois grupos, a forma intermediária obteve menores valores de PFT tanto na postura sentada (p= 0,05) quanto na deitada (p=0,02). Tendo-se que o PFT avalia tanto os músculos inspiratórios quanto expiratórios, pode-se inferir que os pacientes da forma intermediária tiveram função respiratória mais comprometida que os da forma típica, conforme já descrito anteriormente na literatura^{19,38,57,58}. Não foram encontrados estudos que tenham avaliado o PFT na MN. A análise do PFT na DMD demonstrou queda de 29 L/min entre as posturas sentada e supino (p<0,0005), acusando piora da tosse quando o paciente está deitado⁶⁴.

A queda do PFT entre as posturas sentada e deitada é extremamente relevante, pois acentua a importância do cuidado com a postura dos pacientes aos se realizar técnicas fisioterapêuticas de limpeza de via aérea. A queda do PFT em supino pode comprometer a capacidade de tosse do paciente e prejudicar a eficácia da remoção de secreções durante as técnicas de auxílio à tosse, além de aumentar as complicações ocorridas durante o sono (posição supina) em vigência de infecções⁶⁴.

4.4.3.2 CV

A porcentagem prevista de CV encontrou-se abaixo dos valores de referência tanto na forma típica (mediana= 42,06) quanto na intermediária (mediana= 38,8)^{23,29,30}. Os resultados associaram os pacientes avaliados com hipoventilação noturna (CV< 50%) e alto risco de tosse ineficaz (CV<60%), como já foi referido por outros autores em pacientes com DNM^{60,65}.

O grupo de forma intermediária realçou valores absolutos de CV significativamente inferiores ao de forma típica (p=0,04), registrando que a fraqueza dos músculos respiratórios e a alteração da complacência respiratória nesses pacientes são mais graves.

A fraqueza dos músculos respiratórios de pacientes com MN já foi evidenciada a partir de diferentes instrumentos de medida, como a CV, biópsia muscular, autópsia e RM por outros autores^{12,13,15,51,54,66,67}. No presente estudo, a fraqueza global dos músculos respiratórios foi

constatada tanto pelas baixas percentagens previstas de CV, como também pelos baixos resultados de $P_{i_{máx}}$ e $P_{e_{máx}}$ de ambos os grupos.

A escoliose, presente em 63,63% dos pacientes de forma típica e em 100% dos de forma intermediária pode também ser um dos fatores responsáveis pela alteração na complacência pulmonar e baixos resultados de CV apresentados em nosso estudo^{29,31,58}.

4.4.3.3 Avaliação indireta da fraqueza diafragmática

A comparação da medida de CV na postura sentada auxilia no diagnóstico indireto de fraqueza diafragmática. A postura de supino por si só já aumenta a restrição ventilatória, pelo deslocamento do diafragma no sentido cranial, resultando em menor volume pulmonar nessa postura⁷⁰. Essa porcentagem de queda é divergente na literatura, mas em geral varia entre 5 e 10% em indivíduos saudáveis^{29,32,58}.

Em pacientes com fraqueza isolada ou desproporcional do diafragma, como na MN, a queda da CV em supino é um importante marcador²⁹. Existem divergências literárias também quanto à porcentagem de queda associada à fraqueza diafragmática. Alguns autores associam quedas superiores a 20% à fraqueza diafragmática e ao risco de hipoventilação noturna mesmo na ausência de sintomas de hipoventilação. Outros acreditam que valores de queda de CV superiores a 25% apresentam boa sensibilidade (70%) para indicar fraqueza diafragmática importante^{19,20,32}. Já porcentagens acima de 30% já foram associadas a fraqueza diafragmática grave e risco de hipoventilação noturna mesmo a manifestação sintomas de hipoventilação noturna²⁹. Não há referencia na literatura a respeito do significado de quedas entre 10% e 20% de CV quando comparada a as posturas sentada e deitada.

Avaliando-se os resultados da porcentagem de queda da CV na posição sentada para deitada, apenas um paciente da forma intermediária (caso 2) e dois do grupo de forma típica (caso 8 e 9) exibiram valores superiores aos de referência de normalidade (8%)^{29,32,60,71}. (Dados obtidos na tabela referente ao anexo 1).

Relevando-se as diferenças na literatura, se se considerar 20% como a porcentagem de queda associada à fraqueza diafragmática, nenhum dos nossos pacientes pode ser associado ao comprometimento diafragmático^{19,20,29,32,71}. Esse fato diverge tanto das características clínicas de pacientes com MN, que geralmente possuem comprometimento diafragmático importante e muitas vezes em maior intensidade que o dos músculo esqueléticos, quanto dos resultados apresentados por Falga-Tirado *et al.* (1995), que encontraram porcentagem de queda de 21,25% na comparação da CV nas posições sentada e deitada de paciente com MN forma clínica adulta^{66,67,72,73}.

Entretanto, quando avaliamos os resultados do SNIP nasal, apesar de não encontradas diferenças estatísticas significantes entre as formas clínicas ($p=0,18$), tanto os pacientes da forma intermediária (mediana= 15,0) quanto os da forma típica (mediana= 23,0) apresentaram valores de SNIP abaixo dos valores de referência para a população brasileira e também abaixo dos valores já descritos na literatura como excludentes de fraqueza diafragmática importante nas DNMs (homens: 100 cmH₂O e mulheres 60 cmH₂O)^{74,75,76,77}.

Não foram encontrados outras publicações que avaliaram o SNIP nasal na MN.

Comparando-se os dois métodos de avaliação indireta da função diafragmática utilizados, a CV e o SNIP, o presente estudo encontrou resultados conflitantes, pois o SNIP, uma medida de estimativa da força diafragmática, teve valores condizentes com tal quadro, mas porcentagem de queda de CV não foi suficiente para relacionar a fraqueza diafragmática^{29,43,77,78}.

Na DMD e DMB, o SNIP foi considerado marcador mais precoce e reprodutível de fraqueza diafragmática que a CV e capaz de detectar declínio da força inspiratória em pacientes mais jovens e com valores de CV ainda normais⁷⁹. Além disso, quando comparadas as duas medidas, o SNIP nasal é uma manobra mais natural, de mais fácil execução e pode ser realizada facilmente por crianças pré-escolares, além de ser influenciada por fatores externos somente no caso de malformação do nariz ou septo nasal, obstrução nasal grave, adenoide e pólipos nasais, mas esses quadros foram considerados critérios de exclusão em nosso estudo^{20,22,40,79,80,81,82}.

