

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Gicele Mendes Chagas**

**Perfil Nutricional e Metabolismo de Repouso de Crianças  
e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne**

**Belo Horizonte**

**2015**

**Gicele Mendes Chagas**

**Perfil Nutricional e Metabolismo de Repouso de Crianças e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Orientadora:** Prof. Dra. Juliana Gurgel Giannetti

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido

**Belo Horizonte**

**2015**

## **Ciências da Saúde - Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente**

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Cortes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Jorge Andrade Pinto

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

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Profa. Eleonora Moreira Lima – Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente

Prof<sup>a</sup>. Juliana Gurgel - Titular

Profa. Ivani Novato Silva - Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Titular

Prof<sup>a</sup> Luana Caroline dos Santos - Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar – Suplente

Prof<sup>a</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli Titular

Prof<sup>a</sup>. Débora Marques de Miranda - Suplente

Suelen Rosa de Oliveira - Discente Titular

Izabel Vasconcelos Barros Poggiali - Discente Suplente

C433p Chagas, Gicele Mendes.  
Perfil nutricional e metabolismo de repouso de crianças e adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne [manuscrito]. / Gicele Mendes Chagas. -- Belo Horizonte: 2015. 88f.  
Orientador: Juliana Gurgel Giannetti.  
Coorientador: Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Distrofia Muscular de Duchenne. 2. Nutrição em Saúde Pública. 3. Estado Nutricional. 4. Metabolismo. 5. Calorimetria. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Giannetti, Juliana Gurgel. II. Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NI M : WE 559

Dedico esta conquista à minha família, em especial:

Ao meu querido filho Gustavo, minha motivação principal.

Ao meu marido Cláudio, que acompanhou meu crescimento pessoal e profissional.

A meus pais, Antônio e Joaquina, que sempre estimularam meus estudos.

A meus irmãos, Érica, Leonardo e Juliana.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente auxiliaram no desenvolvimento deste projeto de mestrado.

A Deus, sempre presente em minha vida, desde a decisão de tentar o mestrado, até o último momento, me guiando pelos melhores caminhos e dando forças para seguir em frente.

À Dra. Juliana Gurgel Giannetti, minha orientadora, pela oportunidade de crescimento profissional e pelos ensinamentos no Ambulatório de Doenças Neuromusculares.

À Dra Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, minha co-orientadora, pelas contribuições no mestrado.

Às companheiras de ambulatório, Ana Júlia, Gabriela, Fabíola, Maria do Carmo, Letícia e Carol, por me ajudarem nos momentos de angústia e indecisão, pelo incentivo, pela troca de experiências e pelo convívio mais que especial.

Aos pacientes e seus familiares, sem os quais o desenvolvimento deste trabalho não seria possível.

Às colegas da Unidade Funcional Serviço de Nutrição e Dietética, pelo incentivo, troca de idéias e apoio em meu crescimento profissional.

À Ana Lúcia e Viviane, pela leitura da dissertação e contribuições que em muito enriqueceram este trabalho.

Ao meu filho Gustavo, penalizado com muitos momentos de ausência, ansiedade, nervosismo, mas que indiretamente me deu forças para seguir em frente.

Ao meu marido Cláudio, pelo amor, compreensão e companheirismo durante todos estes anos.

A meus pais, Antônio e Joaquina, pelo estímulo ao estudo, pela criação maravilhosa, por não medirem esforços para nos dar tudo do bom e do melhor, e pelo amor... vocês são responsáveis pela pessoa que me tornei. Amo vocês imensamente.

Aos meus irmãos, Érica, Leonardo e Juliana, pelo amor, companheirismo, brigas... crescemos juntos, e assim permaneceremos, para sempre. Amo vocês.

À Profa. Adaliene Versiani Matos Ferreira e ao Prof. Daniel Carvalho de Lima, do Departamento de Nutrição da UFMG, pela colaboração neste estudo, através do empréstimo do calorímetro, contribuindo para o enriquecimento dos resultados alcançados.

"Nossa vida é uma constante viagem...

A paisagem muda, as pessoas mudam, as necessidades se transformam, mas o trem segue adiante."

Paulo Coelho

## RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença progressiva, ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene da distrofina, que levam à ausência de expressão desta proteína nos músculos, culminando em fraqueza muscular progressiva. O tratamento com corticosteróides é aceito como padrão de cuidado em pacientes que deambulam, porém, efeitos colaterais como ganho ponderal necessitam de atenção contínua. Meninos com DMD têm risco de desenvolver distúrbios nutricionais que podem interferir com a progressão da doença. Este estudo foi realizado com o objetivo de traçar o perfil nutricional e avaliar o metabolismo de repouso de crianças e adolescentes com DMD em acompanhamento no ambulatório de doenças neuromusculares do HC/UFMG. Realizou-se um estudo transversal com 35 meninos com idade entre 5 e 17 anos. Analisou-se a estatura, classificou-se o estado nutricional segundo índice de massa corporal (IMC) pelas curvas da OMS e curvas específicas para DMD, além de curva de peso ideal (PI) para DMD. A composição corporal foi avaliada por pregas cutâneas e área muscular do braço. Aferiu-se a taxa de metabolismo de repouso (TMR) por calorimetria indireta e comparou-se com fórmulas de estimativa de gasto energético (GE). Avaliou-se também a ingestão calórica e investigou-se o perfil lipídico, glicemia e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (Vit. D). Pelas curvas da OMS, foram classificados como baixo peso (BP) 19,3% dos pacientes e 38,7% como excesso de peso (EP). Nas curvas específicas para DMD, a classificação do IMC foi diferente da OMS em 26,7% dos meninos. Pelas curvas de PI para a doença, 9,7% das crianças apresentavam BP e 71% EP. Observou-se baixa estatura em 20% dos indivíduos. Depleção de massa muscular foi identificada em 63,7% dos meninos e 72,7% apresentavam excesso de gordura corporal. A TMR média foi  $982,65 \pm 247,23$  Kcal, significativamente inferior aos valores de GE estimados. A ingestão calórica média era de  $1292,20 \pm 245,76$  Kcal, significativamente superior à TMR. A relação TMR/peso era inferior nos meninos que não deambulavam. Os pacientes apresentavam valores de glicemia, colesterol e LDL em níveis aceitáveis, triglicérides e HDL na faixa limítrofe e níveis séricos de Vit. D deficientes. Concluiu-se que os pacientes com DMD apresentam distúrbios nutricionais, sendo mais frequente o excesso de peso (sobrepeso e obesidade). Entre os fatores que podem estar relacionados a este achado, citam-se a baixa TMR, pouca atividade física e ingestão calórica superior à TMR. A aferição da TMR nas diferentes fases da DMD permite melhor adequação da recomendação calórica, contribuindo para um controle nutricional individualizado, evitando distúrbios nutricionais. A utilização de curvas específicas para a doença também pode ser um fator relevante no acompanhamento destas crianças.

**Palavras-chave:** Distrofia Muscular de Duchenne; Avaliação Nutricional; Metabolismo de Repouso; Calorimetria Indireta.

## ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive disease, X-linked, caused by mutations in the dystrophin gene, which leads to lack of expression of this protein in the muscles, resulting in progressive muscle weakness. Corticosteroid treatment is accepted as standard of care in patients until loss of ambulation, however, side effects such as weight gain need continuous attention. DMD patients are at risk of developing nutritional disorders that can interfere with disease progression. This study was conducted with the objective of drawing the nutritional profile and assess the resting metabolic rate (RMR) of children and adolescents with DMD followed at HC / UFMG. We conducted a cross-sectional study with 35 boys aged 5 to 17 years. We analyzed stature, nutritional status according to body mass index (BMI) by the curves of WHO and specific curves for DMD, and ideal weight curve (IW) for DMD. Body composition was assessed by skinfold thickness, and arm muscle area. RMR was measured by indirect calorimetry and compared with energy expenditure (EE) estimated by formulas. We also evaluated caloric intake and investigated the lipid profile, glucose and serum 25-hydroxyvitamin D (Vit. D). By WHO curves, 19,3% of the patients were classified as underweight (UW) and 38.7% as overweight (OW). In the specific curves for DMD, the BMI classification was different from the WHO in 26.7% of boys. By IW curves for the disease, 9.7% of children had UW and 71% OW. Short stature was observed in 20% of subjects. Muscle depletion was identified in 63.7% of boys and 72.7% had excessive body fat mass. The RMR average was  $982.65 \pm 247.23$  kcal, significantly lower than the estimated values of EE. The average caloric intake was  $1292.20 \pm 245.76$  kcal, significantly higher than the RMR. The RMR/weight ratio was lower in children who did not walk. Patients had blood glucose and LDL cholesterol at acceptable levels, triglycerides and HDL in the borderline range and serum Vit. D deficient. We concluded that patients with DMD present nutritional disorders. Excessive weight (overweight and obesity) is more frequent. Among the factors that may be related to this finding, mentioning to low RMR, low physical activity and calorie intake higher than RMR. Measuring RMR at different stages of DMD allows better matching of caloric recommendation, contributing to an individualized nutritional control, avoiding nutritional disorders. The use of specific curves for the disease can also be an important factor in monitoring these children.

**Keywords:** Duchenne Muscular Dystrophy; Nutritional Assessment; Resting Metabolism, Indirect Calorimetry.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Área Muscular do Braço
BIA	Bioimpedância Elétrica
Ca	Cálcio
CB	Circunferência do Braço
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	Calorimetria Indireta
cm	Centímetros
CO <sub>2</sub>	Gás Carbônico
CS	Costicosteróides
CT	Colesterol Total
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DNM	Doenças Neuromusculares
DXA	<i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i> - Densitometria Óssea
E	Estatura
E/I	Estatura por Idade
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice de Massa Corporal por Idade
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
m	Metros
MG	Massa Gordurosa
MLG	Massa Livre de Gordura
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
mm	Milímetros
MM	Massa Magra
NGS	Sequenciamento de nova geração
O <sub>2</sub>	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Peso
PC	Pregas Cutâneas
PCT	Prega Cutânea Tricipital
PCSE	Prega Cutânea Subescapular
P/I	Peso por Idade
PI DMD	Peso Ideal para Distrofia Muscular de Duchenne
PTC	<i>Post-Transcriptional Control</i>
RA	Registro Alimentar
TGD	Triglicérides
TMB	Taxa Metabólica Basal
TMR	Taxa Metabólica de Repouso
Vit D	Vitamina D

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
Referências .....	12
<b>2 ARTIGO 1 - ASPECTOS NUTRICIONAIS NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM Distrofia Muscular de Duchenne (ARTIGO DE REVISÃO) .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Distrofia Muscular de Duchenne .....</b>	<b>15</b>
2.1.1 Sinais e Sintomas .....	15
2.1.2 Diagnóstico.....	16
2.1.3 Tratamento .....	17
<b>2.2 Abordagem Nutricional na Distrofia Muscular de Duchenne .....</b>	<b>19</b>
2.2.1 Sobrepeso e Obesidade.....	20
2.2.2 Desnutrição.....	20
2.2.3 Comprometimento Gastrintestinal .....	22
2.2.4 Avaliação Nutricional na Distrofia Muscular de Duchenne .....	22
2.2.4.1 Peso .....	22
2.2.4.2 Estatura.....	23
2.2.4.3 Índice de Massa Corporal.....	24
2.2.4.4 Composição Corporal.....	24
2.2.4.5 Avaliação do Consumo Alimentar .....	26
<b>2.3 Gasto Energético na Distrofia Muscular de Duchenne.....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Recomendações Nutricionais na Distrofia Muscular de Duchenne.....</b>	<b>27</b>
2.4.1 Energia .....	27
2.4.2 Cálcio e Vitamina D.....	28
<b>2.5 Conclusão .....</b>	<b>29</b>
Referências .....	30
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>35</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Desenho do Estudo e Casuística .....</b>	<b>36</b>
4.1.1 Critérios de Inclusão.....	36
4.1.2 Critérios de Exclusão .....	36
<b>4.2 Procedimentos.....</b>	<b>36</b>
4.2.1 Avaliação do Estado Nutricional.....	36
4.2.2 Aferição da Taxa de Metabolismo de Repouso .....	39
4.2.3 Avaliação da Ingestão Alimentar .....	41
4.2.4 Exames Bioquímicos.....	41

<b>4.3 Aspectos Éticos .....</b>	<b>42</b>
<b>4.4 Análise Estatística .....</b>	<b>42</b>
Referências .....	43
<b>5 ARTIGO 2 – PERFIL NUTRICIONAL E METABOLISMO DE REPOUSO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (ARTIGO ORIGINAL) .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1 Introdução.....</b>	<b>46</b>
<b>5.2 Materiais e métodos .....</b>	<b>47</b>
5.2.1 Desenho do Estudo e Casuística.....	47
5.2.2 Procedimentos .....	48
5.2.2.1 Avaliação Nutricional .....	48
5.2.2.2 Aferição da Taxa de Metabolismo de Repouso .....	49
5.2.2.3 Avaliação da Ingestão Alimentar .....	50
5.2.2.4 Exames Bioquímicos.....	50
5.2.3 Análise Estatística .....	51
<b>5.3 Resultados .....</b>	<b>51</b>
5.3.1 Dados Clínicos e Sociodemográficos.....	51
5.3.2 Avaliação Nutricional .....	52
5.3.3 Metabolismo de Repouso .....	56
5.3.4 Ingestão Alimentar .....	57
5.3.5 Exames Bioquímicos.....	58
<b>5.4 Discussão .....</b>	<b>59</b>
5.4.1 Avaliação Nutricional .....	59
5.4.2 Metabolismo de Repouso .....	63
5.4.3 Ingestão Alimentar .....	65
5.4.4 Exames Bioquímicos.....	65
<b>5.5 Conclusão .....</b>	<b>67</b>
Referências .....	67
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICES E ANEXOS .....</b>	<b>74</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças Neuromusculares (DNM) são afecções decorrentes do acometimento primário da unidade motora, composta pelo motoneurônio medular, raiz nervosa, nervo periférico, junção mioneural e músculo. Nas crianças, a maior parte é geneticamente determinada, sendo as DNM adquiridas mais raras do que em adultos<sup>1</sup>.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a DNM mais comum e mais grave que ocorre na infância<sup>2,3,4</sup>. Trata-se de uma desordem recessiva ligada ao cromossomo X, de caráter progressivo, que acomete primordialmente a musculatura esquelética e cardíaca, e com uma incidência mundial aproximada de um para cada 3500 a 6000 nascidos vivos do sexo masculino<sup>2,5,6</sup>. Mutações no gene da distrofina levam à ausência de expressão desta proteína no tecido muscular, causando aumento da fragilidade da membrana do músculo e levando a fraqueza muscular progressiva<sup>7</sup>.

Uma abordagem multidisciplinar coordenada é necessária para intervir em suas manifestações multissistêmicas e problemas secundários. O cuidado suportivo tem alterado o curso natural da doença, prolongando a longevidade dos pacientes<sup>2</sup>. Por isso, medidas que visem melhorar a qualidade de vida têm sido alvo de estudo nos centros de referência para DNM.

Novas terapias que envolvem a correção do defeito genético vêm sendo desenvolvidas e começam a ser aplicadas em pacientes (uso de oligonucleotídeos *anti-sense Post-Transcriptional Control* - PTC 124), mas ainda em forma de pesquisa, porém com resultados promissores. Tais medicamentos são indicados para um grupo restrito de meninos com DMD, definido de acordo com o tipo de defeito genético. Atualmente, a terapia com corticosteroides (CS) é a única intervenção farmacológica recomendada sem restrições para todos os pacientes com DMD, por ter sido demonstrado efeito benéfico na força e função muscular em curto prazo<sup>8</sup>. Os CS oferecem benefícios que vão além da musculatura esquelética. Favorecem melhora da força muscular e escores de testes funcionais, prolongam a deambulação independente, melhoram testes de função pulmonar e retardam o início ou reduzem a incidência de miocardiopatia e escoliose<sup>7</sup>.

No entanto, esta terapia apresenta vários efeitos colaterais indesejáveis, incluindo retardo no crescimento, ganho ponderal excessivo, mudanças na composição corporal, intolerância à

glicose, desmineralização óssea, retenção hídrica, entre outros. A prevenção, o monitoramento e o tratamento desses efeitos necessitam de atenção imediata e contínua<sup>2,3,9</sup>.

Assim como em muitas doenças crônicas, o cuidado nutricional tem se tornado uma parte importante na abordagem a crianças com DMD<sup>10</sup>. São descritos distúrbios nutricionais que variam de desnutrição a obesidade, os quais frequentemente pioram a capacidade física de pacientes com distrofias musculares. A obesidade exacerba a perda muscular, agrava a carga sobre os músculos enfraquecidos, acentua deformidades esqueléticas e aumenta os riscos de intercorrências em cirurgias ortopédicas<sup>11,12</sup>.

Pouco é conhecido sobre a gênese da obesidade na DMD. Acredita-se que pode estar relacionada a um desequilíbrio entre consumo e gasto de energia. Nestes pacientes, a massa magra está reduzida, devido à destruição progressiva do músculo esquelético, acompanhada por substituição e acúmulo intramuscular de tecido adiposo e fibroso. A fraqueza muscular, a perda da marcha e da mobilidade reduzem a parte do gasto energético relacionado à atividade física. Neste contexto, ingestão excessiva de energia pode levar facilmente ao ganho ponderal<sup>3,12</sup>. Assim, o cuidado nutricional deve ser focado em ofertar energia adequada para manter a massa muscular e tentar prevenir o início da obesidade, que por si só pode limitar a mobilidade<sup>3</sup>.