Ainda observando os resultados de SNIP e também da CV na posição sentada, os casos 4, 6, 8 e 10 apresentaram CV inferior a 40% do previsto e valores de SNIP entre 10 e 32 cmH₂O. Nas DNMs, o SNIP pode ter resultados subestimados em pacientes com CV <40% do previsto (distúrbio ventilatório grave)⁸³. Para evitar essa falha, medida de $P_{i\text{máx}}$ foi também obtida, pois assim como descrito anteriormente trata-se de medida complementar ao SNIP e não excludente^{21,22}. Assim, os baixos valores de $P_{i\text{máx}}$ encontrados tanto na forma intermediária (mediana=11,5) quanto na forma típica (mediana= 30,0) corroboram o achado de fraqueza diafragmática pelo SNIP, já que, mesmo sendo uma medida mais global, a $P_{i\text{máx}}$ está associada à fraqueza diafragmática, porém em menor grau que o SNIP^{29,75,80}. Recomenda-se, então, além do SNIP, a realização da $P_{i\text{máx}}$ como medida de força dos músculos inspiratórios, já que esta também possui mais sensibilidade que a CV para detectar quadros intermediários de fraqueza inspiratória^{60,80,84}.

Quando comparadas as duas formas clínicas, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes quando observada a medida de CV nas posições sentada e deitada,

SNIP e $P_{i_{m\acute{a}x}}$, confirmando achados anteriores de que na MN a fraqueza dos músculos inspiratórios é importante.^{12,13,15,51,54,66,67,73}.

4.4.3.4 Espirometria

A investigação da função pulmonar por meio da espirometria registrou resultado habitual para pacientes com DNM: redução de CVF com redução proporcional do VEF_1 e valores do ndice de Tiffeneau dentro da normalidade, indicando possível padrão restritivo decorrente tanto da fraqueza dos músculos respiratórios quanto da escoliose^{13,15,31,51}. Isso corrobora resultados espirométricos de estudo brasileiro (n=3) que encontrou valores de CVF entre 0,7 e 1,3 L/min, VEF_1 entre 0,7 e 1,2 L/min e VEF_1/CVF entre 94 e 97%¹⁴.

Na DMD a queda da CVF já foi relacionada tanto  fraqueza inspiratória quanto expiratória e valores de CVF inferiores a 40% do previsto associados a alto risco de hipoventilação noturna³¹. Os resultados das porcentagens previstas de CVF tanto do grupo intermediário (mediana= 24%) quanto do grupo típico (mediana= 33,5) estão dentro dessa faixa de risco, o que pode indicar possível hipoventilação noturna, conforme já descrito na literatura¹⁴.

Ressalta-se que em vista do comprometimento respiratório da casuística, 10 dos 11 pacientes avaliados já utilizam suporte ventilatório dos pacientes avaliados, 10 deles já fazem uso de suporte ventilatório com terapêutica para a insuficiência respiratória ventilatória apresentada.

4.4.4 Avaliação motora

A MFM  uma escala funcional que avalia três dimensões, além de um escore total, que é a soma dos escores das três dimensões. A D1 examina a posição em p e transferências, a D2 a função motora axial e proximal e a D3 a função distal^{43,44,45}.

Os resultados individuais da avaliação motora das dimensões da MFM e também a pontuação total salientaram o grave comprometimento da função motora dos pacientes com MN da presente casuística, como já descrito e por outros autores que utilizaram outros instrumentos para a avaliação dessa função (força muscular a partir da MRC, avaliação do torque muscular, testes cronometrados e escalas de AVD)^{3,85,86,87}.

Foi encontrado apenas um relato de caso no qual a MFM foi utilizada como medida da função motora em paciente com forma típica, no qual se constataram baixas *performances* em todos os domínios (D1=17,9%, D2=66,6%, D3=76,1%, Total=48,9%)⁹. É importante ressaltar

que esse relato de caso possui importante limitação, já que a versão da MFM utilizada não está adequada à idade do paciente avaliado ⁴⁶.

Assim como no estudo de Furlaneto et al. (2014) esta casuística atingiu melhores resultados em D3, o que corrobora evidências anteriores de que na MN a fraqueza muscular proximal é normalmente superior à fraqueza distal^{9,53,87}. A fraqueza dos músculos flexores de pescoço, dorsiflexores e quadríceps, típica de pacientes com MN, pode ter comprometido a *performance* de atividades exigidas na dimensão 2, como levantar a cabeça na postura deitada, flexionar o quadril e joelhos a um ângulo de 90° e realizar a dorsiflexão dos tornozelos ^{88,89,90,91,92}.

Os resultados avaliados por dimensão da MFM registraram piores escores em D1, dimensão também mais comumente afetada em outros tipos de miopatias congênitas^{92,93}. A justificativa para isso é a fraqueza mais acentuada de alguns músculos em pacientes com MN, como no caso do quadríceps, em que a fraqueza é geralmente evidenciada em grandes amplitudes de movimento e pode ter prejudicado a *performance* das transferências posturais e atividades de correr e agachar, exigidas em D1^{44,87}. Além da fraqueza de dorsiflexores de tornozelo e flexores do tronco, que podem ter prejudicado a *performance* de atividades que exigiam saltos, tocar o chão e caminhar, todas também foram avaliadas em D1^{8,88}. A incapacidade em permanecer em ortostatismo, pacientes que não deambulavam, alterações posturais típicas da MN (hiperextensão de cotovelos e inclinação lateral do tronco) e a escoliose podem também explicar a baixa *performance* de nossa casuística em D1⁹⁴.

Comparando-se os dois grupos, os pacientes da forma intermediária sofreram maior comprometimento da função motora, avaliada pela pontuação total da MFM, que o grupo da forma típica (p=0,02). A análise individual por dimensões confirmou este achado. Foram encontradas significativas diferenças estatísticas entre os grupos em D1 (p=0,02) e D3 (p=0,01), significando mais uma vez o maior comprometimento motor e mais intensa fraqueza muscular na forma intermediária que na típica, em conformidade com outros autores^{14,53}.

O comprometimento da função motora na forma intermediária é geralmente mais intenso, pois sintomas são manifestados mais precocemente com alto grau de fraqueza muscular, geralmente já evidente entre o nascimento e o primeiro ano de vida. Já nos pacientes com a forma típica os primeiros sintomas surgem entre o primeiro e segundo ano de vida, com quadro motor mais estável com evolução mais lenta^{3,14,53}.

Os menores escores de pontuação do grupo intermediário em D1 são decorrentes da incapacidade de deambulação de todos os componentes desse grupo. Todos os resultados de D1 do grupo foram zerados, exceto o de um paciente que foi capaz de realizar algumas das

atividades solicitadas em D1, como passar de sentado para de pé, permanecer em ortostatismo e sentar independentemente (D1=30,76%).

Na DMD, D1 é também a dimensão com pior *performance* e já está claro nesses pacientes que a avaliação dessa dimensão não é tão interessante em pacientes não deambulantes^{2,45,95}.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas formas clínicas em D2, pois além da fraqueza proximal ser uma característica comum a todas as formas clínicas de MN, os pacientes do grupo típico estavam na faixa etária maior que os do grupo intermediário. Isso pode justificar piora na fraqueza proximal com o tempo de evolução da doença^{3,14}.

Na dimensão 3, o grupo intermediário mostrou escores inferiores ao típico ($p=0,01$), o que é esperado para essa forma clínica, uma vez que o comprometimento da força muscular é difuso e intenso, por vezes acompanhado de artrogripes^{3,55,56,96}.

4.4.5 Avaliação da Qualidade de vida

Na avaliação da QV pelo Mos-SF36, comparando-se os grupos, encontrou-se diferença significativa no domínio referente à capacidade funcional ($p=0,04$). Esse domínio avalia a percepção dos pacientes quanto à existência e extensão de limitações relacionadas à capacidade física⁴⁹. De acordo com o já observado nos resultados da MFM, os pacientes de classificação clínica intermediária tem comprometimento motor mais grave (MFM total: $p=0,02$) e também pior percepção dessas limitações físicas na avaliação da QV (capacidade funcional $p=0,04$). Não foram encontrados outros estudos de avaliação da QV na MN.

Em outras DNMs de acometimento primário do músculo, o Mos-SF36 já foi amplamente utilizado e o domínio com menor escore foi também o de capacidade funcional.^{47,97,98,99,100} Na DMD, os escores relativos à saúde física correlacionou-se fortemente com a dimensão 1 da MFM ($p<0,01$)¹⁰².

Os outros domínios do Mos-SFF36 (limitações por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental) não evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos. Entretanto, é interessante observar que os pacientes da forma típica, mesmo com melhor função motora, obtiveram pontuações inferiores ao grupo intermediário nos domínios de estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais emocionais e saúde mental.

Pacientes com MN de classificação intermediária apresentam comprometimento da função motora e respiratória que impõe inúmeras limitações físicas, sociais e emocionais, desde o nascimento ou no primeiro ano de vida^{3,14,53}. Esses pacientes, assim como outros com quadros

graves, não conhecem a vida sem limitações tão grandes. Muitas vezes apresentam boa percepção de bem-estar, contrariando a expectativa de pais, cuidadores e profissionais da equipe multidisciplinar^{102,103,104}. Por outro lado, na forma típica a progressão do quadro motor é mais lenta e os pacientes vão acompanhando a perda da sua funcionalidade, participação social e de seu estado geral de saúde lentamente ao longo da vida, sentindo-se cada vez mais limitados e comprometidos. Essas limitações podem interferir no estado emocional e mental, gerando quadros de ansiedade, depressão, alterações do comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico^{11,49}.

Os resultados da QV nas DNMs são ainda controversos e contam com poucos instrumentos de medidas específicos, traduzidos e validados¹⁰⁵. Pacientes com mais comprometimento funcional e quadros mais graves não apresentam necessariamente pior QV^{106,107}. Se, por um lado a percepção da perda da funcionalidade geral pode impactar negativamente na QV desses indivíduos, de outro, alguns estudos mostram que a progressividade do quadro leva a mudanças de valores internos e alteração na maneira como os pacientes se autoavaliam e enfrentam os problemas¹⁰⁰. Existem ainda autores para quem a QV não se correlaciona com aspectos psicossociais^{100,102}.

O impacto da progressão da fraqueza muscular na saúde psicossocial já foi evidenciado na DMD a partir da forte correlação encontrada com D1 da MFM ($p < 0,05$). Problemas psicossociais são referidos por 30 a 50% dos pacientes com DMD e mais de 60% relatam comprometimento da sua vida social¹⁰¹. E quando comparadas crianças e adolescentes, os escores psicossociais dos adolescentes são superiores aos das crianças, sugerindo que esses indivíduos desenvolveram mecanismos de adaptação para manutenção de sua participação em atividades sociais¹⁰⁸.

A percepção da QV por meio do estado geral de saúde e vitalidade também tem resultados conflitantes nas DNMs. Alguns autores relatam boa percepção da QV de vida sob esses aspectos e para outros os pacientes apresentam baixos escores de pontuação nesses quesitos, demonstrando que o estudo da QV ainda se encontra com várias lacunas na DMN e que em cada tipo de DNM os diferentes graus e tipos de limitações impactam de forma diferente^{47,98,100,101}.

4.6 CONCLUSÃO

Pacientes com MN, em suas diferentes formas clínicas, podem manifestar diferentes níveis de comprometimento respiratório e motor e de QV, justificando a variabilidade

fenotípica característica da doença^{5,7,8,9,53}. Sublinha-se a importância da avaliação diafragmática, principalmente nos pacientes de forma clínica típica, que podem portar insuficiência respiratória grave com comprometimento motor leve e capacidade de deambulação preservada^{3,10,26,53}.

Nesse processo, a avaliação fisioterapêutica periódica é de fundamental importância para que os planos terapêuticos de reabilitação pulmonar e motora sejam traçados com mais precisão e especificidade. Para isso, é importante a utilização de instrumentos de medidas quantitativos que não somente a avaliação clínica e o exame físico, para que o acompanhamento desses pacientes ocorra de maneira mais criteriosa.

Este é um estudo pioneiro na MN, pois pela primeira vez as funções motora, respiratória e a QV foram descritas nesses pacientes concomitantemente a partir da utilização de instrumentos de medidas quantitativos com utilidade clínica já comprovada em outras DNMs.

4.6.1 Limitações da pesquisa

Esta pesquisa tem limitações, sendo a principal delas o tamanho reduzido da amostra. Foram avaliados todos os pacientes do serviço de referência de DNM responsável pelo atendimento de todo o estado de Minas Gerais. Estudos com amostras maiores na MN são geralmente multicêntricos ou longitudinais.^{8,13,25,89,90}

Outra limitação de nossa pesquisa foi a impossibilidade de obtenção de todas as medidas de avaliação propostas, devido ao grave comprometimento respiratório e à idade inferior às indicadas para algumas análises.