A literatura ainda é inconclusiva sobre as recomendações calóricas destes pacientes. Entender como melhor prever as necessidades energéticas na DMD é fundamental, para ofertar quantidades adequadas de energia, manter a massa muscular e, ao mesmo tempo, evitar o desenvolvimento da obesidade<sup>3,13</sup>.

Dificuldades em realizar o controle ponderal de pacientes com DMD em acompanhamento nutricional no ambulatório interdisciplinar de DNM do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) motivaram a realização deste estudo, que se propôs a avaliar o estado nutricional e estudar o metabolismo de repouso dos meninos com a doença, de forma a favorecer uma melhor abordagem nutricional e promover melhoria na qualidade de vida e nos cuidados diários destas crianças e adolescentes.

Seguindo os critérios estabelecidos na Resolução 03/2010 do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em 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 sob a forma de artigos. Foram elaborados dois artigos: o primeiro consiste em

uma revisão da literatura sobre a DMD e a avaliação, acompanhamento e intervenção nutricional nos pacientes com a doença. O segundo artigo foi elaborado empregando-se os resultados obtidos com a realização da avaliação nutricional e da aferição da taxa de metabolismo de repouso dos portadores de DMD acompanhados no ambulatório de DNM do HC/UFMG.

Ressalta-se que, por se tratar de uma dissertação de mestrado, os artigos estão extensos e usou-se o mesmo padrão de referência bibliográfica para manter a homogeneidade do trabalho. Quando os artigos forem enviados às revistas científicas para publicação, serão feitas as adaptações necessárias e a tradução para o idioma de referência.

#### Referências

- <sup>1</sup> Reed UC. Doenças Neuromusculares. *J Pediatr*. 2002; 78(Supl.1):S89-S103.
- <sup>2</sup> Goemans N, Buyse G. Current Treatment and Management of Dystrophinopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 May; 16(5):287-99.
- <sup>3</sup> Elliot SA, Davidson ZE, Davies PSW, et al. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Nov; 16(6):631-5.
- <sup>4</sup> Zarife S, Mendell JR. The Muscular Dystrophies: Distint Pathogenic Mechanisms Invite Novel Therapeutic Approaches. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun; 13:199-207.
- <sup>5</sup> Guzmán ORC, García ALC, Rodríguez-Cruz M. Muscular Dystrophies at Different Ages: Metabolic and Endocrine Alterations. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:1-12.
- <sup>6</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; Jan; 9(1):77-93.
- <sup>7</sup> McMillan HJ, Campbell C, Mah JK. Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey. *Can J Neurol Sci*. 2010 Mar; 37(2):195-205.
- <sup>8</sup> Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early Corticosteroid Treatment in 4 Duchenne Muscular Dystrophy Patients: 14 year follow-up. *Muscle Nerve*. 2012 Jun; 45(6):796-802.
- <sup>9</sup> Davoodi J, Markert CD, Voelker KA, et al. Nutrition Strategies to Improve Physical Capabilities in Duchenne Muscular Dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Feb; 23(1):187-99.
- <sup>10</sup> Mok E, Béghin L, Gachon P, et al. Estimating body composition in clildren with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan; 83(1):65-9.

- <sup>11</sup> Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Brit J Nutr.* 2011 May; 105(10):1486-91.
- <sup>12</sup> Zanardi MC, Tagliabue A, Orcesi S, et al. Body composition and energy expenditure in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb; 57(2):273-8.
- <sup>13</sup> Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Nutr Diet.* 2009 Oct; 22(5):383-93.

## **2 ARTIGO 1 - ASPECTOS NUTRICIONAIS NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM Distrofia Muscular de Duchenne (Artigo de Revisão)**

### **Resumo**

O presente estudo é uma revisão bibliográfica desenvolvida com o objetivo de rever a literatura referente à assistência nutricional e ao metabolismo de repouso na distrofia muscular de Duchenne (DMD). Foram utilizadas as bases de dados PubMed/MEDLINE e LILACS, com as palavras-chave distrofia muscular de Duchenne, doenças neuromusculares (DNM), nutrição, avaliação nutricional, metabolismo, gasto energético e calorimetria. A DMD é a forma mais comum e mais grave de DNM na infância. É uma doença degenerativa, progressiva, ressurta, ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene da distrofina, que levam à ausência de expressão desta proteína nos músculos, levando a fraqueza muscular progressiva. O tratamento com corticosteróides é aceito como padrão de cuidado em pacientes que deambulam, com benefícios que vão além da musculatura esquelética. No entanto, o uso crônico leva a efeitos colaterais como ganho ponderal que necessitam de atenção contínua. Meninos com DMD têm risco de desenvolver tanto desnutrição quanto excesso de peso, e ambos podem interferir na progressão da doença e piorar a capacidade física dos pacientes. O gasto energético nestes meninos provavelmente é menor, devido à perda significativa de massa muscular e redução da atividade física, especialmente após a perda da capacidade de deambulação. Recomendações nutricionais específicas para a doença ainda não estão disponíveis e a literatura é pouco conclusiva. Desta forma, recomendações nutricionais adequadas e monitoramento do conteúdo energético da dieta são essenciais, pois ingestão calórica excessiva favorece ganho de peso e ingestão inadequada precede perda ponderal. Assim, orientação nutricional precoce e prevenção de distúrbios nutricionais devem ser metas desde o diagnóstico, de forma a proporcionar uma melhor qualidade de vida e redução de possíveis complicações para os pacientes.

**Palavras-chave:** distrofia muscular de Duchenne, doenças neuromusculares, nutrição, avaliação nutricional, metabolismo, gasto energético, calorimetria.

### **Abstract**

This study is a literature review, whose aim was to review the literature concerning nutritional care and resting metabolism in Duchenne muscular dystrophy (DMD). The database PubMed / MEDLINE and LILACS were used, with the keywords Duchenne muscular dystrophy, neuromuscular disease (NMD), nutrition, nutritional assessment, metabolism, energy expenditure and calorimetry. DMD is the most common and most severe childhood NMD. It is a progressive disease, X-linked, caused by mutations in the dystrophin gene, leading to lack of expression of dystrophin in the muscle tissue. Corticosteroid treatment is accepted as standard of care in patients until loss of ambulation, however, side effects such as weight gain need continuous attention. DMD patients are at risk for becoming malnourished or overweight, and both can interfere with disease progression. Energy expenditure is likely to be lower due to loss of muscle mass and reduced physical activity. Specific nutritional recommendations are not yet available. Monitoring dietary energy content is essential because excessive caloric intake lead to weight gain and inadequate intake precedes weight loss. Thus, nutritional counseling and prevention of nutritional disorders should be targets since diagnosis, providing better quality of life and reduce potential complications.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, neuromuscular disease, nutrition, nutritional assessment, metabolism, energy expenditure, calorimetry.



## 2.1 Distrofia Muscular de Duchenne

Distrofias musculares são afecções que acometem primariamente os músculos e exibem ampla heterogeneidade clínica, fenotípica e genética. Em crianças, a maior parte é geneticamente determinada, de início neonatal ou durante a infância<sup>1,2</sup>.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a forma mais comum e mais grave de Doença Neuromuscular (DNM) na infância, com incidência mundial de 1 para cada 3500 a 6000 nascidos vivos do sexo masculino<sup>3,4</sup> e prevalência de 4,78 para cada 100.000 meninos<sup>5</sup>. Trata-se de uma doença muscular degenerativa, progressiva, hereditária, recessiva, ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene que codifica a distrofina, uma proteína subsarcolemal que desenvolve papel chave na estabilidade da membrana muscular, assim como na sinalização celular. A ausência de expressão da distrofina no tecido muscular leva à fraqueza muscular progressiva.<sup>3,4,6,7</sup>

Na DMD o defeito genético isolado localiza-se no braço curto do cromossomo X, locus Xp21. Este gene é responsável pela produção da proteína da membrana celular chamada distrofina. Cerca de 2/3 dos pacientes com a doença recebem o gene anormal da mãe, e na terça parte dos casos, ocorre uma mutação espontânea em suas células germinativas, representando novas mutações, afetando apenas a criança<sup>8,9</sup>.

As mutações no gene da distrofina causam interrupção do quadro de leitura, resultando em redução severa ou ausência completa da proteína nos músculos esqueléticos e cardíaco. Diferentes isoformas de distrofina são expressas em outros tecidos, entre os quais destaca-se o cérebro, e sua deficiência neste tecido é responsável por graus variados de retardo mental, que ocorre em aproximadamente 1/3 dos pacientes com DMD<sup>10</sup>.

As alterações genéticas que ocorrem são grandes deleções (65% dos casos), duplicações de um ou mais genes (5 a 10% dos casos) e mutações pontuais ou outros rearranjos genéticos pequenos (25 a 30% dos casos)<sup>2,11, 12,13</sup>. As expressões fenotípicas variáveis da doença estão relacionadas principalmente ao tipo de mutação e o seu efeito na produção de distrofina<sup>14</sup>.

### 2.1.1 Sinais e Sintomas

A DMD tem seu início na primeira infância, e é caracterizada por um curso clínico previsível, afetando primordialmente a musculatura estriada e cardíaca. A primeira manifestação clínica de fraqueza muscular inclui atraso para aquisição da marcha, quedas frequentes,

pseudohipertrofia da panturrilha, dificuldade para subir escadas e levantar-se do chão, com o típico sinal de Gower's (ou levantar miopático) e a marcha anserina, com báscula da bacia, por volta dos 3 a 4 anos de idade<sup>3,7,11,14,15,16,17</sup>.

A fraqueza muscular é simétrica e acomete inicialmente os músculos extensores da coxa e da coluna. Com a progressão da doença, há comprometimento da musculatura dos membros superiores, inicialmente proximal e, depois, dos grupos distais<sup>17</sup>. Fraqueza progressiva da cintura pélvica e contraturas musculares comprometem a deambulação, cuja capacidade usualmente é perdida entre 9 e 12 anos, com perda subsequente das funções dos membros superiores. Após a perda da capacidade de deambulação, acentua-se a fraqueza axial, que leva ao desenvolvimento de escoliose e afeta negativamente a função respiratória. A diminuição da mobilidade global leva à instalação de contraturas das articulações nos membros inferiores e superiores<sup>3,15,18</sup>.

Fraqueza progressiva dos músculos respiratórios resulta em uma síndrome ventilatória restritiva, que evolui para insuficiência respiratória durante a segunda ou terceira década de vida. Com o aumento da idade, os pacientes tipicamente desenvolvem uma miocardiopatia dilatada progressiva, eventualmente levando a falência cardíaca congestiva e a maior risco de arritmia cardíaca e morte súbita. Sem intervenção, o envolvimento cardíaco e as complicações respiratórias resultam em mortalidade precoce na segunda ou terceira década de vida<sup>3,15,18</sup>.

Os pacientes com DMD também apresentam manifestações não musculares. A circunferência craniana costuma estar aumentada e a estatura é geralmente baixa; a inteligência pode estar comprometida e deficiência mental pode ser observada em 1/3 dos afetados, sem apresentar relação com o grau de comprometimento muscular. Pode também haver diminuição da força muscular intestinal, resultando em constipação intestinal<sup>9,17</sup>.

### 2.1.2 Diagnóstico

A suspeita de DMD deve ser considerada independentemente da história familiar e normalmente é desencadeada nas seguintes situações: observação de função muscular anormal em crianças do sexo masculino; elevação nos níveis séricos de creatina quinase (CK) e/ou outras enzimas musculares tais como transaminases e aldolase<sup>14</sup>.

O diagnóstico pode ser confirmado por análise molecular, na qual se identifica a presença de uma mutação no gene da distrofina, e, se necessário, por biópsia muscular com estudo da

distrofina em 1/3 dos pacientes, nos quais não se consegue identificar a mutação<sup>9,11,17</sup>. A biópsia muscular dos pacientes com DMD apresenta alterações características, que incluem degeneração e regeneração contínua de fibras musculares e infiltração gordurosa nos músculos<sup>9</sup>.

Atualmente inicia-se o diagnóstico de um paciente com suspeita de DMD através de um teste genético, que utiliza técnica *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), capaz de identificar deleções e/ou duplicações no gene da distrofina. Se este teste for negativo pode-se proceder a um novo teste genético, que consiste no sequenciamento de todo o gene da distrofina (sequenciamento por SANGER ou sequenciamento de nova geração – NGS) a fim de identificar mutações de ponto que não podem ser detectadas pela técnica de MLPA. Em locais onde este segundo teste genético não se encontra disponível, pode ser feita uma biópsia muscular com estudo imunohistoquímico para distrofina. Se houver deficiência total desta proteína no tecido muscular, pode-se estabelecer o diagnóstico de DMD<sup>14</sup>.

### 2.1.3 Tratamento

Avanços no tratamento das distrofinopatias têm aumentado a expectativa de vida, e os pacientes podem sobreviver até a terceira ou, em alguns casos, quarta década de vida<sup>4,18</sup>. Grandes evoluções no conhecimento da genética molecular e na patogênese da DMD têm trazido a expectativa de tratamentos curativos, como a terapia gênica. Recentemente, várias abordagens têm sido desenvolvidas para corrigir o defeito genético, restaurar a expressão funcional da distrofina, reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes<sup>10,18</sup>.

Três grandes estratégias têm sido desenvolvidas e cada uma depende das especificidades das mutações genéticas. Supressão da mutação, ou parada de leitura prematura (*stop codon*) é uma forma de tratamento aplicável a meninos com DMD com códons de terminação prematura, o que ocorre em aproximadamente 13 a 15% da população<sup>8</sup>.

O *Exon Skipping* representa uma segunda forma de tratamento molecular. Oligonucleotídeos anti-sentido (*antisense*) que visam sítios específicos nos éxons permitem a exclusão de um ou mais éxons, levando à correção do quadro de leitura, produzindo uma proteína distrofina truncada funcional<sup>8</sup>. Atualmente encontra-se em avaliação no *Food and Drug Administration* (FDA) para aprovação de seu uso na prática clínica.

Reposição do gene é outra estratégia. O tamanho do gene da distrofina é um obstáculo para a terapia genética, devido à reduzida capacidade de armazenamento do vírus adeno-associado. Felizmente, a distrofina pode reter a função significativa mesmo na ausência de grandes porções de sua sequência de codificação. O conceito de mini e micro distrofina foi adaptado de observações clínicas que demonstraram que grandes deleções em fase no domínio central da haste da distrofina estão associados com fenótipos de DMD mais suaves<sup>8</sup>.

Os tratamentos específicos começam a ser aprovados por agências de regulamentação no exterior e podem chegar em breve à prática clínica. Por outro lado, enquanto tais tratamentos ainda não são rotineiramente utilizados, a história natural da doença pode ser alterada, através de intervenções nas manifestações e complicações conhecidas. Corticoterapia, intervenções respiratórias, cardíacas, ortopédicas e de reabilitação têm favorecido melhora funcional, na qualidade de vida, saúde e longevidade<sup>14</sup>.

O tratamento com corticosteroides (CS) é aceito como padrão de cuidado em pacientes com DMD que deambulam. Tanto a administração diária quanto intermitente são comumente empregadas, com diferente eficácia e diferente perfil de efeitos colaterais. Não há diretrizes estabelecidas para a idade ou estágio de início ou duração do tratamento com CS. A prática mais comum é o início do uso da medicação antes da criança começar a declinar (entre 3 e 6 anos) e a manutenção do tratamento monitorado mesmo após a perda da capacidade de deambulação, com o objetivo de retardar as manifestações cardíacas e respiratórias e prevenir o desenvolvimento de escoliose<sup>3,4</sup>.

A introdução da terapia com CS levou a uma alteração no curso natural da DMD, com benefícios que vão além da musculatura esquelética. O medicamento tem demonstrado prolongar a capacidade de deambulação por 2 a 5 anos e ainda leva a uma melhora da função muscular. Na fase não deambulante, é benéfico em reduzir a incidência de escoliose e em retardar o declínio da função das extremidades superiores, função cardíaca e função pulmonar<sup>19,20,21,22,23</sup>. No entanto, efeitos colaterais como ganho ponderal e mudanças na composição corporal necessitam de atenção imediata e contínua<sup>24</sup>.

Aspectos endocrinológicos têm ganhado atenção na DMD, como saúde óssea, crescimento e puberdade, metabolismo da glicose e de lipídeos, que, já comprometidos na DMD, serão mais afetados pelo uso de CS<sup>18</sup>.

O envolvimento multidisciplinar tem sido muito valorizado no tratamento da DMD, por antecipar mudanças em vários sistemas e para gerenciar o amplo espectro de complicações que podem ser previstas na doença. Sugere-se uma abordagem multidisciplinar incluindo neurologista, pneumologista, cardiologista, ortopedista/cirurgião, fisioterapeuta motor e respiratório, nutricionista, fonoaudiólogo, entre outras especialidades<sup>4,14,25,26</sup>.

## **2.2 Abordagem Nutricional na Distrofia Muscular de Duchenne**

A intervenção nutricional em pacientes com DMD, assim como em outras doenças crônicas, tem sido considerado uma parte importante do tratamento<sup>27</sup>.

Os pacientes com DMD apresentam risco de desenvolver tanto desnutrição quanto sobrepeso/obesidade em diferentes idades e sob circunstâncias diversas, além de apresentar deficiências na ingestão de energia, proteínas, vitaminas, minerais e fluidos. Em estágios tardios, fraqueza faríngea leva a disfagia, acentuando ainda mais os problemas nutricionais. A perda gradual da força da musculatura respiratória, combinada com baixa ingestão oral, pode resultar em perda ponderal grave e à necessidade de se considerar terapia nutricional enteral. Constipação intestinal também pode ser observada, especialmente em pacientes mais velhos e após cirurgias. Com a maior sobrevida, outras complicações têm sido relatadas, incluindo dilatação gástrica relacionada a engolir ar pelo uso de ventilação mecânica, ou, mais raramente, a esvaziamento gástrico retardado e íleo paralítico<sup>14,25</sup>.