REFERÊNCIAS

1. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. *et al.* Nemaline myopathy: A new congenital myopathy. *Brain*. Dec. 1963; 86:793-810.
2. Malfatti E, Lehtokari VL, Bohm J, De Winter JM, Schaffer U, Estournet B. *et al.* Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. *Acta Neuropathol Commun*. Apr. 2014; 2:44
3. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med*. Aug. 2001; 7(8):362-368.
4. Wallgren-Pettersson, C. Congenital nemaline myopathy. A clinical follow-up of twelve patients. *J Neurol Sci*. Jan. 1989; 89(1):1-14.
5. Smith BK, Beiweis MS, Zauhar J, Martin AD. Inspiratory muscle training in a child with nemaline myopathy and organ transplantation. *Pediatr Crit Care Med*. Mar. 2011; 12(2):e94-98.
6. Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. Mar. 2020; 62(3):297-302.
7. Friedman B, Simpson K, Tesi-Rocha C, Zhou D, Palmer CA, Suchy SF. Novel large deletion in the ACTA1 gene in a child with autosomal recessive nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. Apr. 2014; 24(4):331-334.

8. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. Jun. 2000; 10(4-5):299-306.
9. Furlaneto B, Valenciano P, Zechim F, Egle de Oliveira Netto Moreira, Alves E. Physiotherapy Intervention in Nemaline Myopathy- Case Report. *Rev Neurocienc, Brazil*. 2014; 22(1).
10. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. *Rev Bras Fisioter*. 2008; 12(5):417-24.
11. Lehtokari VL, Kiiski K, Sandaradura SA, Laporte J, Repo P, Frey JÁ. *et al*. Mutation update: the spectra of nebulin variants and associated myopathies. *Hum Mutat*. Dec. 2014; 35(12):1418-1426.
12. Lindqvist J, Cheng AJ, Renaud G, Hardeman EC, Ochala J. Distinct underlying mechanisms of limb and respiratory muscle fiber weaknesses in nemaline myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Jun. 2013; 72(6):472-481.
13. Joureau B, de Winter JM, Stam K, Granzier H, Ottenheijm CA, Pfeffer G. *et al*. Muscle weakness in respiratory and peripheral skeletal muscles in a mouse model for nebulin-based nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27(1):83–9. pmid:27890461.
14. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST. *et al*. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol*. Sep. 2001; 50(3):312-320.
15. Costa I, Gomes E, Grecco L, Dias F, Pupin D, Negrini F. *et al*. Efeitos do exercício diafragmático e da espirometria de incentivo na função respiratória de crianças com miopatia nemalínica: uma série de casos. *Terapia Manual*. 2011; 42(9):5.
16. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. Feb. 2007; 131(2):368-375.
17. Pandit CA, Waters K, Jones KJ, Young H, Fitzgerald DA. Can daytime measures of lung function predict respiratory failure in children with neuromuscular disease? *Paediatr Respir Rev*. Sep. 2015; 16(4):241-245.
18. Peric M, Peric S, Stevanovic J, Milovanovic S, Basta I, Nikolic A. *et al*. Quality of life in adult patients with limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Neurol Belg*. Jun. 2018; 118(2):243-250.
19. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F. *et al*. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. Mar. 2012; 27(3):363-382.
20. Fauroux B, Khirani S. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology*. Aug. 2014; 19(6):782-791.

21. Kaminska M, Noel F, Petrof BJ. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One*. 2017; 12(5):e0177723.
22. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E. *et al.* Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*. Mar-Apr. 2015; 41(2):110-123.
23. Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 30):S1S238.
24. Rufino R, Costa CH, Antão VCS, Pinheiro GA, Jansen JM. Relação envergadura/altura: um valor para estudos espirométricos em brasileiros. *Pulmão/RJ*. 1996;7:40-4.
25. Barbosa Filho, VC, Quadros TMB, Souza EA, Gordia AP, Campos W.A utilização do critério da Organização Mundial de Saúde para classificação do estado nutricional em crianças. *Motriz: rev. educ. fis. (Online) [online]*. 2010; 16(4):811-819. ISSN 1980-6574.
26. Shahar E, Tervo RC, Murphy EG. Heterogeneity of nemaline myopathy. A follow-up study of 13 cases. *Pediatr Neurosci*. 1988; 14(5):236-240.
27. Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, Nonaka I. *et al.* Respiratory failure in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol*. May. 1997; 16(4):344-346.
28. Bach JR. Guia de exame e tratamento das doenças neuromusculares. São Paulo: Livraria Santos, 1. ed., 2004.
29. American Thoracic Society/ European Respiratory Society - ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug. 2002; 166(4):518-624.
30. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971. 273 p.
31. Redding G, Praud J, Maye O. Pulmonary function testing in children with restrictive chest wall disorders. *Pediatr Allerg Immunol Pulmonol*. 2011; 2(24):7.
32. Fitting JW. Volitional assessment of respiratory muscle strength. *Monaldi Arch Chest Dis*. Mar. 2012; 77(1):19-22.
33. Kravitz RM. Airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. May 2009; 123(Suppl 4):S231-235.
34. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil*. Jun. 2008; 87(6):461-467.
35. Paula PB, Lasmar LMLBF, Fonseca MTM, Carvalhais MB, Machado MGR. Atualização sobre a abordagem da fisioterapia respiratória nas doenças neuromusculares RBPS, Fortaleza. Jan-mar. 2010; 23(1):92-98.

36. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest*. Dec. 1996; 110(6): 1566-1571.
37. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. Nov. 2000; 118(5):1390-1396.
38. Tzani P, Chiesa S, Aiello M, Scarascia A, Catellani C, Elia D. *et al.* The value of cough peak flow in the assessment of cough efficacy in neuromuscular patients. A cross sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med*. Aug. 2014; 50(4):427-432.
39. Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. May 2005; 39(5):457-460.
40. Zhang S, Mei QQ, Xin J, Zhang HY, Wu SW, Liu CF. Zhang S, Mei QQ, Xin J. The assessment of sniff nasal inspiratory pressure in patients with Duchenne muscular dystrophy in China. *Brain Dev*. Netherlands: 2018 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V, 2018; 40:391-396.
41. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. Apr. 1995; 50(4):371-375.
42. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. Oct. 2001; 124(Pt 10):2000-2013.
43. Anderson VB, McKenzie JA, Seton C, Fitzgerald DA, Webster RI, North KN. *et al.* Sniff nasal inspiratory pressure and sleep disordered breathing in childhood neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. Jun. 2002; 22(6):528-533.
44. Diniz GPC, Lasmar LMLB, Gianetti JG. Doenças neuromusculares e instrumentos úteis na avaliação motora em crianças e adolescentes. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4 Supl 3): S12-S19.
45. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCS. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*. Jul. 2005; 15(7):463-470.
46. De Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Berard C. *et al.* Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. Nov. 2013; 94(11):2218-2226.
47. Lue YJ, Chen SS, Lu YM. Quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy: from adolescence to young men. *Disabil Rehabil*. Jul. 2017; 39(14):1408-1413.
48. Martinez O, Jometon A, Perez M, Lazaro E, Amayra I, Lopez-Paz JF. *et al.* Effectiveness of teleassistance at improving quality of life in people with neuromuscular diseases. *Span J Psychol*. Dec. 2014; 17:E86.

49. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)”. Tese (Doutorado em Medicina) – UNIFESP, São Paulo; 1997.
50. Simon VA. Qualidade de vida em crianças com distrofia muscular de Duchenne em corticoterapia. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade de São Paulo, 2010. Doi:10.11606/D.5.2010.tde-27052010163104.
51. Wallgren-Pettersson C. Congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol*, England, 2005; 9:27-28.
52. Agrawal PB, Strickland CD, Midgett C, Morales A, Newburger DE, Poulos MA. *et al.* Heterogeneity of nemaline myopathy cases with skeletal muscle alpha-actin gene mutations. *Ann Neurol*. Jul. 2004; 56(1):86-96.
53. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2011; 18(4):230–238. Doi:10.1016/j.spen.2011.10.004. Review 10.1016/j.spen.2011.10.004.
54. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003; 7(1):23-30.
55. Malfatti E, Romero NB. Nemaline myopathies: State of the art. *Rev Neurol*, Paris. Oct. 2016; 172(10):614-619.
56. Hong JM, Kim SM, Sunwoo IN, Kim SH, Kim TS, Shim DS. *et al.* Clinical heterogeneity in Korean patients with nemaline myopathy. *Yonsei Med J*. Mar. 2010; 51(2):225-230.
57. Park JH, Kang SW, Lee SC, Choi WA, Kim DH. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness. *Yonsei Med J*. May 2010; 51(3):392-397.
58. Lomauro A, Romei M, D'angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. Apr. 2014; 9(4):357-365.
59. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, Lofaso F, Aubertin G, Beydon N. *et al.* Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. May 2012; 39(5):1206-1212.
60. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, Chinnery PF. Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure. *J Neurol*. May 2015; 262(5):1101-1114.
61. Da Rosa GJ, Morcillo AM, de Assumpção MS, Schivinski CIS. Predictive equations for maximal respiratory pressures of children aged 7-10. *Braz J Phys Ther*. Feb. 2017; 21(1):30-36.
62. Shahar E, Tervo RC, Murphy EG. Heterogeneity of nemaline myopathy. A follow-up study of 13 cases. *Pediatr Neurosci*. 1988;14(5):236-40.

63. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. Oct. 1997; 112(4):1024-1028.
64. Chew K, Carey K, Ho G, Mallitt KA, Widger J, Farrar M. The relationship of body habitus and respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Respir Med*. Oct. 2016; 119:35-40.
65. Fauroux B, Quijano-Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. *Chest*. Feb. 2015; 147(2):552-559.
66. Bergmann M, Kamarampaka M, Kuchelmeister K, Klein H, Koch H. Nemaline myopathy: two autopsy reports. *Childs Nerv Syst*. Oct. 1995; 11(10):610-615.
67. Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka, I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol*. Nov-Dec. 1990; 6(6):425-427.
68. Nève V, Edmé JL, Matran R. Earlier decline in sniff nasal inspiratory pressure than peak expiratory flow in children with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J*. Nov. 2014; 44(5):1361-1363.
69. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary manifestations of neuromuscular diseases. *Indian J Pediatr*. Sep. 2015; 82(9):841-851.
70. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B. *et al.* Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. Jan. 2001; 82(1):123-128.
71. Lomauro A, D'angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11:1475-1488.
72. Wada H, Nishio H, Kugo M, Waku S, Ikeda K, Takada S. *et al.* Severe neonatal nemaline myopathy with delayed maturation of muscle. *Brain Dev*. Mar-Apr. 1996; 18(2):135-138.
73. Falga-Tirado C, Perez-Peman P, Ordi-Ros J, Bofill JM, Balcells E. Adult onset of nemaline myopathy presenting as respiratory insufficiency. *Respiration*. 1995; 62(6):353-354.
74. Araujo PR, Resqueti VR, Nascimento Junior J, Carvalho Lde A, Cavalcanti AG, Silva VC, Araujo PR, Resqueti VR. *et al.* Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. *J Bras Pneumol*. Nov-Dec. 2012; 38(6):700-707.
75. Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure: simple or too simple? *Eur Respir J*. May 2006; 27(5):881-883.
76. Fauroux B, Aubertin G. Measurement of maximal pressures and the sniff manoeuvre in children. In: *Paediatr Respir Rev England*. 2007; 8:90-93.
77. Fauroux B, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Lofaso F. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease. *Eur Respir J*. Jan. 2009; 33(1):113-117.

78. Héritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Héritier F, Rahm F, Pasche P. *et al.* Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec. 1994; 150(6 Pt 1):1678-1683.
79. Nève V, Cuisset JM, Edmé JL, Carpentier A, Howsam M, Leclerc O. *et al.* Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of young Duchenne muscular dystrophy children. *Eur Respir J.* Sep. 2013; 42(3):671-680.
80. Stefanutti D, Fiting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan. 1999; 159(1):107-111.
81. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V. *et al.* Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Eur J Paediatr Neurol.* Nov. 2013; 17(6):552-560.
82. Prigent H, Lejaille M, Falaize L, *et al.* Assessing inspiratory muscle strength by sniff nasal inspiratory pressure. *Neurocrit Care*, 1, n. 4, p. 475-478, 2004.
83. Hart N, Polkey MI, Sharshar T, Falaize L, Fauroux B, Raphaël JC. *et al.* Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dec. 2003; 74(12):1685-1687.
84. Terzi N, Orlikowski D, Fermanian C, Lejaille M, Falaize L, Louis A. *et al.* Measuring inspiratory muscle strength in neuromuscular disease: one test or two? *Eur Respir J.* Jan. 2008; 31(1):93-98.
85. Bouldin AA, Parisi MA, Laing N, Patterson K, Gospe SM, Jr. Variable presentation of nemaline myopathy: novel mutation of alpha actin gene. *Muscle Nerve.* Feb;2007; 35(2):254-258.
86. Seferian AM, Malfatti E, Bosson C, Pelletier L, Taytard J, Forin V. *et al.* Mild clinical presentation in KLHL40-related nemaline myopathy (NEM 8). *Neuromuscul Disord.* Oct. 2016; 26(10):712-716.
87. Gerrits K, Gommans I, Van Engelen B, *et al.* Quadriceps weakness in a family with nemaline myopathy: influence of knee angle. *Clin Sci, Lond, England.* 2003; 105:585-589
88. Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ, Werneck LC. Nemaline myopathy: clinical, histochemical and immunohistochemical features. *Arq Neuropsiquiatr.* Sep. 2009; 67(3B):886-891.
89. Gommans IM, van Engelen BG, ter Laak HJ, Brunner HG, Kremer H, Lammens M. *et al.* A new phenotype of autosomal dominant nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* Jan. 2002; 12(1):13-18.
90. Jeannet PY, Mittaz L, Dunand M, Lobrinus JA, Bonafe L, Kuntzer T. Autosomal dominant nemaline myopathy: a new phenotype unlinked to previously known genetic loci. *Neuromuscul Disord.* Jan. 2007; 17(1):6-12.