Manter um bom estado nutricional é essencial na DMD. Alimentação inadequada pode ter um efeito potencialmente negativo em quase todos os sistemas orgânicos. Orientação nutricional precoce e prevenção de desnutrição, sobrepeso e obesidade deveriam ser metas desde o diagnóstico, durante toda a vida. A dieta precisa ser avaliada em termos de energia, proteína, fluidos, cálcio, vitamina D e outros nutrientes<sup>14,25</sup>.

Como resultado do acompanhamento multidisciplinar, a expectativa de vida dos pacientes com DMD está aumentando. Eagle et al<sup>28</sup> afirmaram que a chance de sobrevida até os 25 anos aumentou de 0% em 1960, para até 53%, em 1990. Destaca-se que estes dados foram obtidos antes do tratamento com CS. Com uma população mais velha, problemas nutricionais podem surgir. Até a cura ser encontrada, intervenções terapêuticas e suportivas ajudam a prevenir ou retardar as complicações e a preservar a qualidade de vida<sup>16</sup>.

### 2.2.1 Sobrepeso e Obesidade

A obesidade é uma característica clínica comum em pacientes com DMD<sup>29</sup> que ocorre precocemente no curso da doença, podendo ser identificada já aos 7 anos de idade. É mais comum quando os meninos perdem a capacidade de deambulação, atingindo maior prevalência por volta dos 13 anos<sup>3,24,26</sup>, em torno de 54%<sup>18</sup>.

Sugere-se que a obesidade em crianças com DMD não está relacionada apenas à baixa taxa metabólica, mas a outras causas, como redução da atividade física e/ou ingestão calórica excessiva<sup>30,31</sup>. Além disso, um aumento significativo do apetite associado ao uso de CS leva a rápido ganho de peso em muitos pacientes, com aumento de 10 a 20% do peso corporal em 12 meses<sup>12</sup>.

O excesso de peso aumenta a carga sobre os músculos enfraquecidos, reduzindo a mobilidade e gerando um impacto negativo na função motora, podendo comprometer o benefício obtido com o CS. Além disso, aumenta o risco de desenvolvimento de escoliose, hipertensão arterial, intolerância à glicose e hiperlipidemia, favorece piora respiratória e cardíaca e pior desenvolvimento psicossocial, podendo limitar a habilidade dos cuidadores para levantar e transportar os meninos, afetando a qualidade de vida e a funcionalidade da família completa, tornando as atividades diárias mais difíceis<sup>14,16,24,32,33</sup>.

### 2.2.2 Desnutrição

Em pacientes com distrofinopatias, a desnutrição é um problema que precisa ser considerado. Estima-se que 50% dos meninos com DMD estão desnutridos aos 18 anos. A perda de massa muscular significativa resulta em perda ponderal, problema normalmente acentuado por dificuldades alimentares, disfunção gastrointestinal e ganho de peso reduzido<sup>16,18,33</sup>.

Dificuldades na mastigação e deglutição estão relacionadas com o aumento da fraqueza dos músculos mastigatórios, má oclusão e outras anormalidades do processo orofaríngeo. Distensão gástrica pode contribuir com retardo no esvaziamento gástrico, refluxo gastroesofágico e distúrbios nutricionais subsequentes na DMD. Outros fatores como incapacidade para se alimentar sozinho, maior tempo para as refeições e progressão da insuficiência respiratória comprometem ainda mais a ingestão alimentar, levando a perda ponderal gradativa. Neste contexto, a introdução de modificações dietéticas, como cortar os

alimentos em pedaços menores e alterar a consistência das refeições para alimentos mais macios auxiliaria na mastigação e na redução do tempo para as refeições<sup>10,16,26,34</sup>.

A desnutrição favorece a progressão da doença no seu estágio avançado, quando o confinamento em cadeira de rodas compromete a ingestão oral e complicações como falência pulmonar, levam a maior esforço respiratório e ao aumento das necessidades energéticas, provavelmente por maior atividade física basal<sup>18,27</sup>. A hiperalimentação, neste momento, não é efetiva, pois, em pacientes gravemente afetados, aumenta o risco de hipercapnia devido à produção aumentada de dióxido de carbono, que não é acompanhada por aumento semelhante na ventilação alveolar<sup>34</sup>.

O baixo peso pode levar ao desenvolvimento de úlceras por pressão e a um elevado risco de infecções pulmonares, causadas pela fraqueza da musculatura respiratória e função imune deteriorada<sup>35,36</sup>.

Com a progressão da DMD, fraqueza orofaríngea e disfagia podem comprometer a ingestão oral, colocando em risco sua segurança e adequação. Sintomas como refeições prolongadas, acompanhadas por fadiga, derramamento excessivo de alimentos, alimentos parados na boca, ou outro indicador clínico de disfagia (tosse persistente, asfixia, engasgos ou qualidade de voz molhada durante a alimentação) necessitam de atenção redobrada. Se houver dificuldade na ingestão calórica, se a mesma se tornar perigosa, ou se desnutrição permanecer, ou houver perda ponderal superior a 10% do peso a despeito de suplementação calórica e mudança na consistência da dieta, nutrição enteral torna-se necessária, preferencialmente via gastrostomia, por ser mais bem tolerada e fácil de utilizar, para prevenir aspiração pulmonar, otimizar o estado nutricional e assegurar adequada hidratação<sup>25,36,37</sup>.

Estudos relatam benefícios da alimentação via gastrostomia em pacientes com DMD, dentre eles aumento significativo do peso corporal com posterior estabilização<sup>36</sup>, e redução significativa do número de pacientes com desnutrição<sup>38</sup>.

A alimentação via gastrostomia deveria ser considerada em estágios iniciais de disfagia, antes de problemas respiratórios ou perda ponderal progressiva<sup>38</sup>. Assim como em outras condições, múltiplas questões devem ser avaliadas antes da implantação da ostomia, como estágio da doença, presença de insuficiência respiratória grave, elevado risco de maiores complicações com a anestesia ou sedação para o procedimento, entre outras<sup>16</sup>.

### 2.2.3 Comprometimento Gastrintestinal

Como a DMD progride implacavelmente, novos desafios têm surgido, como o cuidado com as dificuldades alimentares, de deglutição e o envolvimento da musculatura lisa, com disfunção de órgãos como o intestino<sup>3</sup>. A expressão da distrofina foi identificada nos músculos lisos viscerais e há evidências de comprometimento funcional destes músculos na DMD. Com o avançar da idade, os pacientes desenvolvem sintomas gastrintestinais como gastroparesia e distensão gástrica, levando a retardo no esvaziamento gástrico e paresia intestinal, com distúrbios nutricionais subsequentes, como o meteorismo. Constipação também é frequente, devido à combinação de mobilidade reduzida e ingestão dietética de fibras deficiente, podendo contribuir para a redução do apetite e da ingestão alimentar, necessitando de medidas preventivas e farmacológicas<sup>26,33,37</sup>.

### 2.2.4 Avaliação Nutricional na Distrofia Muscular de Duchenne

#### 2.2.4.1 Peso

O controle adequado do peso (P) pode retardar o momento de perda da capacidade de deambulação<sup>21</sup>. Sugere-se a aferição semestral da medida, com acompanhamento longitudinal<sup>16</sup>. Bushby et al<sup>25</sup> recomendam, para a aferição do P de meninos que não deambulam, a diferença do P do paciente na cadeira de rodas e da cadeira (quando disponível uma balança para cadeirantes), ou a diferença entre o P do acompanhante ou familiar carregando o paciente e o P do acompanhante ou familiar.

Em meninos tratados com CS, o peso é desproporcionalmente distribuído durante os estágios da DMD<sup>39</sup>, necessitando acompanhamento longitudinal<sup>16</sup>. Curvas normais de crescimento e desenvolvimento não levam em consideração a perda de massa muscular que ocorre durante a progressão da DMD. A redução da massa muscular, juntamente com atividade física reduzida, implicam em acúmulo de tecido gorduroso, e o ganho de peso se aproxima das curvas normais de crescimento<sup>40</sup>.

Griffiths e Edwards<sup>40</sup> desenvolveram uma curva que fornece diretrizes de peso ideal para o controle do P de meninos com DMD. A curva avalia a taxa de peso corporal por idade (P/I) e foi baseada em um modelo biológico, assumindo uma redução de massa muscular média de 4% ao ano, dos 6 aos 17 anos de idade. Os percentis de P nesta curva são menores do que na população em geral. Define-se, nesta curva, baixo peso como um P corporal inferior ao



percentil 10 ( $P/I \leq 85\%$ ), obesidade como P acima do percentil 90 ( $P/I \geq 120\%$ ) e eutrofia quando o P corporal está entre os percentis 10 e 90. A relação P/I é calculada como a razão do P aferido pelo valor mediano de P (percentil 50) para a idade.

Recentemente West et al<sup>41</sup> desenvolveram curvas de crescimento específicas para crianças com DMD de 2 a 12 anos que deambulam e não usam CS. Os autores não observaram diferença significativa na média de P/I entre os meninos com DMD e as curvas do *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) para meninos. No entanto, identificaram maior percentual de jovens nos extremos das curvas, tanto que o percentil 90 da curva para DMD foi significativamente maior, assim como o percentil 10 foi significativamente menor do que as curvas do CDC. Neste estudo, um aumento na velocidade de ganho de peso foi observada por volta de 7 a 10 anos.

#### 2.2.4.2 Estatura

Crianças e adolescentes com doenças neuromusculares podem apresentar padrão de crescimento estatural diferenciado se comparado ao de indivíduos saudáveis, seja pela própria doença de base ou pelas deformidades ou sequelas que comprometem a avaliação adequada da estatura<sup>42</sup>. Medidas lineares de estatura são incomuns ou imprecisas em crianças com DMD, devido à dificuldade de permanecerem em pé, ao desenvolvimento de escoliose e à retração das articulações, com contraturas e dificuldade de mobilização. É necessário padronizar o método de aferição da estatura em meninos com a doença, para se obter dados comparáveis<sup>16,32,35</sup>.

Bushby et al<sup>25</sup> sugerem, para a estimativa da estatura na presença de escoliose, a utilização da envergadura do braço e Stewart et al<sup>43</sup>, além desta medida, o comprimento tibial ou altura do joelho. Recomenda-se o monitoramento da estatura pelo menos a cada 6 meses<sup>22</sup>.

Baixa estatura é uma característica fenotípica bem descrita na história natural da DMD, com uma média de estatura cerca de 1 desvio padrão abaixo da média da população. O padrão de crescimento é característico, iniciando com estatura normal ao nascimento, seguido de redução na velocidade de crescimento nos primeiros 2 anos de idade e um desvio para baixo nas curvas durante a infância e a adolescência. A maioria dos meninos fica dentro do percentil 50 quando atingem a vida adulta, independente de algum tratamento com CS<sup>44,45,46</sup>.

O uso crônico de CS desempenha papel adicional no comprometimento do crescimento<sup>3,44</sup>, resultando em menor estatura, abaixo do percentil 30 em pacientes que utilizam o medicamento<sup>3</sup>. A velocidade de crescimento dos meninos que utilizam CS se reduz significativamente após 12 a 18 meses de início da terapia, e, por volta dos 13 a 15 anos, a estatura pode estar reduzida em 20 – 25cm abaixo do percentil 50<sup>32</sup>.

West et al<sup>41</sup> estabeleceram uma curva de estatura por idade (E/I) para pacientes com DMD, deambulantes, sem CS, com idade entre 2 e 12 anos. Os percentis 10 e 90 de E/I eram significativamente menores que os do CDC e os pacientes em média 4,3cm menores do que crianças da mesma idade. Os autores observaram um modesto aumento na velocidade de crescimento por volta dos 10 anos de idade.

#### 2.2.4.3 Índice de Massa Corporal

A composição corporal em pacientes com DMD é diferente da população normal e provavelmente também ao estágio específico da doença. Portanto, utilizar o Índice de Massa Corporal (IMC) como um indicador de obesidade pode não ser preciso<sup>47</sup>, pois não faz discriminação entre massa gordurosa (MG) e massa magra (MM). Tem sido observado que indivíduos com IMC normal apresentam elevado percentual de gordura corporal, podendo ser considerados obesos<sup>48</sup>. Obesidade é uma questão importante em indivíduos com deficiências. Devido à reduzida massa muscular, seria necessário redefinir as categorias de IMC para indivíduos com DNM, uma vez que a prevalência de obesidade poderia ser subestimada<sup>49</sup>.

West e colaboradores<sup>41</sup> desenvolveram curvas de IMC por Idade (IMC/I) para meninos com DMD com idade de 2 a 12 anos, que deambulavam e não utilizavam CS. Observaram que o IMC/I para estes pacientes é em média 1,0 Kg/m<sup>2</sup> maior do que as curvas do CDC e o percentil 90 é significativamente maior do que a referência para a população geral.

#### 2.2.4.4 Composição Corporal

Classificar meninos com DMD como sobrepeso ou obesidade usando peso, estatura e IMC, sem medidas de composição corporal precisas, é um problema<sup>16</sup>. Na prática clínica, o monitoramento da composição corporal é um componente crítico da avaliação nutricional e do controle ponderal de pacientes com a doença<sup>30</sup>.

A composição corporal nas distrofias musculares é diferente de outras patologias<sup>50</sup>. Meninos com DMD apresentam uma reduzida MM corporal e gordura intramuscular aumentada. O

percentual total de água corporal está reduzido, o que pode estar relacionado à reduzida MM ou pela expansão da MG. A MM é alterada devido à destruição progressiva do músculo esquelético, seguida por sua substituição por tecido adiposo e fibroso. O aumento da MG na DMD deve-se principalmente a um maior acúmulo de gordura intramuscular, uma vez que a gordura subcutânea não é diferente de crianças normais. A infiltração gordurosa ocorre em todos os músculos<sup>19,24,51</sup>.

Aos 6 anos, meninos com DMD apresentam apenas 60% da massa muscular esperada para a idade e aos 16 anos, apenas 20%<sup>40</sup>. Aos 10 anos, já perderam mais de 75% de sua massa muscular<sup>52</sup>.

A estimativa de gordura corporal é maior em pacientes que não deambulam. Uma vez que a quantidade de gordura intramuscular é um preciso marcador de progressão da doença, o conhecimento do aumento da MG pode auxiliar no monitoramento da evolução do paciente. Assim, torna-se essencial encontrar uma técnica simples, fácil e acessível para precisamente identificar mudanças na composição corporal<sup>51</sup>.

Diferentes métodos têm sido sugeridos para avaliar o acúmulo excessivo de gordura nos pacientes com DNM: avaliações antropométricas e físicas, como pregas cutâneas (PC) e circunferência muscular do braço, índice creatinina-altura, entre outros. No entanto, estas medidas podem falhar na estimativa de obesidade em pacientes distróficos, uma vez que não consideram a infiltração gordurosa perimuscular e intramuscular<sup>33,47</sup>, superestimando a massa livre de gordura e subestimando a MG<sup>27</sup>.

Uma vez que a composição corporal é de interesse na prática clínica como um indicador de progressão da doença e/ou sucesso do tratamento, torna-se essencial uma técnica de análise da composição corporal validada para pacientes com DMD<sup>48</sup>. Estudos demonstram que a *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) ou dupla emissão de raio X – densitometria, bioimpedância elétrica (BIA) e ressonância magnética são medidas acuradas e não invasivas que poderiam ser utilizadas para monitorar o estado nutricional na população pediátrica<sup>16,18</sup>.

A BIA pode ser um método alternativo para avaliar mudanças no estado nutricional longitudinalmente e monitorar a progressão da doença em crianças com DMD, por ser de fácil realização, não causar desconforto, não ser invasiva, ter baixo custo, e ser acessível. Parece ser superior às medidas antropométricas para determinar mudanças na MM e percentual de MG nestes pacientes. Desta forma, pode ser usada para acompanhar mudanças no estado

nutricional de crianças com DMD que deambulam ou para avaliar a eficácia do tratamento<sup>27,51</sup>.

DXA também tem sido utilizada para avaliar a composição corporal completa em indivíduos com DNM progressivas. Através desta técnica, é possível dividir a massa corporal em massa óssea corporal total e regional, tecido gorduroso e MM. A maior porção da MM é músculo esquelético<sup>49</sup>.

#### 2.2.4.5 Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar deve ser realizada para fornecer subsídios para o desenvolvimento e implantação de planos nutricionais, uma vez que a ingestão alimentar é um determinante no desenvolvimento, prevenção e manejo de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. Precisa integrar um protocolo de atendimento para avaliação nutricional, cujo objetivo deve ser o de estimar se a ingestão de alimentos está adequada ou não, identificar hábitos inadequados e/ou ingestão excessiva de alimentos com pobre conteúdo nutricional<sup>53,54</sup>.

Em doenças crônicas, como a DMD, na qual o monitoramento nutricional é crucial para o tratamento, os familiares tendem a ser mais conscientes da ingestão alimentar de suas crianças, uma vez que a progressão da doença leva a maior necessidade de assistência familiar para as atividades de vida diária<sup>48</sup>.

### 2.3 Gasto Energético na Distrofia Muscular de Duchenne

A energia que o corpo humano necessita para manter suas funções vitais e orgânicas é obtida da oxidação dos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), presentes nos alimentos. O gasto energético pode ser considerado um processo de produção de energia através da combustão dos substratos energéticos, no qual há um determinado consumo de oxigênio (O<sub>2</sub>) e produção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>)<sup>55</sup>. É determinado pela soma de três componentes: gasto energético basal, termogênese induzida pelos alimentos e atividade física<sup>55,56</sup>.