91. Kelly E, Farrell MA, Mcelvaney NG. Adult-onset nemaline myopathy presenting as respiratory failure. *Respir Care*. Nov. 2008; 53(11):1490-1494.
92. Vuillerot C, Rippert P, Kinet V, Renders A, Jain M, Waite M. *et al.* Rasch analysis of the motor function measure in patients with congenital muscle dystrophy and congenital myopathy. *Arch Phys Med Rehabil*. Nov. 2014; 95(11):2086-2095.
93. uillerot C, Payan C, Girardot F, Fermanian J, Iwaz J, Berard C. *et al.* Responsiveness of the motor function measure in neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. Dec. 2012; 93(12):2251-2256.e2251.
94. Karaduman A, Yakut Y, Topalglu H. Postural adaptation in nemaline myopathy: observations in two siblings. *Pediatr Rehabil*. Jul-Sep. 1998; 2(3):135-138.
95. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, De Lattre C. *et al.* Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*. Jan. 2010; 52(1):60-65.
96. Romero NB, Sandaradura AS, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol*. Oct. 2013; 26(5):519-526.
97. Bos I, Wynia K, Almansa J, Drost G, Kremer B, Kuks J. The prevalence and severity of disease-related disabilities and their impact on quality of life in neuromuscular diseases. *Disabil Rehabil*. Jul. 2019; 41(14):1676-1681.
98. Boyer F, Morrone I, Laffont I, Dizien O, Etienne JC, Novella JL. *et al.* Health related quality of life in people with hereditary neuromuscular diseases: an investigation of test-retest agreement with comparison between two generic questionnaires, the Nottingham health profile and the short form-36 items. *Neuromuscul Disord*. Feb. 2006; 16(2):99-106.
99. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, Pavlovic S. *et al.* Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(3):270-5.
100. Kohler M, Clarenbach CF, Boni L, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct. 2005; 172(8):1032-1036.
101. Gocheva V, Schmidt S, Orsini AL, Hafner P, Schaedelin S, Rueedi N. *et al.* Association Between health-related quality of life and motor function in ambulant and nonambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *J Child Neurol*. Dec. 2019; 34(14):873-885.
102. Landfeldt E, Edström J, Jimenez-Moreno C, van Engelen BGM, Kirschner J. *et al.* Health-Related Quality of life in patients with adult-onset myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Patient*. Aug. 2019; 12(4):365-373.
103. Bray P, Bundy AC, Ryan MM, North KN, Everett A. Health-related quality of life in boys with Duchenne muscular dystrophy: agreement between parents and their sons. *J Child Neurol*. Oct. 2010; 25(10):1188-1194.

104. McDonald CM, McDonald DA, Bagley A, Sienko Thomas S, Buckon CE, Henricson E. *et al.* Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* Sep. 2010; 25(9):1130-1144.
105. Messina S, Vita GL, Sframeli M, Mondello S, Mazzone E, D'Amico A. *et al.* Health-related quality of life and functional changes in DMD: A 12-month longitudinal cohort study. *Neuromuscul Disord.* Mar. 2016; 26(3):189-196.
106. Abresch RT, Carter GT, Jensen MP, Kilmer DD. Assessment of pain and health-related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care.* Jan-Feb. 2002; 19(1):39-48.
107. Grootenhuis MA, De Boone J, Van Der Kool AJ. Living with muscular dystrophy: health related quality of life consequences for children and adults. *Health Qual Life Outcomes.* Jun. 2007; 5:31.
108. Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K. *et al.* Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* Dec. 2012; 130(6):e1559-1566.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo realizado, que enfocou a avaliação da função respiratória, motora e QV de pacientes com diagnóstico de MN, pôde-se chegar às seguintes conclusões:

- a) Os pacientes foram classificados em forma clínica típica (n=4) e forma clínica intermediária (n=7).
- b) Todas as medidas de avaliação da função respiratória avaliadas apresentaram resultados inferiores aos valores de referência da literatura, evidenciando o grave comprometimento dessa função nos pacientes com MN.
- c) Os pacientes da forma clínica intermediária apresentaram menores valores de CV e PFT na postura sentada que os da forma intermediária.
- d) A comparação das medidas de CV nas posições sentada e deitada não comprovou fraqueza diafragmática. Entretanto, na avaliação do SNIP nasal, essa fraqueza foi constatada nos dois grupos de formas clínicas avaliadas.

- e) O PFT na posição deitada foi classificado como alto risco para tosse ineficaz (PFT<160 L/min) nos dois grupos. Os pacientes da forma clínica intermediária tiveram pior avaliação da tosse que os da forma intermediária.
- f) A MFM mostrou baixos escores de pontuação nos dois grupos, tanto na avaliação total quanto na avaliação por dimensões. Ambos os grupos apresentaram as piores *performances* em D1 e os melhores resultados em D3.
- g) Comparando-se os grupos, os pacientes da forma intermediária relataram piores resultados total e também em D1 e D3.
- h) Os pacientes do grupo intermediário apresentaram pior QV relativa à capacidade funcional quando comparados aos do grupo de forma clínica típica. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos outros domínios avaliados pelo Mos-SF36.

Assim, pode-se afirmar que a avaliação das funções motora e respiratória e da QV é importante em pacientes com diferentes formas clínicas de MN. A maior dificuldade nessas avaliações é, sem dúvida, a disponibilidade dos diferentes tipos de instrumentos de medidas nos serviços de saúde. Por isso, neste estudo optou-se por utilizar diferentes tipos de instrumentos de medidas respiratórias para que diferentes parâmetros de função pulmonar fossem descritos.

Esta é uma linha de pesquisa que deve ser ampliada a partir de outros métodos propedêuticos (mobilidade diafragmática por métodos de imagem), com a finalidade de detectar comprometimento diafragmático precoce em pacientes com MN.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A - Protocolo de pesquisa

A- Avaliação Clínica e Respiratória

I – IDENTIFICAÇÃO

Nome do Paciente			
Nome do Responsável			
Endereço		Telefone	

II - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Iniciais do nome			Nº na pesquisa		Forma MN	
Data de Nascimento		Idade		Data da Avaliação		
Renda <i>Per Capita</i>				Nº Filhos		
Gene alterado	1- NEB 2-ACTA1 3-TPM2 4-TPM3 5- KBTB12					

III – HISTÓRIA PREGRESSA E AVALIAÇÃO FÍSICA

Idade com que sentou (meses)		Idade com que andou (meses)	
Idade de início dos sintomas (meses)		Idade ao diagnóstico (meses)	

Idade ao encaminhamento (meses)				Idade de inícios dos sinais e Sintomas motores(meses)			
Idade de início dos sinais e sintomas respiratórios (meses)				Idade da perda da marcha (meses)			
Sinais e Sintomas motores iniciais				Face alongada			
1- Dificuldade para subir/descer escadas				Voz anasalada			
2- Quedas frequentes							
3- Dificuldade na marcha							
4- Dificuldade para correr							
5- Hipotonia							
6- Atraso no desenvolvimento motor normal							
7- Dor em membros inferiores							
SINTOMAS DE HIPOVENTILAÇÃO							
Hipersonolência	sim	não		Despertar noturno	sim	não	
Sudorese	sim	não		Dispneia	sim	não	
Enureses	sim	não		Náuseas	sim	não	
Perda/ ganho de pesos	sim	não		Fadiga	sim	não	
Cefaleia diurna	sim	não		Pesadelo	sim	não	
Dificuldade de concentração	sim	não					
Número de internações prévias							
Número de cirurgias prévias							
Número de internações nos últimos 12 meses							
Diagnóstico da última internação							
1- Pneumonia 2- Atelectasia 3- Sepse							
4- Insuficiência respiratória 5- Outros							
Uso de traqueostomia							
Uso de VNI							
VNI somente noturna							
Horas de VNI diurna							

IV - AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA

Altura (metros)	Peso		Envergadura	
Ausculta pulmonar				
SpO ₂ (%)	FC (bpm)			
PFT sentado (L/min)	PFE Sentado (L/min)			
CV sentado (L)	CV Sentado (%)			
PImáx (cmH ₂ O)	CRF	VR	PEmáx (cmH ₂ O)	
SNIFF (cmH ₂ O)				
ESPIROMETRIA				
CVF (mL)	CVF (%)			

VEF1 (mL)		VEF1(%)	
VEF1/CVF (mL)		VEF1/CVF (%)	
FEF 25-75% (mL)		FEF 25-75% (%)	
MANOBRAS DEITADO			
PFT deitado (L/min)			
CV deitado		CV deitado (%)	

PFT: Pico do fluxo da tosse
 CV: Capacidade vital
 CVF: Capacidade vital forçada
 VEF1: Volume expirado forçado no primeiro segundo
 VEF1/CVF: Índice Tiffeneau
 FEF 25% : Fluxo expiratório forçado a 25%
 FEF 75%: fluxo expiratório forçado a 75%
 PImáx: Pressão inspiratória máxima
 PEmáx: Pressão expiratória máxima
 PImáx: Pressão inspiratória máxima CIM: Capacidade de insuflação máxima

Apêndice B - Tabela com dados descritivos individuais

Nome	1 MJT	2 IRV	3 ACL	4 RGA	5 GLO	6 JIV	7 PHV	8 BDO	9 SAM	10 YCM	11 DGP
Idade	23	9	4	5	14	62	19	22	20	19	10
Forma	I	I	I	I	T	T	T	T	T	T	T
Gene	NEB	NEB	*	NEB	*	TPMN3	TPMN3	NEB	NEB	NEB	ACTA1
Capacidade de deambulação	não	não	não	não	sim	sim	sim	Perda 17 anos	sim	sim	sim
Suporte ventilatório	VM via TQT	VNI	VNI	VNI	não	VNI	VNI	VNI	VNI	VNI	VNI
CV sentado (%)	*	40,12	44	*	42,41	34,48	61,25	28,3	27,2	38,8	53
CV deitado (%)	*	21,6	44	*	40,1	29,09	55	12,57	15,4	33,98	53
% queda CV	*	18,52	0	*	2,31	5,39	6,25	15,73	11,62	4,82	0
PTF sentado	*	110	80	0	200	160	260	180	100	210	190

(L/min)											
PTF deitado (L/min)	*	70	70	0	180	120	220	120	80	130	180
Valor queda PFT	*	40	10	0	20	40	40	60	20	80	10
SNIP (cmH2O)	*	12	15	16	49	32	11	10	7	23	30
MFM D1 (%)	0	30,76	0	0	79,4	43,58	79,48	23,07	61,53	84,61	*
MFM D3 (%)	14	71,40	52,38	19,4	71,6	100	100	100	90,47	100	*
MFM total (%)	25	62,5	37,5	14,5	81,25	68,75	90	60,41	73,95	92,70	*
QV Capacidade funcional	10	50	15	5	45	50	87,5	5	50	75	85

Anexo A - Questionário Mos-SF36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Nesse caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas em seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade em fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas em seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira nenhuma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente em relação às últimas 4 semanas.

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	Na maioria das vezes verdadeiro	Não sei	Na maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 a 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de zero a 100, sendo 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *raw scale* porque o valor final não apresenta alguma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso, você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (*Score Range*) são fixos e estão estipulados a seguir:

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de zero a 100, sendo zero o pior estado e 100 o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto, somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de zero a 100, sendo zero o pior estado e 100 o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: a questão número 02 não faz parte do cálculo de domínio algum, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Anexo B - *Score Sheet* MFM

D1(pontos)	
D2 (pontos)	
D3 (pontos)	
TOTAL	

**MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA
para doenças neuromusculares
MFM**


Itens MFM-32 (de 6 a 60 anos)
Itens MFM-20 (crianças abaixo de 6 anos)