A determinação da taxa de metabolismo basal (TMB) ou de repouso (TMR) pode ser útil no manejo de alterações alimentares ou do balanço energético em pacientes com doenças crônicas ou obesidade. A calorimetria indireta (CI) é um método, através do qual estas taxas podem ser estimadas *in vivo*, através da medida da troca gasosa entre O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões<sup>57,58</sup>. Baseia-se no princípio de que não existe

reserva apreciável de O<sub>2</sub> no organismo, que o gás consumido reflete a oxidação dos nutrientes e que toda a energia química no organismo é proveniente da oxidação de carboidratos, proteínas e lipídeos<sup>59,60</sup>.

Na DMD, ainda não está claro quanto o gasto energético, seja pela redução da atividade voluntária ou por um defeito primário no metabolismo, contribui para o desenvolvimento da obesidade<sup>16</sup>. O gasto energético diário nesta doença provavelmente é menor, devido à dramática perda de massa muscular, que leva à perda de tecido metabolicamente ativo e pode reduzir a TMR. Além disso, a fraqueza muscular e a perda da capacidade de deambular reduzem a parte do gasto energético diário relacionado à atividade física<sup>61</sup>.

Sabe-se que a composição corporal na DMD é alterada, caracterizada por redução da massa livre de gordura (MLG) e aumento da MG intramuscular. MG é metabolicamente inativa, de modo que, como a taxa de gordura corporal tende a aumentar, as necessidades energéticas totais podem ser previstas a reduzir, mas esta interação é influenciada por um nível de atividade física individual<sup>24,31</sup>.

A MLG contém a maior parte dos tecidos metabolicamente ativos do corpo e isto pode explicar 70 a 80% da variabilidade na TMR. Similarmente, MG, apesar de menos metabolicamente ativa, também é um preditor independente da TMR. Em doenças em que a composição corporal pode ser alterada, como a DMD, equações baseadas em populações saudáveis podem estar sujeitas a erros. Neste contexto, sugere-se que uma queda dramática na MLG pode levar à redução da TMR, alterando as necessidades energéticas dos pacientes<sup>24</sup>.

## **2.4 Recomendações Nutricionais na Distrofia Muscular de Duchenne**

### **2.4.1 Energia**

Recomendações nutricionais para a DMD ainda não estão disponíveis. Monitorar o conteúdo energético da dieta é um dos fatores importantes a se considerar, uma vez que ingestão calórica excessiva pode levar à obesidade ou excesso de peso, enquanto ingestão calórica inadequada precede perda ponderal. O cuidado nutricional necessita ser focado em ofertar energia suficiente para manter a massa muscular magra e tentar prevenir o aparecimento da obesidade, que, por si só, pode limitar a mobilidade<sup>3,6,27</sup>.

Meninos com DMD necessitam de menos calorias, se comparados à média de crianças saudáveis (meninos que deambulam necessitam cerca de 80%, enquanto os que não deambulam precisam de cerca de 70%)<sup>32,62</sup>.

É importante individualizar as recomendações, levando em consideração o baixo nível de atividade física e a baixa MM na DMD. Orientação nutricional deve ser oferecida desde o diagnóstico, com ênfase particular no controle do apetite ao iniciar a terapia com CS, na capacidade física e no status de deambulação dos pacientes<sup>3,32,62</sup>.

O balanço energético negativo pode favorecer perda de MM. Por isso, a prevenção da obesidade através de aconselhamento dietético e adequação energética à composição corporal é preferível a restrições alimentares severas. O monitoramento longitudinal do peso pode dar uma indicação da precisão da prescrição energética<sup>16</sup>.

Elliott e colaboradores<sup>24</sup>, ao avaliarem as necessidades energéticas de pacientes com DMD utilizando 5 diferentes equações, observaram que elas podem ser melhor estimadas utilizando a equação de peso de Schofield<sup>63</sup>, específica para idade e sexo, que superou as outras equações, por ser mais precisa e ter se aproximado mais da TMR, podendo ser utilizada na prática clínica. A equação padrão e amplamente utilizada, de Harris-Benedict, superestimou significativamente as necessidades energéticas desta população. Este fenômeno foi também visto por Gonzalez-Bermejo e colaboradores<sup>34</sup>, no qual a TMR foi 20% maior com esta equação.

Estudos sugerem que talvez um valor definido de energia, expresso por Kg de peso corporal poderia ser uma alternativa adequada para estimar a necessidade energética de meninos com DMD<sup>24</sup>, mas, até o momento, este valor não está bem definido.

#### 2.4.2 Cálcio e Vitamina D

Mineralização óssea reduzida com hipocalciúria, baixa vitamina D (Vit D) e aumento de marcadores de turnover ósseo são características bem conhecidas da DMD. O metabolismo ósseo comprometido é influenciado negativamente pela terapia com CS, resultando em densidade mineral óssea reduzida e incidência aumentada de fraturas vertebrais e de ossos longos, causando morbidade significativa. A mobilidade reduzida leva a maior risco de fraturas, precipitando a perda da capacidade de deambulação, e a piora da saúde óssea<sup>3,15</sup>.

Adicionalmente, o reduzido suporte de peso relacionado ao comprometimento muscular durante o período crucial de crescimento pode acarretar osteopenia por desuso<sup>32</sup>.

Por este motivo, a avaliação da densidade mineral óssea deve ser considerada parte da avaliação clínica normal nestes pacientes. A DXA é a técnica mais amplamente utilizada em crianças<sup>32,62</sup>, e deveria ser realizada em todos os pacientes com DMD em intervalo de 1 a 2 anos. Ressalta-se que estes pacientes apresentam puberdade e crescimento atrasados, assim como reduzida MM, fatores que podem contribuir para reduzir potencialmente os escores de densidade óssea para a idade<sup>12</sup>.

Desta forma, assegurar a saúde óssea com adequada ingestão de Cálcio (Ca) e Vit D é essencial. Apesar destes nutrientes contribuírem para a saúde óssea, ainda não foi confirmado que a suplementação reduz o risco de fraturas de baixo impacto em meninos com DMD<sup>12</sup>. Experts, no entanto, recomendam checar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D anualmente, e suplementar quando os níveis estiverem abaixo de 20ng/mL. Em contraste, diretrizes europeias recomendam suplementação rotineira de Ca (800mg/dia, para meninos com 4 a 8 anos; 1300mg/dia, para meninos com 9 a 18 anos) e Vit D (400 UI/dia), se a ingestão alimentar for inadequada<sup>12</sup>. Biggar et al<sup>23</sup> recomendam a suplementação diária de Ca (750 mg) e Vit D (1000 UI) para os pacientes que utilizam CS.

Bushby et al<sup>13</sup> e Moxley 3rd et al<sup>22</sup> recomendam o monitoramento anual da 25-hidroxivitamina D e suplementação se a concentração sérica for inferior a 32nmol/L. Para concentrações entre 20 e 31nmol/L, recomendam a suplementação com 1000 UI duas vezes ao dia, por via oral. Se a concentração for inferior a 20nmol/L, recomendam 2000 UI duas vezes ao dia. Os autores sugerem reavaliar a concentração sérica da 25-hidroxivitamina D após 3 meses de início da suplementação.

## **2.5 Conclusão**

A DMD é uma doença neuromuscular progressiva, cuja evolução clínica e tratamento levam a alterações importantes no estado nutricional. Estas, por sua vez, podem acelerar a evolução dos sinais e sintomas característicos, como a fraqueza muscular, desenvolvimento de escoliose, entre outras.

Evidencia-se assim, a importância do acompanhamento nutricional para estes pacientes desde o diagnóstico, para que recebam orientações nutricionais individualizadas para a manutenção

de um estado nutricional mais adequado, tenham uma melhor qualidade de vida e possam reduzir as possíveis complicações associadas ao comprometimento nutricional.

## Referências

- <sup>1</sup> Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr*. 2013. Dec; 25(6):701-7.
- <sup>2</sup> Manzur AY, Muntoni F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *Postgrad Med J*. 2009 Nov; 85(1009):622-30.
- <sup>3</sup> Goemans N, Buyse G. Current Treatment and Management of Dystrophinopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 May; 16(5):287-99.
- <sup>4</sup> Wicklund MP. The Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Dec; 19(6):1535-70.
- <sup>5</sup> Mah JK, Korngut L, Dykeman J, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun; 24(6):482-91.
- <sup>6</sup> Davoodi J, Markert CD, Voelker KA, et al. Nutrition Strategies to Improve Physical Capabilities in Duchenne Muscular Dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Feb; 23(1):187-99.
- <sup>7</sup> Rosemberg S. *Neuropediatria*. 2.ed. Sao Paulo: Sarvier; 2010. 424p.
- <sup>8</sup> Zarife S, Mendell JR. The Muscular Dystrophies: Distinct Pathogenic Mechanisms Invite Novel Therapeutic Approaches. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun; 13:199-207.
- <sup>9</sup> Bach JR. *Guia de Exame e Tratamento das Doenças Neuromusculares*. São Paulo: Santos Editora Ltda; 2004.
- <sup>10</sup> Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 2008 Nov; 93(11):986-90.
- <sup>11</sup> Reed UC. Doenças Neuromusculares. *J Pediatr*. 2002; 78(Supl.1):S89-S103.
- <sup>12</sup> McMillan HJ, Campbell C, Mah JK. Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey. *Can J Neurol Sci*. 2010 Mar; 37(2):195-205.
- <sup>13</sup> Strober JB. Therapeutics in Duchenne Muscular Dystrophy. *NeuroRx*. 2006 Apr; 3(2):225-34.
- <sup>14</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; Jan; 9(1):77-93.
- <sup>15</sup> Fairclough RJ, Bareja A, Davies KE. Progress in therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Physiol*. 2011 Nov; 96(11):1101-13.



- 16 Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Nutr Diet.* 2009 Oct; 22(5):383-93.
- 17 Giannetti JG, Santos FPST. Miopatias. In: Fonseca LF, Pianetti G, Xavier CC. *Compêndio de Neurologia Infantil.* Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.535-61.
- 18 Guzmán ORC, García ALC, Rodríguez-Cruz M. Muscular Dystrophies at Different Ages: Metabolic and Endocrine Alterations. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:1-12.
- 19 Vuillerot C, Braillon P, Fontaine-Carbonnel S, et al. Influence of a two year steroid treatment on body composition as measured by dual X-ray absorptiometry in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014 Jun; 24(6):467-73.
- 20 Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun; 84(6):698-705.
- 21 Dam K, Groot IJM, Noordam C, et al. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/ 10 day off prednisone regimen. *Neuromuscul Disord.* 2012 Jun; 22(6):500-4.
- 22 Moxley 3<sup>rd</sup> RT, Pandya S, Ciafaloni E, et al. Change in Natural History of Duchenne Muscular Dystrophy With Long-term Corticosteroid Treatment: Implications for Management. *J Child Neurol.* 2010 Sep; 25(9):1116-29.
- 23 Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord.* 2006 Apr; 16(4):249-55.
- 24 Elliot SA, Davidson ZE, Davies PSW, et al. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Nov; 16(6):631-5.
- 25 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010; Feb; 9(2):177-89.
- 26 Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006 Sep-Nov; 10(5-6):231-6.
- 27 Mok E, Béghin L, Gachon P, et al. Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jan; 83(1):65-9.
- 28 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002 Dec; 12(10):926-9.
- 29 Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE, et al. Report of the Second Endocrine Aspects of Duchenne Muscular Dystrophy Conference December 1-2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord.* 2011 Aug; 21(8):594-601.

- <sup>30</sup> Elliott SA, Davidson ZE, Davies PSW, et al. Accuracy of Parent-Reported Energy Intake and Physical Activity Levels in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutr Clin Prac*. 2015 Apr; 30(2):297-304.
- <sup>31</sup> Zanardi MC, Tagliabue A, Orcesi S, et al. Body composition and energy expenditure in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Feb; 57(2):273-8.
- <sup>32</sup> Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. Endocrine Aspects of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2011 Apr; 21(4):298-303.
- <sup>33</sup> Leighton S. Nutrition for boys with Duchenne muscular dystrophy. *Nutr Diet*. 2003 Mar; 60(1):11-15.
- <sup>34</sup> Gonzalez-Bermejo J, Lofaso F, Falaize L, et al. Resting energy expenditure in Duchenne patients using home mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2005 Apr; 25(4):682-7.
- <sup>35</sup> Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Brit J Nutr*. 2011 May; 105(10):1486-91.
- <sup>36</sup> Martigne L, Seguy D, Pellegrini D, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr*. 2010 Feb; 29(1):60-4.
- <sup>37</sup> Bushby K, Bourke J, Bullock R, et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Paediatr*. 2005 Aug; 15(4):292-300.
- <sup>38</sup> Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev*. 2012 Oct; 34(9):756-62.
- <sup>39</sup> McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehab*. 1995 Sep-Oct; 74(5 Suppl):S70-S92.
- <sup>40</sup> Griffiths RD, Edwards RHT. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1988 Oct; 63(10):1256-8.
- <sup>41</sup> West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of Growth in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2013 Dec; 163 (6):1759-63.
- <sup>42</sup> Sarni ROS, Souza FIS, Oliveira FLC. Neuropatias. In: Palma D, Oliveira FLC, Escrivão MAMS, editores. *Guia de Nutrição Clínica na Infância e na Adolescência*. Barueri: Manole; 2009. p. 557-69.
- <sup>43</sup> Stewart L, Mckaig N, Dunlop C, et al. *Guidelines on Dietetic Assessment and Monitoring of Children with Special Needs and Falterings Growth*. Birmingham: Brit Dietetic Association; 2006.
- <sup>44</sup> Sarrazin E, Von der Hagen M, Schara U, et al. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paed Neurol*. 2014 Jan; 18(1):38-44.
- <sup>45</sup> McDonald CM, Han JJ, Mah JK, et al. Corticosteroids and Duchenne Muscular Dystrophy: does earlier treatment really matter? *Muscle Nerve*. 2012 Jun; 45(6):777-9.

- <sup>46</sup> Nagel BHP, Mortier W, Elmlinger M, et al.. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr.* 1999 Jan; 88(1):62-5.
- <sup>47</sup> Pessolano FA, Suárez AA, Monteiro SG, et al. Nutritional Assessment of Patients with Neuromuscular Diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003 Mar; 82(3):182-185.
- <sup>48</sup> Elliott SA, Davidson ZE, et al. A Bedside Measure of Body Composition in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Neurol.* 2015 Jan; 52(1):82-7.
- <sup>49</sup> Kilmer DD, Zhao HH. Obesity, Physical Activity, and the Metabolic Syndrome in Adult Neuromuscular Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005 Nov; 16(4):1053-62.
- <sup>50</sup> Gong QY, Phoenix J, Kemp GJ, et al. Estimation of Body Composition in Muscular Dystrophy by MRI and Stereology. *J Magn Reson Imag.* 2000 Sep; 12(3):467-75.
- <sup>51</sup> Mok E, Letellier G, Cuisset JM, et al. Assessing change in body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: Anthropometry and bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr.* 2010 Oct; 29(5):633-8.
- <sup>52</sup> Letellier G, Mok E, Alberti C, et al. Effect of glutamine on glucose metabolism in children with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr.* 2013 Jun; 32(3):386-90.
- <sup>53</sup> Burrows T, Golley RK, Khambalia A, et al. The quality of dietary intake methodology and reporting in child and adolescent obesity intervention trials: a systematic review. *Obesity Reviews.* 2012 Dec; 13(12):1125-38.
- <sup>54</sup> Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 Jul; 53(5):617-24.
- <sup>55</sup> Volp ACP, Oliveira FCE, Alves RDM, et al. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutr Hosp.* 2011; 26(3):430-40.
- <sup>56</sup> Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical population: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr.* 2013 May; 67(5):436-42.
- <sup>57</sup> Schneider P, Meyer F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? *Rev Bras Med Esporte.* 2005 Mai/Jun; 11(3):193-6.
- <sup>58</sup> Rodríguez G, Moreno LA, Sarría A, et al. Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr.* 2002 Jun; 21(3):255-60.
- <sup>59</sup> Wahrlich V, Anjos LA. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. *Cad Saúde Pública.* 2001 Jul/Ago; 17(4): 801-17.
- <sup>60</sup> Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Ass Med Brasil.* 1997 Sep; 43(3):245-53.

- <sup>61</sup> Hankard R, Gottrand F, Turk D, et al. Resting energy expenditure and energy substrate utilization in children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res.* 1996 Jul; 40(1):29-33.
- <sup>62</sup> Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int.* 2011 Feb; 22(2):529-39.
- <sup>63</sup> Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985; 39(Suppl 1):5-41.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o estado nutricional e a taxa de metabolismo de repouso de crianças e adolescentes portadores de Distrofia Muscular de Duchenne em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar os distúrbios nutricionais mais prevalentes na população em estudo;
- Avaliar se há diferenças no estado nutricional e no metabolismo de repouso dos pacientes em relação ao uso de corticosteroides e à capacidade de deambulação;
- Identificar diferenças entre a taxa metabólica de repouso aferida através de calorimetria indireta e fórmulas preditivas de gasto energético;
- Avaliar a ingestão alimentar dos pacientes, especificamente energia e macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos);
- Comparar a ingestão calórica dos pacientes com a taxa metabólica de repouso;
- Estudar o perfil lipídico dos pacientes;
- Avaliar os níveis séricos de glicemia e 25-hidroxivitamina D dos pacientes.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do Estudo e Casuística**

Foi realizado um estudo observacional, de corte transversal, com amostra não probabilística, envolvendo pacientes portadores de DMD em acompanhamento no ambulatório de DNM do HC/UFG, avaliados no período de Março de 2013 a Junho de 2014.

#### **4.1.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos crianças e adolescentes do sexo masculino, na faixa etária de 5 a 17 anos e diagnóstico confirmado de DMD por meio de biópsia muscular com estudo imunohistoquímico para distrofina e/ou estudo molecular, em acompanhamento no ambulatório de DNM, que aceitaram participar do estudo.

#### **4.1.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar do estudo.

### **4.2 Procedimentos**

#### **4.2.1 Avaliação do Estado Nutricional**

Os pacientes foram submetidos a avaliação nutricional detalhada, para estabelecer o diagnóstico nutricional. A pesquisadora principal realizou todas as medidas antropométricas, durante os atendimentos nutricionais no ambulatório de DNM, às segundas-feiras, turno vespertino.

O peso (P) dos pacientes foi aferido em balança digital eletrônica, marca Welmy<sup>®</sup>, modelo W 200 LS, com capacidade máxima para 200 quilogramas (Kg), e registrado em Kg, com variação em gramas. Para pacientes que não deambulavam, foi obtido através da diferença entre o P do paciente carregado por um familiar e o P do familiar<sup>1</sup>. Em virtude da dificuldade ou incapacidade de deambulação, pesou-se todos os pacientes com a roupa, porém sem calçado.

A estatura (E) dos pacientes que deambulavam foi aferida em antropômetro vertical, acoplado à balança, e registrado em metros (m), com variação em centímetros (cm), com os pacientes descalços, em pé, calcanhares juntos, costas retas e braços estendidos ao lado do corpo<sup>2</sup>. Para

indivíduos que haviam perdido a marcha, estimou-se a medida por meio da envergadura dos braços, conforme recomendado por Bushby et al<sup>1</sup> e Stewart et al<sup>3</sup>. Para a estimativa da E, os meninos mantiveram os braços estendidos, formando um ângulo de 90° com o corpo. Mediu-se a distância entre os dedos médios das mãos, utilizando-se uma fita métrica flexível<sup>2</sup>.

Os dados de P e E foram transferidos para Programa da Organização Mundial de Saúde (OMS) Anthro Plus, versão 1.0.4. que realizou o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dividindo-se o P, em Kg, pela E, em m, elevada ao quadrado, com subsequente definição dos escores Z dos índices antropométricos índice de massa corporal por idade (IMC/I) e estatura por idade (E/I), para a classificação do estado nutricional. Utilizou-se como referência antropométrica as curvas de crescimento da OMS (2007) para crianças acima de 5 anos de idade. Observando-se o escore Z correspondente a estes, classificou-se o estado nutricional dos pacientes, segundo orientações do Ministério da Saúde (MS)<sup>4</sup>, conforme apresentado nas tabelas 4.1 e 4.2.

Tabela 4.1 - Classificação do Índice Antropométrico IMC/Idade

<b>EscoreZ</b>	<b>Classificação</b>
Escore $Z < -3$	Magreza Acentuada
$-3 \geq$ Escore $Z < -2$	Magreza
$-2 \geq$ Escore $Z \leq +1$	Eutrofia
$+1 \geq$ Escore $Z \leq +2$	Sobrepeso
$+2 \geq$ Escore $Z \leq +3$	Obesidade
Escore $Z > +3$	Obesidade Grave

Fonte: Brasil<sup>4</sup>.

Tabela 4.2 - Classificação do Índice Antropométrico Estatura/Idade

<b>Escore-Z</b>	<b>Classificação</b>
Escore $Z < -3$	Muito Baixa estatura para idade
$-3 \geq$ Escore $Z < -2$	Baixa estatura para idade
Escore $Z \geq -2$	Estatura adequada para idade

Fonte: Brasil<sup>4</sup>.

Os índices antropométricos IMC/I e E/I dos meninos com idade entre 2 e 12 anos que deambulavam também foram avaliados por meio das curvas apresentadas por West et al<sup>5</sup>. Estas curvas (Anexo 1) foram desenvolvidas a partir de dados de crianças com DMD nesta faixa etária, que deambulavam e não utilizavam corticosteroides. Classificou-se os indivíduos como baixo peso, eutrofia ou excesso de peso segundo percentis definidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Os pacientes também foram classificados de acordo com a curva de peso por idade (P/I) publicada para pacientes com DMD, que é uma curva de peso ideal para meninos com esta doença, desenvolvida por Griffiths e Edwards<sup>6</sup>, baseada em um modelo biológico, assumindo um declínio de massa muscular de 4% ao ano, com precisão confirmada por Willig et al<sup>7</sup>. Classificou-se os meninos como baixo peso se o P/I era inferior ao percentil 10 (P/I < 85%), como excesso de peso se o P/I era superior ao percentil 90 (P/I > 120%) e como eutróficos quando o P/I estava entre os percentis 10 e 90, segundo Martigne et al<sup>8</sup>.

Para análise da massa magra (MM) e massa gordurosa (MG) corporal, aferiu-se as medidas circunferência do braço (CB), prega cutânea tricípital (PCT) e prega cutânea subescapular (PCSE).

Mediu-se a CB com uma fita métrica inextensível de 100 cm, graduada em milímetros (mm), no braço esquerdo do paciente, com o membro flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°, para localizar o ponto médio entre o acrômio e o olecrano. Em seguida, a criança foi orientada a manter o braço estendido ao longo do corpo, com a palma da mão virada para a coxa<sup>2</sup>.

Para a aferição das pregas cutâneas, utilizou-se um adipômetro da marca Lange<sup>®</sup>, com precisão de 0,5mm. Realizaram-se três aferições de cada prega e calculou-se a média do valor. A PCT foi aferida no mesmo ponto médio utilizado para a CB, com o braço relaxado e solto ao lado do corpo. Separou-se a prega do braço, desprendeu-se o tecido muscular e aplicou-se o calibrador, formando um ângulo reto. Mediu-se a PCSE abaixo do ângulo inferior da escápula, em um ângulo de 45° entre esta e a coluna vertebral, com o indivíduo mantendo braços e ombros relaxados<sup>2</sup>.

Para agrupar os pacientes segundo a MM, calculou-se a área muscular do braço (AMB), através da fórmula abaixo.

$$AMB = [CB - (PCT \times \pi/10)]^2/4\pi$$

Avaliou-se o percentil correspondente ao valor da AMB e a classificação foi realizada conforme apresentado na tabela 4.3, segundo Frisancho<sup>9</sup>.



Tabela 4.3 - Classificação da Massa Magra Corporal segundo Área muscular do Braço

<b>Percentil</b>	<b>Classificação</b>
< p5	Déficit grave de massa muscular
p5 – p15	Déficit leve de massa muscular
p15 – p85	Massa muscular normal
p85 – p95	Massa muscular aumentada
> p95	Grande quantidade de massa muscular

Fonte: Frisancho, 1990<sup>9</sup>.

Para avaliar a MG corporal, realizou-se a soma de PCT e PCSE, encontrou-se o percentil correspondente e a classificação foi feita segundo Frisancho<sup>9</sup>, conforme mostra a tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Classificação da Massa Gordurosa Corporal segundo Soma das Pregas Cutâneas Tricipital e Subescapular

<b>Percentil</b>	<b>Classificação</b>
< p5	Déficit grave de massa gordurosa
p5 – p15	Déficit leve de massa gordurosa
p15 – p75	Massa gordurosa Normal
p75 – p95	Massa gordurosa aumentada
> p95	Excesso de massa gordurosa

Fonte: Frisancho, 1990<sup>9</sup>.

#### 4.2.2 Aferição da Taxa de Metabolismo de Repouso

Realizou-se a aferição da taxa de metabolismo de repouso (TMR) dos pacientes utilizando-se o aparelho portátil de calorimetria indireta (CI) da marca Metacheck Korr<sup>®</sup>, que usa um sensor de oxigênio (O<sub>2</sub>) e um sensor de fluxo de gases para medir o consumo de O<sub>2</sub>. O sistema do aparelho calibra automaticamente estes sensores antes de cada uso. O dispositivo microcomputador integra os sinais de fluxo e o de O<sub>2</sub> para calcular a taxa de consumo deste gás<sup>10</sup>.

Para realizar o procedimento, demonstrado na figura 4.1, os pacientes utilizaram uma máscara de silicone, conectada ao aparelho através de uma mangueira de respiração. Os participantes respiraram em ar ambiente e o gás expirado foi transportado para o aparelho, que, após 10 minutos, analisava o fluxo volumétrico e a concentração de O<sub>2</sub> do gás expirado para determinar a quantidade consumida pelo corpo devida ao metabolismo<sup>11</sup>.



Figura 4.1 – Realização de Calorimetria Indireta

Para minimizar o efeito da termogênese induzida pelos alimentos e a influência de atividade física mais recente, orientou-se os indivíduos a permanecerem em jejum por 2 a 3 horas para a realização do exame. Antes de iniciar o procedimento, eles ficaram em repouso durante 30 minutos<sup>12,13,14</sup>.

Dividiu-se os valores encontrados pelo P do paciente em Kg para posterior comparação em relação à recomendação calórica em quilocalorias (Kcal) por quilograma de peso para a faixa etária, segundo a *Recommended Dietary Allowance*<sup>15</sup>, apresentada na tabela 4.5.

Tabela 4.5 - Recomendação calórica para o sexo masculino, segundo RDA

Faixa Etária	Energia (Kcal/Kg)
4 a 6 anos	90
7 a 10 anos	70
11 a 14 anos	55
15 a 18 anos	45

Fonte: National Research Council, 1989<sup>15</sup>.

RDA: *Recommended Dietary Allowance*; Kcal: Quilocaloria; KG: quilograma.

Para análise comparativa com o metabolismo de repouso, calculou-se a recomendação calórica dos pacientes por três fórmulas preditivas: Schofield<sup>16</sup> baseada no P, Schofield<sup>16</sup> que considera peso e estatura e *Food and Agriculture Organization (FAO)*<sup>17</sup>, apresentadas no quadro 4.2.

Quadro 4.1 - Equações preditivas do metabolismo basal de crianças e adolescentes do sexo masculino

<b>Fórmula Preditiva</b>	<b>Fórmula</b>
Schofield (Peso) <sup>1</sup>	3 a 10 anos: $TMR = (0,095 \times P + 2,110) \times 239$ 10 a 18 anos: $TMR = (0,074 \times P + 2,754) \times 239$
Schofield (Peso e Estatura) <sup>1</sup>	3 a 10 anos: $TMR = (19,59 \times P) + (1,303 \times E) + 414,9$ 10 a 18 anos: $TMR = (16,25 \times P) + (1,372 \times E) + 515,5$
FAO <sup>2</sup>	3 a 10 anos: $TMR = (22,7 \times P) + 495$ 10 a 18 anos: $TMR = (17,5 \times P) + 651$

Fontes: 1 Schofield<sup>16</sup>; 2 Food and Nutrition Board<sup>17</sup>.

#### 4.2.3 Avaliação da Ingestão Alimentar

Solicitou-se aos pacientes e familiares o preenchimento de um registro alimentar (RA) de 72 horas, referente à semana anterior da realização da CI, para refletir a ingestão alimentar atual. Os pais foram orientados a registrar todos os alimentos e líquidos ingeridos durante três dias, em dias alternados, incluindo um dia do final de semana<sup>18</sup>. Solicitou-se detalhar o horário das refeições, tipo de alimento ingerido, marca (se industrializado), método de preparo e a quantidade ingerida ou medida caseira, através do qual avaliou-se a média de ingestão calórica e de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas). No momento de entrega do RA, as informações foram avaliadas pelo pesquisador, para conferir e confirmar os dados junto aos familiares.

Realizou-se o cálculo e análise do RA por meio do Programa Dietpro, versão 5i, utilizando-se os dados da tabela de composição brasileira de alimentos (TACO) e a tabela de composição de alimentos Sônia Tucunduva, cadastradas no mesmo. Para os alimentos que não constavam nestas tabelas, foi acrescentada a composição química apresentada em seu rótulo.

#### 4.2.4 Exames Bioquímicos

Registrou-se os resultados dos exames bioquímicos realizados no último semestre antes da avaliação. Foram avaliados: glicemia, colesterol total (CT), triglicerídeos (TGD), lipoproteína de alta densidade (HDL) lipoproteína de baixa densidade (LDL) e nível sérico de 25-hidroxivitamina D.

Considerou-se valores normais de glicemia quando estava ente 55 e 99mg/dL. Para a classificação dos níveis séricos de CT, TGD, HDL e LDL, utilizaram-se os valores de referência definidos pela Academia Americana de Pediatria, apresentados na tabela 4.6.

Tabela 4.6 - Valores de Referência de Lipídeos Séricos em Crianças e Adolescentes

<b>Lipídeo Sérico</b>	<b>Baixo</b>	<b>Aceitável</b>	<b>Limítrofe</b>	<b>Alto</b>
Colesterol Total (mg/dL)	-	< 170	170 a 199	≥ 200
Triglicerídeos (mg/dL)				
0 a 9 anos	-	< 75	75 a 99	≥ 100
10 a 19 anos	-	< 90	90 a 129	≥ 130
HDL (mg/dL)	< 40	□ 45	40 a 45	-
LDL (mg/dL)		< 110	110 a 129	≥ 130

Adaptado de Kavey, Simons-Morton e Jesus<sup>19</sup>.

Classificou-se a 25-hidroxivitamina D em normal, quando sua concentração sérica era superior a 30ng/mL, insuficiente, quando estava entre 20 e 30ng/mL e deficiente quando os níveis séricos eram inferiores a 20ng/mL, segundo valores de referência estabelecidos pelo laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG.

### 4.3 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer n° 334.382, Anexo 2). Os pacientes somente foram avaliados após serem informados dos procedimentos e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) por eles e/ou pais/responsáveis.

### 4.4 Análise Estatística

Os dados foram coletados através de um protocolo de pesquisa desenvolvido especificamente para o estudo (Apêndice B) e armazenados em banco de dados criado no programa Microsoft Office Excel, versão 2007. Realizou-se a análise estatística dos dados utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, que se baseou na apresentação descritiva das variáveis quantitativas, sendo utilizadas medidas-síntese como média e desvio-padrão, ou mediana e quartis (primeiro quartil e terceiro quartil), além de distribuição percentual das variáveis categóricas.

Os pacientes foram separados em grupos, para avaliar diferenças nas variáveis nutricionais e no metabolismo de repouso: em uso de corticosteroides ou não; deambulantes e não deambulantes.

Para avaliar se as variáveis tinham distribuição normal, aplicou-se o teste *ShapiroWilk*. Para a comparação das variáveis quantitativas com distribuição normal, utilizou-se o teste t Student e para as variáveis cuja distribuição não era normal o teste não paramétrico Mann Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste Qui Quadrado Exato de Pearson. Estabeleceu-se o nível de significância estatística de 0,05.

## Referências

- <sup>1</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010; Feb; 9(2):177-89.
- <sup>2</sup> Kamimura MA, Baxmann A, Sampaio LR, et al. Avaliação Nutricional. In: Cuppari L. Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. Barueri: Manole; 2002. p.71-109.
- <sup>3</sup> Stewart L, Mckaign N, Dunlop C, et al. Guidelines on Dietetic Assessment and Monitoring of Children with Special Needs and Faltering Growth. Birmingham: Brit Dietetic Association; 2006.
- <sup>4</sup> Ministério da Saúde (Brasil). Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 76 p.
- <sup>5</sup> West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of Growth in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2013 Dec; 163 (6):1759-63.
- <sup>6</sup> Griffiths RD, Edwards RHT. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1988 Oct; 63(10):1256-8.
- <sup>7</sup> Willig TN, Carlier L, Legrand M, et al. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1993 Dec; 35(12):1074-82.
- <sup>8</sup> Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Brit J Nutr*. 2011 May; 105(10):1486-91.
- <sup>9</sup> Frisancho AR. Antropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: Universidade de Michigan; 1990. 189p.
- <sup>10</sup> Korr Medical Technologies, Inc. MetaCheck Clinical Accuracy Testing Using the Douglas Bag Method. 2002 April: 1-4 [acesso em 2014 set 12]. Disponível em: [http://www.saintcloudbootcamp.com/files/clinical\\_accuracy.pdf](http://www.saintcloudbootcamp.com/files/clinical_accuracy.pdf).
- <sup>11</sup> Orr J. MetaCheck Accuracy Validation Report. Korr Medical Technologies, Inc. 2002 May: 1-7. [acesso em 2014 set 14]. Disponível em: [http://ergogenic.gr/wp-content/uploads/2010/10/metacheck\\_accuracy.pdf](http://ergogenic.gr/wp-content/uploads/2010/10/metacheck_accuracy.pdf).

- 12 Volp ACP, Oliveira FCE, Alves RDM, et al. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutr Hosp*. 2011; 26(3):430-40.
- 13 Schneider P, Meyer F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? *Rev Bras Med Esporte*. 2005 Mai/Jun; 11(3):193-6.
- 14 Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Ass Med Brasil*. 1997 Sep; 43(3):245-53.
- 15 National Research Council. Subcommittee on the 10.<sup>th</sup> ed of the RDAs, Food and nutrition board, commission on life sciences. Recommended dietary allowances. 10 ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- 16 Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985; 39(Suppl 1):5-41.
- 17 World Health Organization. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series No. 724, Geneva; 1985. 206 p.
- 18 Lopes ACS, Caiaffa WT, Mingoti SA, et al. Ingestão Alimentar em Estudos Epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2003 Set; 6(3):209-19.
- 19 Kavey REW, Simons-Morton DG, Jesus JM. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(Supl 5):S1-S44.

## 5 ARTIGO 2 – PERFIL NUTRICIONAL E METABOLISMO DE REPOUSO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM Distrofia Muscular de Duchenne (Artigo Original)

### Resumo

**Introdução e Objetivos:** A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular degenerativa, que leva a fraqueza muscular progressiva. Meninos com a doença desenvolvem distúrbios nutricionais em diferentes fases, que pioram sua capacidade física. O gasto energético nestes pacientes provavelmente é menor, pela reduzida massa muscular e redução do gasto relacionado à atividade física. Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de traçar o perfil nutricional e avaliar o metabolismo de repouso de crianças e adolescentes com DMD. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal envolvendo 35 meninos com idade entre 5 e 17 anos. Analisou-se a estatura, classificou-se o estado nutricional segundo índice de massa corporal (IMC) pelas curvas de referência da OMS e curvas específicas para DMD, além da curva de peso ideal (PI) para DMD. A composição corporal foi avaliada por pregas cutâneas e área muscular do braço. Aferiu-se a taxa metabólica de repouso (TMR) por calorimetria indireta e comparou-se com fórmulas de estimativa de gasto energético (GE). Avaliou-se também a ingestão calórica e investigou-se o perfil lipídico, glicemia e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D. **Resultados:** Pelas curvas da OMS, 19,3% dos pacientes foram classificados como baixo peso (BP) e 38,7% como excesso de peso (EP). Pelas curvas específicas, a classificação foi diferente em 26,7% dos meninos. Pelas curvas de PI para a doença, 9,7% das crianças apresentavam BP e 71% EP. O escore Z de estatura médio era de  $-0,81 \pm 1,38$  e 20% dos pacientes tinham baixa estatura. Depleção de massa muscular foi identificada em 63,7% dos meninos e 72,7% apresentavam excesso de gordura corporal. A TMR média foi  $982,65 \pm 247,23$  Kcal, significativamente inferior aos valores de GE estimados. A ingestão calórica média era de  $1292,20 \pm 245,76$  Kcal, significativamente superior à TMR aferida. A relação TMR/peso foi significativamente inferior nos meninos que não deambulavam. Os pacientes apresentavam valores de glicemia, colesterol e LDL em níveis aceitáveis, triglicérides e HDL na faixa limítrofe e níveis séricos de vitamina D deficientes. **Conclusão:** Pacientes com DMD apresentam distúrbios nutricionais, sendo mais frequente o excesso de peso (sobrepeso e obesidade). Entre os fatores que podem estar relacionados a este achado, citam-se baixa TMR, pouca atividade física e ingestão calórica superior à TMR. A aferição da TMR nas diferentes fases da DMD permite melhor adequação da recomendação calórica, contribuindo para um controle nutricional individualizado. A utilização de curvas específicas para a doença também pode ser um fator relevante no acompanhamento destas crianças.

**Palavras-chave:** distrofia muscular de Duchenne; avaliação nutricional; metabolismo de repouso, calorimetria indireta.

### Abstract

**Introduction and Objectives:** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a degenerative neuromuscular disease that leads to progressive muscle weakness. Boys with DMD develop nutritional disorders at different stages, which worsen their physical capacity. The energy expenditure in these patients is probably lower by reduced muscle mass and reduce expense related to physical activity. This study was developed with the aim of evaluate the nutritional status and resting metabolism of children and adolescents with DMD. **Methods:** We conducted a cross-sectional study involving 35 boys between 5 and 17 years, and analyzed the

stature, nutritional status according to body mass index (BMI) by WHO's reference curves and specific curves for DMD, and ideal weight curve (IW) for DMD. Body composition was assessed by skinfold thickness, and arm muscle area. We measured the resting metabolic rate (RMR) by indirect calorimetry and compared with energy expenditure (EE) estimated by formulas. We also evaluated the caloric intake and investigated the lipid profile, blood glucose and serum levels of 25-hydroxyvitamin D (vit. D). **Results:** By WHO curves, 19,3% of the patients were classified as underweight (UW) and 38.7% as overweight (OW) . By the specific curves dor DMD, the classification was different in 26.7% of boys. The curves of IW showed that 9.7% of children had UW and 71% OW. The average Z score height was  $-0.81 \pm 1.38$  and 20% of patients had short stature. Muscle depletion was observed in 63.7% of boys and 72.7% excessive body fat mass. The RMR average was  $982.65 \pm 247.23$  kcal, significantly lower than the estimated values of EE. The average caloric intake was  $1292.20 \pm 245.76$  kcal, significantly higher than RMR. RMR/weight ratio was lower in children who did not walk. Patients had blood glucose levels and LDL cholesterol at acceptable levels, triglycerides and HDL in the borderline range and levels of vit. D deficient. **Conclusion:** Patients with DMD have nutritional disorders and is more frequent excess weight (overweight and obesity). Among the factors that may be related to this finding, we cite low RMR, little physical activity and higher caloric intake than RMR. Measuring RMR at different stages of DMD allows better matching of caloric recommendation, contributing to an individualized nutritional control. The use of specific curves for the disease can also be an important factor in monitoring these children.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy; nutritional assessment; resting metabolism, indirect calorimetry.

## 5.1 Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é o tipo mais comum e mais grave de doença neuromuscular (DNM) na infância<sup>1,2,3</sup>. É uma doença progressiva, que acomete primordialmente a musculatura esquelética e cardíaca e possui incidência mundial de 1 para cada 3500 a 6000 nascidos vivos do sexo masculino<sup>1,4,5,6</sup>. É causada por mutações no gene que codifica a proteína distrofina, localizado no braço curto do cromossomo X. A produção inadequada ou defeituosa da distrofina causa aumento na fragilidade da membrana do músculo, levando à degeneração e fraqueza muscular progressiva<sup>6,7</sup>.

Novas terapias que envolvem a correção do defeito genético vem sendo desenvolvidas e começam a ser aplicadas em pacientes, mas ainda em forma de pesquisa, porém com resultados promissores. Avanços no cuidado nas últimas décadas alteraram a história natural da doença e promoveram aumento da expectativa de vida dos pacientes<sup>5,8</sup>. Uma abordagem multidisciplinar coordenada é necessária para intervir em suas manifestações multissistêmicas e problemas secundários<sup>1</sup>, dentre os quais se destacam as alterações no estado nutricional.



A terapia com corticosteroides (CS) é o tratamento farmacológico recomendado atualmente, com efeito benéfico na força e função muscular em curto prazo<sup>1,9</sup>. Em longo prazo ele também retarda o declínio da função muscular e prolonga a deambulação<sup>10</sup>. No entanto, efeitos colaterais relacionados ao uso crônico do medicamento, como ganho ponderal, retardo no crescimento, mudanças na composição corporal, entre outros, necessitam de atenção imediata e contínua<sup>2,11</sup>.

Os pacientes com DMD têm risco de desenvolver tanto desnutrição quanto obesidade em diferentes idades e sob diferentes circunstâncias<sup>12,13</sup>. Distúrbios nutricionais pioram a capacidade física de pacientes com distrofias musculares. O excesso de peso exerce força extra nos músculos enfraquecidos, reduzindo a mobilidade e exacerbando a perda muscular, acentua deformidades esqueléticas e aumenta os riscos de intercorrências em cirurgias ortopédicas<sup>14,15,16</sup>.

Acredita-se que a obesidade em crianças com DMD não está relacionada apenas à baixa taxa metabólica de repouso (TMR), mas a outras causas, como redução da atividade física e/ou ingestão calórica excessiva<sup>14,16</sup>. Entender melhor como estimar as necessidades energéticas nesta doença é fundamental. Até o momento, não existem equações preditivas específicas ou estudos para estimar as recomendações de energia para estes pacientes<sup>2</sup>.

O presente estudo teve como objetivo traçar o perfil nutricional das crianças e adolescentes com DMD em acompanhamento nutricional no ambulatório de DNM, assim como avaliar o metabolismo de repouso dos mesmos, por meio de calorimetria indireta, de forma a auxiliar posteriormente nas orientações nutricionais.

## **5.2 Materiais e métodos**

### **5.2.1 Desenho do Estudo e Casuística**

Realizou-se um estudo observacional, de corte transversal, com amostra não probabilística, envolvendo 35 crianças e adolescentes do sexo masculino, com idade entre 5 e 17 anos e diagnóstico confirmado de DMD por biópsia muscular com estudo imunohistoquímico para distrofina e/ou estudo molecular, em acompanhamento nutricional no ambulatório de DNM do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de Março de 2013 a Junho de 2014. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

UFMG (Parecer n° 334.382) e a participação deu-se após o consentimento escrito dos pacientes e/ou familiares.

## 5.2.2 Procedimentos

### 5.2.2.1 Avaliação Nutricional

A pesquisadora principal realizou todas as aferições durante os atendimentos nutricionais no ambulatório. O peso (P) dos pacientes foi aferido em balança digital eletrônica, marca Welmy<sup>®</sup>, com capacidade para 200 quilogramas (Kg) e registrado em Kg, com variação em gramas. Para meninos que não deambulavam, foi obtido por meio da diferença entre o P do paciente carregado por um familiar e o P do familiar<sup>6</sup>. A estatura (E) dos indivíduos que deambulavam foi aferida em antropômetro vertical, acoplado à balança, e registrada em metros (m), com variação em centímetros (cm). Para pacientes que não deambulavam, estimou-se a medida por meio da envergadura do braço, conforme recomendado por Bushby et al<sup>6</sup> e Stewart et al<sup>17</sup>.

Os dados de P e E foram transferidos para o programa da Organização Mundial de Saúde (OMS) Anthro Plus, versão 1.0.4, que realizou o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dividindo-se o P, em Kg, pela E, em m, elevada ao quadrado, com subsequente definição dos escores Z dos índices antropométricos IMC por idade (IMC/I) e E por idade (E/I), para a classificação do estado nutricional. Utilizou-se como referência antropométrica as curvas de crescimento da OMS<sup>18</sup> para crianças acima de 5 anos de idade. Observando-se o escore Z correspondente, classificou-se o estado nutricional das crianças e adolescentes, segundo orientações do Ministério da Saúde<sup>19</sup>.

Os índices antropométricos IMC/I e E/I dos meninos com idade entre 2 e 12 anos que mantinham a capacidade de deambulação também foram avaliados por meio das curvas de crescimento apresentadas por West et al<sup>12</sup>. Estas curvas foram desenvolvidas a partir de dados de crianças com DMD nesta faixa etária, que deambulavam e não utilizavam corticosteroides. A classificação como baixo peso, eutrofia ou excesso de peso foi estabelecida segundo percentis definidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Os pacientes também foram classificados de acordo com a curva de peso por idade (P/I) desenvolvida por Griffiths e Edwards<sup>20</sup> para indivíduos com DMD entre 2 e 18 anos, que é

uma curva de peso ideal baseada em um modelo biológico que considera o declínio de massa muscular, cuja precisão foi confirmada por Willig et al<sup>21</sup>. Classificaram-se os participantes como baixo peso se o P/I era inferior ao percentil 10 ( $P/I < 85\%$ ), como excesso de peso se o P era superior ao percentil 90 ( $P/I \geq 120\%$ ) e como eutróficos quando o P estava entre os percentis 10 e 90, segundo Martigne et al<sup>22</sup>.

Para análise da massa magra (MM) e massa gordurosa (MG) corporal, aferiu-se as medidas de circunferência do braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e prega cutânea subescapular (PCSE). Mediu-se a CB com uma fita métrica inextensível de 100 cm, graduada em milímetros (mm), no braço esquerdo do paciente. Para a aferição das pregas cutâneas, utilizou-se um adipômetro da marca Lange<sup>®</sup>, com precisão de 0,5mm. Realizaram-se três aferições de cada prega e calculou-se a média do valor.

Para agrupar os pacientes segundo a MM, foi calculada a área muscular do braço (AMB). Classificou-se o valor da AMB em percentis, segundo Frisancho<sup>23</sup>. A classificação da gordura corporal deu-se através da soma de PCT e PCSE, segundo o mesmo autor.

#### 5.2.2.2 Aferição da Taxa de Metabolismo de Repouso

Realizou-se a aferição da TMR dos pacientes com o aparelho portátil de calorimetria indireta (CI) da marca Metacheck Korr<sup>®</sup>, que usa um sensor de oxigênio ( $O_2$ ) e um sensor de fluxo de gases para medir o consumo de  $O_2$ . O sistema do aparelho calibra automaticamente estes sensores antes de cada uso. O dispositivo microcomputador integra os sinais de fluxo e o  $O_2$  para calcular a taxa de consumo deste gás<sup>24</sup>.

Para realizar o procedimento, os meninos utilizaram uma máscara de silicone, conectada ao aparelho através de uma mangueira de respiração. Os participantes respiraram em ar ambiente e o gás expirado foi transportado para o aparelho, que, após 10 minutos, analisava o fluxo volumétrico e a concentração de  $O_2$  do gás expirado para determinar a quantidade de  $O_2$  consumida pelo corpo devida ao metabolismo<sup>25</sup>. Orientou-se os indivíduos a permanecerem em jejum por 2 a 3 horas para a realização do exame. Antes de iniciar o procedimento ficaram em repouso durante 30 minutos<sup>26,27</sup>.

Dividiu-se os valores de TMR encontrados pelo P do paciente em Kg, para posterior comparação em relação à recomendação calórica, em quilocalorias (Kcal) por Kg de peso para a faixa etária, segundo a *Recommended Dietary Allowance*<sup>28</sup>.

Para análise comparativa da TMR, calculou-se a recomendação calórica dos participantes por meio de três fórmulas preditivas: Schofield<sup>29</sup> baseada no P, Schofield<sup>29</sup> que considera o P e a E, e *Food and Agriculture Organization*<sup>30</sup>.

#### 5.2.2.3 Avaliação da Ingestão Alimentar

Solicitou-se aos pacientes e familiares o preenchimento de um registro alimentar (RA) de 72 horas, referente à semana anterior da realização da CI, para avaliar a média de ingestão calórica e de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas). Os pais foram orientados a registrar todos os alimentos e líquidos ingeridos durante três dias, em dias alternados, incluindo um dia do final de semana<sup>31</sup>. Solicitou-se detalhar o horário das refeições, tipo de alimento ingerido, marca (se industrializado), método de preparo e a quantidade ingerida ou medida caseira. No momento de entrega do RA, as informações foram avaliadas pelo pesquisador, para conferir e confirmar os dados junto aos familiares.

Realizou-se o cálculo e análise do RA no Programa Dietpro, versão 5i, utilizando-se os dados da tabela de composição brasileira de alimentos (TACO) e a tabela de composição de alimentos Sônia Tucunduva, cadastradas no mesmo. Para os alimentos que não constavam nestas tabelas, foi acrescentada a composição química apresentada em seu rótulo.

#### 5.2.2.4 Exames Bioquímicos

Registrou-se os resultados dos exames bioquímicos realizados nos últimos 6 meses antes da avaliação. Foram analisados: glicemia, colesterol total (CT), triglicerídeos (TGD), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o nível sérico de 25-hidroxivitamina D.

Consideraram-se valores normais de glicemia quando estavam entre 55 e 99mg/dL. Para a classificação dos níveis séricos de CT, TGD, HDL e LDL, utilizaram-se os valores de referência definidos pela Academia Americana de Pediatria<sup>32</sup>.

A 25-hidroxivitamina D foi classificada em normal, quando sua concentração sérica era superior a 30ng/mL, insuficiente, quando estava entre 20 e 30ng/mL e deficiente quando os níveis séricos eram inferiores a 20ng/mL.

### 5.2.3 Análise Estatística

Realizou-se a análise estatística no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, que se baseou na apresentação descritiva das variáveis quantitativas, através medidas-síntese como média e desvio-padrão ou mediana e quartis (primeiro quartil e terceiro quartil), além de distribuição percentual das variáveis categóricas.

Os pacientes foram separados em grupos, para avaliar diferenças nas variáveis nutricionais e no metabolismo de repouso: uso de corticosteroides ou não; deambulantes e não deambulantes.

Para avaliar se as variáveis tinham distribuição normal, aplicou-se o teste *ShapiroWilk*. Para a comparação das variáveis quantitativas com distribuição normal, utilizou-se o teste t Student e para as variáveis cuja distribuição não era normal o teste não paramétrico Mann Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste Qui Quadrado Exato de Pearson. Estabeleceu-se o nível de significância estatística de 0,05.

## 5.3 Resultados

### 5.3.1 Dados Clínicos e Sociodemográficos

A tabela 5.1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas da população estudada. A idade média dos pacientes era de  $12,39 \pm 3,13$  anos, com predominância de meninos com idade superior a 12 anos. Percentual significativo (71,4%) não deambulava, sendo a idade média de perda da marcha de  $9,32 \pm 1,95$  anos. A maior parte recebia tratamento farmacológico com CS.

Tabela 5.1 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes avaliados

Variáveis	N (%)	Média $\pm$ Desvio Padrão
Idade (anos)		12,39 $\pm$ 3,13
Faixa etária:		
< 7 anos	1 (2,9)	
7a 12 anos	15 (42,9)	
> 12 anos	19 (54,3)	
Idade ao diagnóstico (anos)		6,54 $\pm$ 1,87
Método diagnóstico:		
Biópsia	14 (40,0)	
DNA	20 (57,1)	
Outro	1 (2,9)	
Uso de Corticosteroide:		
Sim	24 (68,6)	
Não	11 (31,4)	
Tipo de Corticosteroide:		
Prednisona Intermitente	19 (79,1)	
Deflazacort Contínuo	4 (16,7)	
Deflazacort Intermitente	1 (4,2)	
Perda da marcha:		
Sim	25 (71,4)	
Não	10 (28,6)	
Idade de perda da marcha (anos)		9,32 $\pm$ 1,95
Tempo sem deambular (anos)		4,04 $\pm$ 2,34

### 5.3.2 Avaliação Nutricional

A tabela 5.2 apresenta o perfil nutricional dos indivíduos avaliados. A aferição do peso e análise dos parâmetros que o envolviam foi realizada em 31 pacientes. Nos demais, não foi possível devido à dificuldade dos pais ou acompanhantes em carregá-los. Aferiu-se a estatura nos 10 pacientes que ainda deambulavam. Utilizaram-se as medidas de composição corporal de 33 participantes.

Tabela 5.2 - Características antropométricas dos pacientes avaliados

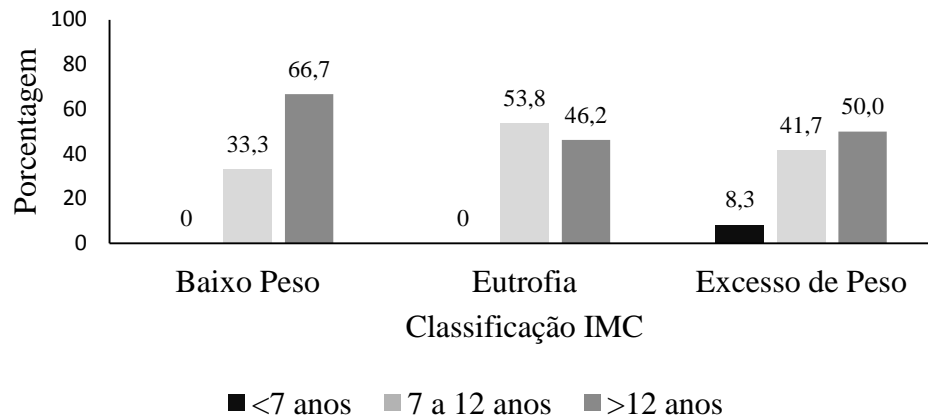
Variáveis	N (%)	Média ± Desvio Padrão
Peso (Kg)		41,11 ± 14,20
Estatura (cm)		145,86 ± 16,77
E/I (escore Z)		-0,81 ± 1,38
Classificação E/I:		
Muito Baixa Estatura	2 (5,7)	
Baixa Estatura	5 (14,3)	
Estatura Adequada	28 (80,0)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		19,58 ± 5,03
Classificação IMC/I:		
Magreza Acentuada	1 (3,2)	
Magreza	5 (16,1)	
Eutrofia	13 (42,0)	
Sobrepeso	4 (12,9)	
Obesidade	7 (22,6)	
Obesidade Grave	1 (3,2)	
Adequação PI DMD (%)		143,51 ± 44,48
Classificação PI DMD:		
Baixo peso	3 (9,7)	
Eutrofia	6 (19,3)	
Excesso de Peso	22 (71,0)	
Classificação Massa Magra:		
Depleção Grave	15 (45,5)	
Depleção Leve	6 (18,2)	
Normal	12 (36,3)	
Classificação Massa Gordurosa		
Normal	9 (27,3)	
Aumentada	3 (9,1)	
Excessiva	21 (63,6)	

N: número de pacientes; IMC: Índice de Massa Corporal; I: Idade; E/I: Estatura/Idade; PI DMD: Peso Ideal para Distrofia Muscular de Duchenne.

A estatura média dos pacientes era de 145,86 ± 16,77 cm (escore Z médio de -0,81 ± 1,38) e 20% dos meninos apresentava baixa estatura.

O escore Z mediano de IMC/I foi de 0,68, com 25% dos pacientes abaixo de -0,50 Z e mesmo percentual acima de 2,05 Z. Ao individualizar a classificação, observou-se que 19,3% dos meninos apresentavam baixo peso (magreza acentuada e magreza) e 38,7% excesso de peso (sobrepeso, obesidade e obesidade grave). A maior parte (66,7%) dos indivíduos com baixo peso estava na faixa etária superior a 12 anos, assim como os com excesso de peso (50,0%).

Os eutróficos concentravam maior percentual (53,8%) na faixa etária de 7 a 12 anos. O gráfico 5.1 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o IMC, por faixa etária.



Baixo Peso: magreza e magreza acentuada; Excesso de Peso: sobrepeso, obesidade e obesidade grave.

Gráfico 5.1 Classificação do estado nutricional segundo IMC, por faixa etária

Ao avaliar os índices antropométricos IMC/I e E/I utilizando-se as curvas construídas por West et al<sup>12</sup>, 15 pacientes atendiam aos critérios estabelecidos por elas, sendo incluídos na análise. Apenas 1 não utilizava CS. Todos apresentavam E/I adequada para a idade e a classificação foi idêntica à dos gráficos para população saudável. Quanto ao IMC/I, 2 (13,3%) pacientes foram classificados como baixo peso, 9 (60,0%) como eutróficos e 4 (26,7%) como excesso de peso. A classificação foi diferente dos gráficos para população sem a doença em 26,7% dos meninos, que, pelas curvas de referência eram classificados como excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), e pelas específicas como eutróficos.

Ao avaliar a classificação do estado nutricional segundo PI para DMD, verificou-se que o percentual médio de adequação do P era de  $143,51 \pm 44,48\%$ , sendo que 9,7% dos pacientes estavam abaixo do peso esperado para a idade na DMD e 71% estavam acima. O gráfico 5.2 apresenta a classificação nutricional dos pacientes por faixa etária, segundo o PI para DMD.



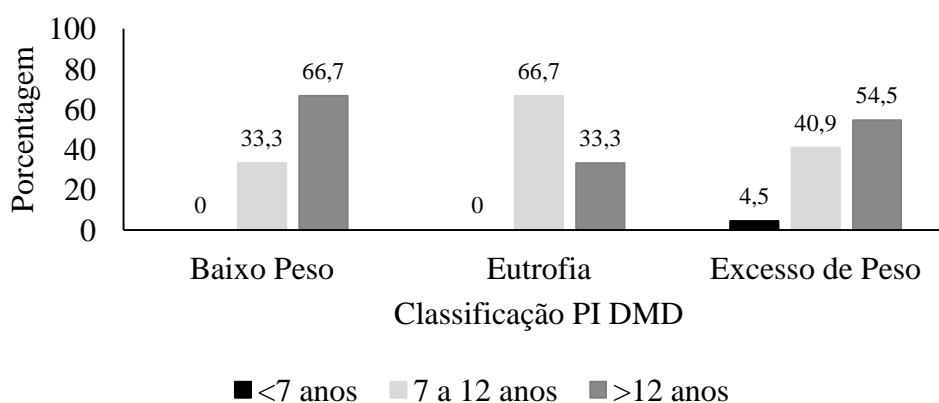


Gráfico 5.2 Classificação nutricional segundo curva de peso ideal para DMD, por faixa etária. No que se refere à composição corporal, observou-se que 63,7% dos pacientes tinham depleção de massa muscular e 72,7% excesso de gordura corporal.

As tabelas 5.3 e 5.4 mostram as características dos indivíduos quando separados por grupos, segundo uso de CS e capacidade de deambulação, respectivamente. Não houve diferença estatística na classificação do estado nutricional entre os grupos, mas identificou-se maior percentual de pacientes com excesso de peso dentre os que utilizavam CS (45,4% x 22,2%) e os que não deambulavam (42,9% x 30,0%). Quanto à composição corporal, observou-se maior percentual de pacientes com depleção de MM dentre os que não utilizavam CS (80,0% x 56,5%) e não deambulavam (69,6% x 50,0%).

Tabela 5.3 - Características dos pacientes segundo o uso de corticosteróides

Variáveis	Uso de corticosteroide		Valor-p
	Sim	Não	
Idade (anos)	11,61 ± 2,89	14,09 ± 3,09	0,028 <sup>1</sup>
Idade perda da marcha (anos)	9,00 (8,00 ; 11,00)	8,50 (8,00 ; 11,25)	0,910 <sup>2</sup>
E/I (escore Z)	-0,81 ± 1,22	-0,79 ± 1,75	0,971 <sup>1</sup>
IMC/I (escore Z)	1,02 (-0,35 ; 2,16)	0,15 (-2,79 ; 1,96)	0,384 <sup>2</sup>
Adequação PI DMD (%)	145,20 ± 48,51	139,39 ± 34,85	0,747 <sup>1</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

E/I: Índice Estatura por Idade; IMC/I: Índice de Massa Corporal por idade por Idade; PI DMD: Peso Ideal para Distrofia Muscular de Duchenne

Tabela 5.4 - Características dos pacientes segundo a capacidade de deambulação.

Variáveis	Capacidade de Deambulação		Valor-p
	Sim	Não	
Idade (anos)	9,54 (8,68 ; 10,77)	13,44 (11,50 ; 16,23)	0,002 <sup>2</sup>
E/I (escore Z)	-0,70 ± 1,58	-0,85 ± 1,33	0,775 <sup>1</sup>
IMC/I (escore Z)	1,15 (0,29 ; 1,78)	0,46 (-2,95 ; 2,26)	0,447 <sup>2</sup>
Adequação PI DMD (%)	137,06 ± 27,62	146,58 ± 50,92	0,586 <sup>1</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

E/I: Índice Estatura por Idade; IMC: Índice de Massa Corporal; IMC/I: Índice de Massa Corporal por idade por Idade; PI DMD: Peso Ideal para Distrofia Muscular de Duchenne

### 5.3.3 Metabolismo de Repouso

Realizou-se a calorimetria indireta em 31 pacientes, pois os demais (4) não conseguiram realizar o procedimento. A TMR média era 982,65 ± 247,23 Kcal, correspondendo a uma relação TMR/peso mediana de 24,06 (18,47 ; 25,59) Kcal/Kg de peso corporal. Os valores de TMR aferidos por CI e estimados por fórmulas preditivas estão descritos na tabela 5.5. A TMR aferida foi estatisticamente inferior aos valores estimados, assim como a comparação da relação TMR/peso com a recomendação calórica da RDA.

Tabela 5.5 - Metabolismo de repouso aferido e estimado

Método	Valor Aferido / Estimado	Valor-p
Calorimetria Indireta (Kcal)	982,65 ± 247,23	
Schofield (P) (Kcal)	1265,82 ± 184,77	< 0,001 <sup>1</sup>
Schofield (P e E) (Kcal)	1374,86 ± 255,29	< 0,001 <sup>1</sup>
FAO(Kcal)	1259,83 ± 178,18	< 0,001 <sup>1</sup>
Relação Kcal/Kg Calorimetria	24,06 (18,47 ; 25,59)	
RDA(Kcal/Kg)	55 (45 ; 70)	< 0,001 <sup>2</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

P: Peso; E: Estatura; FAO: *Food and Agriculture Organization* ; RDA: *Recommended Dietary Allowance*.

Quando avaliada por grupos, observou-se na relação TMR/Peso um valor p muito próximo de 0,05, revelando uma tendência à diferença estatística significativa, sendo esta maior no grupo que deambulava, conforme apresentado na tabela 5.6. Não foi observada diferença no grupo de uso de CS.

Tabela 5.6 - Metabolismo de repouso em relação ao uso de corticosteróides e capacidade de deambulação

	Uso de Corticosteroide		Valor-p
	Sim	Não	
TMR Calorimetria (Kcal)	981,00 ± 272,88	986,10 ± 195,57	0,958 <sup>1</sup>
TMR/Peso (Kcal/Kg)	24,06 (17,36 ; 27,52)	23,46 (21,08 ; 25,33)	0,633 <sup>2</sup>
	Capacidade de Deambulação		Valor-p
	Sim	Não	
TMR Calorimetria (Kcal)	936,00 (669,75 ; 965,25)	1029,00 (809,50 ; 1216,50)	0,079 <sup>2</sup>
TMR/Peso (Kcal/Kg)	26,82 ± 8,82	21,83 ± 3,93	0,053 <sup>1</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

TMR: Taxa de Metabolismo de Repouso

#### 5.3.4 Ingestão Alimentar

O RA 72 horas foi preenchido por 25 participantes. A ingestão calórica média era de 1292,20 ± 245,76 Kcal, que correspondia a uma relação ingestão/TMR mediana de 1,19 (1,00 ; 1,72). A tabela 5.7 descreve o perfil de ingestão alimentar dos pacientes, no que concerne a energia e macronutrientes. A ingestão calórica média era significativamente maior que a TMR média aferida por CI (diferença de 307,47 ± 370,69 Kcal; valor-p = 0,001). Não houve diferença significativa ao avaliar o perfil de ingestão alimentar dos pacientes quando separados por grupos.

Tabela 5.7 - Ingestão calórica e de macronutrientes avaliada através de registro alimentar de 72 horas

Variáveis	Registro Alimentar 72 horas	
	Valor Calculado	Percentual de Adequação
Ingestão Calórica (Kcal) <sup>a</sup>	1292,20 ± 245,76	-
Ingestão Proteica (g) <sup>a</sup>	58,42 ± 15,74	16,3 a 19,3
Ingestão de Carboidratos (g) <sup>a</sup>	174,52 ± 35,94	53,0 a 54,7
Ingestão de Lipídeos (g) <sup>a</sup>	38,63 ± 11,60	23,3 a 29,4
Ingestão calórica / TMR calorimetria <sup>b</sup>	1,19 (1,00 ; 1,72)	-

a Média ± Desvio Padrão; b Mediana (1º Quartil ; 3º Quartil).

### 5.3.5 Exames Bioquímicos

Os resultados dos exames bioquímicos estão descritos na tabela 5.8. Em geral, os pacientes apresentavam valores de glicemia normais, CT e LDL em níveis aceitáveis, TGD e HDL na faixa limítrofe, e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D deficientes.

Tabela 5.8 - Resultados dos exames bioquímicos dos pacientes

<b>Exame</b>	<b>N</b>	<b>Resultado</b>
Glicemia (mg/dL) <sup>b</sup>	29	83,00 (79,10 ; 87,50)
Colesterol Total (mg/dL) <sup>a</sup>	28	156,35 ± 36,64
Lipoproteína de Alta densidade (mg/dL) <sup>a</sup>	29	42,19 ± 8,86
Lipoproteína de Baixa Densidade (mg/dL) <sup>a</sup>	29	88,35 ± 31,83
Triglicérides (mg/dL) <sup>b</sup>	28	100,00 (66,75 ; 132,75)
25-hidroxivitamina D (ng/mL) <sup>a</sup>	24	17,53 ± 5,63

a Média ± Desvio Padrão; b Mediana (1º Quartil ; 3º Quartil).

N: número de pacientes com o exame.

Quando avaliados em grupos, não foi observada diferença nos exames em relação ao uso de CS (tabela 5.9). Já quanto à capacidade de deambulação, houve diferença significativa nos níveis séricos de CT e LDL, sendo estes maiores nos indivíduos que não deambulavam, conforme apresentado na tabela 5.10.

Tabela 5.9 - Exames bioquímicos dos pacientes segundo o uso de corticosteroides

<b>Variáveis</b>	<b>Uso de corticosteroide</b>		<b>Valor-p</b>
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	
Glicemia (mg/dL)	83,06 ± 4,54	86,14 ± 8,40	0,217 <sup>1</sup>
Colesterol total (mg/dL)	154,24 ± 34,48	162,71 ± 44,91	0,605 <sup>1</sup>
LDL (mg/dL)	88,48 ± 33,50	87,94 ± 28,28	0,970 <sup>1</sup>
HDL (mg/dL)	42,52 ± 7,83	41,14 ± 12,24	0,727 <sup>1</sup>
Triglicérides (mg/dL)	102,00 (76,50 ; 132,50)	88,00 (49,00 ; 235,00)	0,671 <sup>2</sup>
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	17,00 ± 5,48	19,12 ± 6,31	0,429 <sup>1</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL - Lipoproteína de Alte Densidade.

Tabela 5.10 - Exames bioquímicos dos pacientes segundo capacidade de deambulação

Variáveis	Capacidade de Deambulação		Valor-p
	Sim	Não	
Glicemia (mg/dL)	83,00 (80,50 ; 87,50)	82,50 (78,25; 87,50)	0,653 <sup>2</sup>
Colesterol total (mg/dL)	133,13 ± 26,51	165,65 ± 36,48	0,031 <sup>1</sup>
LDL (mg/dL)	69,67 ± 25,35	96,76 ± 31,35	0,031 <sup>1</sup>
HDL (mg/dL)	42,00 (40,50 ; 48,00)	38,50 (34,00 ; 49,00)	0,098 <sup>2</sup>
Triglicérides (mg/dL)	88,00 (78,00 ; 108,50)	120,00 (53,00 ; 144,00)	0,507 <sup>2</sup>
25-hidroxivitamina D (ng/mL)	15,10 (14,50 ; 24,80)	18,90 (13,55 ; 20,00)	0,679 <sup>2</sup>

1 Teste t Student; 2 Teste Mann Whitney.

CT - Colesterol Total; LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL - Lipoproteína de Alte Densidade; TGD - Triglicérides; Vit. D – Vitamina D.

## 5.4 Discussão

### 5.4.1 Avaliação Nutricional

Assim como em muitas doenças crônicas, a assistência nutricional tem se tornado uma parte importante no cuidado de pacientes com DMD<sup>33</sup>. A avaliação de um nutricionista é necessária para orientar precocemente o paciente na manutenção de um bom estado nutricional, prevenindo tanto a desnutrição quanto o sobrepeso/obesidade e para fornecer uma dieta nutricionalmente completa e balanceada<sup>13</sup>.

No presente estudo, apesar do escore Z médio de IMC/I não revelar alteração do estado nutricional, a prevalência excesso de peso ou obesidade foi relevante, sendo mais observada na faixa etária superior a 12 anos. O percentual médio de adequação do PI para DMD (>120%) reforça a afirmação anterior, revelando que a maioria dos meninos estava acima do peso esperado para a idade nesta doença. Provavelmente a prevalência deste distúrbio nutricional foi subestimada, uma vez que 4 pacientes não foram incluídos na análise, pois os pais não conseguiam carregá-los, justamente pelo peso excessivo.

Em estudo envolvendo indivíduos com DMD com idade média de 8 anos e 10 meses que deambulavam e utilizavam CS, Elliott e colaboradores<sup>2</sup> encontraram um IMC médio de 21,3Kg/m<sup>2</sup> (escore Z +1,45), indicando sobrepeso. Diferentemente, no nosso estudo, na faixa etária de 7 a 12 anos, a maior parte dos pacientes (53,8%) foi classificada como eutrófica, apesar de estar descrito que aumento na velocidade de ganho de peso parece ocorrer por volta

dos 7 a 10 anos de idade<sup>12</sup>. Além disso, a maior parte dos nossos meninos utilizava CS intermitente, o que está associado a efeitos colaterais mais suaves<sup>1,9</sup>, diferentemente de casuísticas internacionais.

Menor percentual dos nossos pacientes apresentava baixo peso, o que foi mais observado na faixa etária superior a 12 anos. Um estudo indicou que, longitudinalmente, o escore Z de IMC em meninos com DMD se mantém estável em cerca de 1 desvio padrão acima da média até os 12 anos de idade, com posterior declínio acentuado e progressivo<sup>34</sup>. Baixo peso e desnutrição são mais comumente encontrados nas fases mais avançadas da doença, quando a perda de massa muscular significativa resulta em perda ponderal, acentuada por dificuldades alimentares, aumento da fraqueza dos músculos mastigatórios, má oclusão e outras anormalidades do processo orofaríngeo, levando à redução da ingestão alimentar<sup>5,14,15</sup>.

Martigne et al<sup>22</sup> estudaram a progressão do estado nutricional em pacientes com DMD por meio das curvas de Griffiths e Edwards<sup>20</sup>. Aos 13 anos, a prevalência de excesso de peso foi de 73%, de eutrofia foi de 23% e de desnutrição 4%, próximo aos percentuais encontrados no nosso estudo (71%, 19,3% e 9,7%, respectivamente), com idade média semelhante.

Apesar de não ser observada diferença estatística no peso e IMC dos pacientes quando avaliados em grupos, o excesso de peso foi mais prevalente dentre os que utilizavam CS (45,5% x 22,2%) e os que não deambulavam (42,8% x 30,0%). O mesmo foi encontrado por Dam e colaboradores<sup>35</sup> quanto ao uso do medicamento. Griggs et al<sup>36</sup> mostraram que, após 18 meses de tratamento, 75% dos indivíduos que recebiam CS apresentaram ganho de peso significativo, versus apenas 43% nos que recebiam placebo. O ganho ponderal excessivo aparentemente ocorre mais com a prednisona do que com o deflazacort<sup>1,37</sup>, e mais frequentemente nos pacientes que não deambulam<sup>38</sup>, situações mais comuns no nosso estudo.

Davidson et al<sup>34</sup> encontraram uma associação significativa entre o IMC e o estado de deambulação de meninos com DMD, que explicava 8,2% da variação dos escores Z deste índice. Outros autores também afirmaram que o excesso de peso é mais comum quando os pacientes perdem a capacidade de deambulação e atinge a maior prevalência por volta dos 13 anos. Pacientes mais velhos, em contraste, apresentam uma perda ponderal progressiva, mais observada aos 18 anos<sup>15</sup>, situações condizentes com os resultados observados no nosso estudo.

Os resultados acima devem ser analisados com cautela, uma vez que o IMC não leva em consideração a composição corporal do indivíduo, subestimando o excesso de gordura corporal em indivíduos com DMD e revelando a necessidade de curvas de crescimento específicas para pacientes com DMD, que, com o avançar da idade, apresentam menor percentual de massa muscular e maior percentual de tecido adiposo<sup>39,40</sup>.

Em 2013, West e colaboradores<sup>12</sup> desenvolveram curvas de IMC/I específicas para meninos com a doença, entre 2 e 12 anos que deambulavam e não utilizavam CS, demonstrando que apresentam uma tendência aos extremos de peso e IMC. Observaram que o IMC/I para estes pacientes é em média 1,0 Kg/m<sup>2</sup> maior do que as curvas do CDC e o percentil 90 é significativamente maior do que a referência para a população geral.

No presente estudo, ao avaliarmos o estado nutricional por estas curvas, observou-se divergência na classificação nutricional no índice IMC/I em 26,7% dos indivíduos em relação às curvas para população saudável, nas quais foram classificados como excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), e, pelas curvas para pacientes com a DMD, mesmo em uso de CS, como eutróficos. Desta forma, as curvas específicas podem ser mais adequadas, por considerarem as diferenças no padrão de crescimento dos meninos com DMD, e devem ser incorporadas na prática clínica, evitando-se classificação errônea do estado nutricional, assim como restrições nutricionais desnecessárias, que podem ser prejudiciais aos pacientes. Não foram encontrados na literatura outros estudos que avaliaram o estado nutricional de pacientes com DMD através destas curvas específicas.

Baixa estatura é uma característica fenotípica bem descrita na história natural da DMD<sup>1,22,41</sup>, com um padrão de crescimento característico, iniciando com estatura e peso normais ao nascimento, seguido de uma redução na velocidade de crescimento nos primeiros 2 anos de idade e um desvio para baixo nas curvas durante a infância e a adolescência. A maioria dos pacientes fica dentro do percentil 50 de estatura quando atingem a vida adulta, independente de algum tratamento com CS<sup>1</sup>.

Os indivíduos avaliados neste estudo apresentavam um índice E/I inferior à mediana das curvas de referência (abaixo do percentil 50), porém, dentro do padrão de estatura adequado para a idade, assim como observado por outros autores<sup>2,35,42</sup>. Quando avaliados os grupos notou-se que pacientes que estavam em uso de CS apresentavam um índice E/I mais baixo (-

0,81  $\pm$  1,22 x -0,79  $\pm$  1,75), porém sem significância estatística, o que pode estar relacionado ao número de pacientes incluídos no presente estudo.

Resultados semelhantes foram descritos por Sarrazin et al<sup>41</sup>, em estudo multicêntrico com 263 pacientes, no qual encontraram maior prevalência de baixa estatura (45%) dentre os indivíduos que utilizavam CS, e Biggar e colaboradores<sup>43</sup>, que demonstraram que meninos tratados com CS eram significativamente menores aos 10, 15 e 18 anos de idade.

Ressalta-se, aqui, limitações na avaliação da estatura dos pacientes com DMD, por haver fatores que podem interferir na aferição deste parâmetro, como a existência de contraturas e escoliose, assim como a estimativa através da envergadura do braço na maioria dos pacientes. Muitas vezes, devido à retração das articulações e dificuldade de mobilização, a aferição da estatura não é realizada, ou então não é considerada precisa<sup>22</sup>.

Já está bem descrito que a composição corporal de meninos com DMD é alterada, caracterizada por reduzida massa muscular e elevada gordura intramuscular<sup>2,14,44,45</sup>. Aos 10 anos de idade, crianças com DMD já perderam mais de 75% de sua massa muscular<sup>46</sup>. Da mesma forma, grande parte dos pacientes em nosso trabalho apresentava depleção de MM e excesso de gordura corporal.

Ao analisar o parâmetro em grupos, apesar de não haver diferença significativa estatisticamente, observou-se menor percentual de pacientes com depleção de MM dentre os que utilizavam CS quando comparado aos que não utilizavam esta medicação (56,5% x 80,0%). O achado pode ser explicado pois este medicamento atenua a perda de massa muscular<sup>44</sup>. Quando considerada a capacidade de deambulação observou-se maior percentual de pacientes com depleção de MM entre os indivíduos que não deambulavam (69,5% x 50,0%). Tal achado pode estar relacionado com a própria perda da marcha, fase em que já era esperado que os pacientes apresentassem menor percentual de massa muscular, que é reduzida com a evolução da doença<sup>47</sup>.

Vuillerot e colaboradores<sup>44</sup> descreveram mudanças na composição corporal de pacientes de 5 a 15 anos com DMD tratados com CS durante 2 anos e compararam estas mudanças com as observadas em indivíduos que não utilizavam o medicamento. O tratamento com CS estabilizou a composição corporal dos meninos, com aumento significativo na MM tecidual. O achado foi confirmado por uma redução significativa na MM dos pacientes sem CS. O aumento na MM foi associado com uma redução na deterioração da função motora.



Outra limitação deste estudo foi a utilização de pregas cutâneas (PC) para analisar a composição corporal dos pacientes, pois elas não avaliam o acúmulo de gordura intramuscular, superestimando a MM e subestimando a MG<sup>33</sup>. Foi demonstrado que a DXA, BIA e ressonância magnética são medidas acuradas e não invasivas que poderiam ser utilizadas para monitorar o estado nutricional na população pediátrica<sup>14</sup>. No entanto, no nosso meio, a realização destes exames não é possível rotineiramente na prática clínica.

#### 5.4.2 Metabolismo de Repouso

No presente estudo, a TMR média aferida foi inferior à observada por outros autores<sup>2,48</sup>, porém os valores são próximos. Quando comparada com as fórmulas preditivas de gasto energético, a TMR aferida era significativamente menor, desta forma, as fórmulas de estimativa devem ser utilizadas com cautela nesta população, que já apresenta fatores predisponentes ao excesso de peso. Em trabalho que avaliou a validade de equações publicadas para estimar a TMR comparando com a calorimetria indireta, Hofsteenge et al<sup>49</sup> concluíram que há grande variação na precisão de equações preditivas da TMR em adolescentes com sobrepeso e obesos. Recomendam que, sempre que disponível, seja utilizada a CI, que é a melhor opção para esta população.

Equações preditivas utilizam o P corporal como variável principal, que pode não ser a melhor variável para estimar a TMR. A massa livre de gordura (MLG), não o P, é o principal determinante da TMR em crianças e adultos. Para crianças obesas, as equações baseadas no P podem superestimar o gasto energético, uma vez que o P extra é mais gordura, tecido este menos metabolicamente ativo do que a MLG<sup>50</sup>, como é o caso dos pacientes com DMD.

Neste estudo, meninos que não deambulavam apresentaram uma tendência a apresentar uma relação TMR/Peso significativamente menor do que os ainda possuíam a marcha (valor-p = 0,053), o que pode ser explicado pela redução do gasto relacionado à atividade física, mesmo que pequena, enquanto deambulam, e também, pelo menor percentual de MM corporal, que influencia no gasto energético diário. Tal tendência provavelmente poderia ser confirmada com um número maior de pacientes, outra limitação do presente estudo, evidenciando a importância de se realizar novos trabalhos para avaliar o metabolismo de repouso nestes indivíduos.

O gasto energético é determinado pela quantidade e composição da MLG metabolicamente ativa e também pela atividade física. Na DMD, a MLG é alterada. Acredita-se que o gasto

energético pode ser afetado por estas mudanças na composição corporal, já que a massa muscular é parte do componente metabolicamente ativo do corpo e sua perda dramática pode levar a uma redução na TMR. Além disso, a fraqueza muscular e a perda da capacidade de deambulação reduzem a parte do gasto energético diário relacionado à atividade física<sup>2,16,51</sup>.

Hankard e colaboradores<sup>51</sup> relataram que meninos com DMD, quando não obesos, apresentavam uma TMR mais baixa do que crianças com idade semelhante, sem a doença. Os autores afirmaram que uma perda de 71% de MM foi associada com um declínio de 13% da TMR. Esta redução se tornou não significativa após a correção para a MLG, sugerindo que o desgaste muscular é um fator importante na TMR. De forma semelhante, outro estudo encontrou redução significativa no gasto energético, diretamente proporcional à perda de MM<sup>16</sup>.

Recomendações nutricionais para a DMD ainda não estão disponíveis<sup>1</sup>. Elliott et al<sup>2</sup> sugerem que talvez um valor definido de energia, expresso por Kg de P corporal poderia ser uma alternativa adequada para estimar a necessidade energética de meninos com a doença.

No presente estudo, a relação TMR/Peso mediana [24,06 (18,47 ; 25,9)] foi significativamente menor que a recomendação de Kcal/Kg de Peso da RDA para crianças saudáveis, e bastante inferior ao valor encontrado por Elliott et al<sup>52</sup> ( $43,0 \pm 9,0$  kcal/kg) e Zanardi e colaboradores<sup>16</sup> ( $38,5 \pm 9,09$  Kcal/Kg) em crianças com DMD. A diferença entre os resultados pode ser justificada pela idade mais avançada dos nossos pacientes, quando apresentam menor percentual de MM metabolicamente ativa e pelo menor nível de atividade física, além do número menor de participantes nos outros trabalhos, assim como o uso de equipamentos e métodos diferentes do nosso. No entanto, os dados apontam para a relevância da medida da TMR, visando uma melhor adequação da recomendação calórica aos pacientes.

Bianchi e colaboradores<sup>53</sup> relataram que meninos com DMD necessitam de menos calorias, se comparados à média de crianças saudáveis (os que deambulam necessitam cerca de 80%, enquanto os que não deambulam precisam de cerca de 70%), sendo importante individualizar as recomendações baseando-se na capacidade física, no status de deambulação e na evolução nutricional dos pacientes. No nosso estudo não foi observada diferença na TMR quanto à capacidade de deambulação, e o valor aferido em ambos era em torno de 70% do valor estimado pelas fórmulas preditivas.

#### 5.4.3 Ingestão Alimentar

A ingestão calórica média dos pacientes foi estatisticamente maior do que a TMR média, com uma relação ingestão calórica/TMR mediana de 1,19, o que pode explicar, em parte, o maior percentual de pacientes com excesso de peso dentro da população estudada, já que, quando o gasto energético é baixo, ingestão calórica excessiva pode levar facilmente à obesidade<sup>16</sup>.

Poucos estudos avaliaram a ingestão alimentar de meninos com DMD. Hankard e colaboradores<sup>51</sup> relataram que a ingestão diária de energia, carboidrato e gordura era significativamente menor nos pacientes com a doença do que no grupo controle (1343,0 x 2038,0 Kcal). A ingestão calórica foi próxima da média encontrada no nosso estudo (1292,20 Kcal). Já Elliott et al<sup>54</sup> encontraram uma média de ingestão de 1645,0 ± 270,0 Kcal em meninos deambulantes. A diferença em relação ao nosso trabalho pode ser devida à idade inferior e capacidade de marcha. Além disso, os mesmos autores relatam que os familiares se preocupam com os possíveis efeitos deletérios do ganho excessivo de peso que ocorre com o avançar da idade, tendendo a seguir as recomendações nutricionais e ingerir menos energia após a perda da marcha.

A distribuição percentual em relação à média de macronutrientes ingerida pelos pacientes estava dentro do recomendado para pacientes com faixa etária de 4 a 18 anos, que é de 45 a 65% de carboidratos, 10 a 30% de proteínas e 25 a 35% de lipídeos, segundo *Institute of Medicine*<sup>55</sup>, demonstrando que, apesar de superior à TMR em termos de energia, a distribuição de macronutrientes estava adequada.

#### 5.4.4 Exames Bioquímicos

Obesidade e atividade física reduzida estão fortemente associadas com o desenvolvimento de síndrome metabólica (SM)<sup>56,57</sup>, descrita como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular (hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, entre outros), usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina<sup>58</sup>. Em indivíduos com DNM hereditárias e progressivas, um estilo de vida sedentário é comum. A habilidade para se exercitar geralmente é reduzida. Desta forma, acredita-se que os pacientes apresentem maior risco para desenvolvimento de SM do que a população em geral, devido à baixa atividade física, reduzido gasto energético e escolhas dietéticas pobres<sup>5,56</sup>.

Meninos com DMD apresentam também risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, devido ao uso crônico de CS e fraqueza muscular progressiva. CS podem estimular o apetite e a ingestão alimentar, além de atuar nas vias metabólicas no fígado e células gordurosas, promovendo resistência à insulina, hiperglicemia e adiposidade visceral, o que pode ser agravado pelo ganho ponderal excessivo devido à limitação da atividade física após a perda da deambulação independente<sup>59</sup>.

Não foi observada alteração glicêmica nos indivíduos avaliados neste estudo. Isso pode ser explicado pelo uso intermitente de CS pela maior parte das crianças. Estudos relatam que esquemas alternados ou intermitentes de CS têm sido associados a efeitos colaterais mais suaves<sup>1,9</sup>.

Os níveis séricos de triglicérides e HDL dos nossos pacientes estavam dentro da faixa limítrofe. Meninos que não deambulavam apresentaram níveis séricos de CT e LDL significativamente maiores e de HDL tendendo a valores inferiores, o que pode estar relacionado ao baixo nível de atividade física, especialmente após a perda da marcha e ao excesso de peso.

Aitkens e colaboradores<sup>57</sup> demonstraram maior ocorrência de fatores de risco para SM em pacientes com DNM, quando comparados a um grupo controle, apresentando maior chance de desenvolverem doenças cardiovasculares e metabólicas, devido à adiposidade aumentada, estilo de vida sedentário e múltiplos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, incluindo baixo HDL e taxas elevadas de glicemia, TGD e pressão arterial.

Todos os pacientes apresentavam níveis séricos de 25-hidroxivitamina D insuficientes ou deficientes. Apesar de não ser observada diferença significativa, pacientes em uso de CS apresentavam maior percentual de deficiência da vitamina. O mesmo foi observado por Söderpalm et al<sup>60</sup>, que analisaram a 25-hidroxivitamina D em meninos com DMD, a maioria tratado com CS, e estes apresentaram níveis significativamente menores, comparando-se com um grupo controle ( $21,0 \pm 6,0$  ng x  $30,0 \pm 8,0$  ng). Outros autores, ao investigarem a densidade mineral e o metabolismo ósseo em crianças com DMD, também observaram baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, particularmente em crianças que utilizavam corticosteróides<sup>61</sup>.

Mineralização óssea reduzida com hipocalciúria, baixa vitamina D e aumento de marcadores de turnover ósseo são características bem conhecidas da DMD. O metabolismo ósseo