	D1	D2	D3
1. <input type="checkbox"/> SUPINO, CABEÇA NA LINHA MÉDIA: manter a cabeça por 5 segundos na linha média e virá-la de um lado e depois para o outro. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
2. SUPINO: levantar a cabeça e mantê-la na posição levantada por 5 segundos. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
3. <input type="checkbox"/> SUPINO: flexionar o quadril e o joelho além de 90°, levantando o pé durante todo o movimento. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
4. <input type="checkbox"/> SUPINO, PERNA SUSTENTADA PELO EXAMINADOR: da posição de flexão plantar, dorsifletir o tornozelo a 90° em relação à perna. <i>Comentários:</i>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
5. <input type="checkbox"/> SUPINO: levantar a mão e tocar o ombro oposto. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
6. <input type="checkbox"/> SUPINO, MEMBROS INFERIORES SEMIFLEXIONADOS, PATELAS PARA CIMA E PÉS SOBRE O COLCHONETE, LEVEMENTE AFASTADOS: manter a posição inicial por 5 segundos e depois levantar a pelve; coluna lombar, pelve e coxas devem estar alinhadas e pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
7. <input type="checkbox"/> SUPINO: virar para prono e liberar os membros superiores de debaixo do corpo. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
8. SUPINO: sentar –se, sem apoio dos membros superiores. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
9. <input type="checkbox"/> SENTADO NO COLCHONETE: sem apoio dos membros superiores, manter a posição sentada por 5 segundos e em seguida manter o contato por 5 segundos entre as duas mãos. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
10. <input type="checkbox"/> SENTADO NO COLCHONETE, A BOLA DE TÊNIS À FRENTE DO SUJEITO: sem apoio dos membros superiores, inclinar para frente, tocar a bola e retornar. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
11. <input type="checkbox"/> SENTADO NO COLCHONETE: sem apoio dos membros superiores, ficar em pé. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		

Itens

	D1	D2	D3
12. <input type="checkbox"/> EM PÉ: sem apoio dos membros superiores, sentar-se na cadeira com os pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
13. SENTADO NA CADEIRA: sem apoio dos membros superiores e sem apoio do tronco no encosto da cadeira, manter a posição sentada por 5 segundos, com a cabeça e tronco na linha média. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
14. <input type="checkbox"/> SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, CABEÇA EM FLEXÃO: a partir da cabeça em flexão completa, levantar a cabeça e mantê-la por 5 segundos; a cabeça mantém-se na linha média durante o movimento e na manutenção da posição. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
15. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, ANTEBRAÇOS SOBRE A MESA, COTOVELO PARA FORA: colocar as duas mãos sobre a cabeça, ao mesmo tempo, enquanto a cabeça e tronco permanecem na linha média. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

com os pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
25. <input type="checkbox"/> EM PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES EM UM EQUIPAMENTO: sem apoio dos membros superiores, manter a posição em pé por 5 segundos com os pés levemente afastados; cabeça, tronco e membros na linha média. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
26. EM PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES SOBRE UM EQUIPAMENTO: sem apoio dos membros superiores, levantar um dos pés por 10 segundos. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Lado do pé apoiado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
27. <input type="checkbox"/> EM PÉ: sem apoio, abaixe-se e toque o solo com uma das mãos e depois levante-se. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
28. EM PÉ, SEM APOIO: andar 10 passos à frente sobre os dois calcanhares. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
29. EM PÉ, SEM APOIO: andar 10 passos à frente sobre uma linha reta. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
30. <input type="checkbox"/> EM PÉ, SEM APOIO: correr 10 metros. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
31. EM PÉ, SOBRE UM PÉ, SEM APOIO: pular 10 vezes no mesmo lugar. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			

32. <input type="checkbox"/> EM PÉ, SEM APOIO: sem apoio dos membros superiores, agachar e levantar-se duas vezes, em seguida. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
*	D1=	D2=	D3=

*Todos os cálculos são automáticos quando os dados são incluídos no banco de dados da MFM

Cooperação do paciente: nula moderada ótima

Comentários:

ESCORES MFM-32*:

		Escores em %	
D1: De pé e transferências	<u>Total Dimensão1 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		13x3	39
D2: Função motora axial e proximal	<u>Total Dimensão2 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		12x3	36
D3: Função motora distal	<u>Total Dimensão3 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		7x3	21
ESCORE TOTAL=	<u>total das pontuações</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> x 100 = <u> </u> %
		32x3	96

ESCORES MFM-20*:

		Escores em %	
D1: De pé e transferências	<u>Total Dimensão1 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		24	24
D2: Função motora axial e proximal	<u>Total Dimensão2 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		24	24
D3: Função motora distal	<u>Total Dimensão3 =</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> %
		12	12
ESCORE TOTAL=	<u>total das pontuações</u>	<u> </u>	<u>x 100 =</u> <u> </u> x 100 = <u> </u> %
		20x3	60

*Todos os cálculos são automáticos quando os dados são incluídos no banco de dados da MFM.

Informações adicionais para o banco de dados MFM

A gravidade da deficiência motora é: leve moderada grave muito grave

Lateralidade: direita Cadeira de rodas disponível: nenhuma

Esquerda manual

Indeterminada/ambidestra manual + elétrica

Desconhecida

Escore Vignos: _____

1 - Anda e sobe escadas sem auxílio

2 - Anda e sobe escadas com auxílio do corrimão

- 3 – Anda e sobe escadas lentamente com auxílio do corrimão (acima de 24 segundos por oito passos)
- 4 – Anda sem assistência e levanta-se da cadeira, mas não sobe escadas
- 5 – Anda sem assistência, mas não pode levantar-se da cadeira ou subir escadas
- 6 – Anda somente com assistência ou anda independente com órteses
- 7 – Anda com órteses, mas requer auxílio para equilibrar-se
- 8 – Fica em pé com órteses, mas é incapaz de andar mesmo com auxílio
- 9 – Na cadeira de rodas
- 10 – Na cama

Escore *Brooke*: _____

- 1 – Braços ao longo do corpo, o sujeito pode abduzir os ombros até tocar acima da cabeça
- 2 – Pode levar os braços acima da cabeça somente com flexão de cotovelo (a partir de uma pequena circundunção do movimento) ou usando a musculatura acessória
- 3 – Não pode levar as mãos acima da cabeça, mas pode levantar um copo de água de 180 mL até a boca (usando ambas as mãos, se necessário)
- 4 – Pode levar as mãos até a boca, mas não pode levantar um copo de água de 180 mL até a boca
- 5 – Não pode levar as mãos até a boca, mas pode usar as mãos para segurar uma caneta ou pegar botões na mesa
- 6 – Não pode levar as mãos até a boca e não tem uso funcional das mãos

Não se esqueçam de verificar os seguintes dados médicos:

Diagnóstico:	verificado	<input type="checkbox"/> anotações: _____
Data dos primeiros sinais clínicos	verificado	<input type="checkbox"/> anotações: _____
Participação em ensaios clínicos	verificado	<input type="checkbox"/> anotações: _____
Medicamentos	verificado	<input type="checkbox"/> anotações: _____
História cirúrgica	verificado	<input type="checkbox"/> anotações: _____

Dados incluídos no banco de dados: sim não

Anexo C - Parecer ético



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 83004318.2.1001.5149

**Interessado(a): Profa. Juliana Gurgel Giannetti
Depto. Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de março de 2018, o projeto de pesquisa intitulado “**Miopatia Nemaclínica : Caracterização da Função Pulmonar e Motora**” bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Prof. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG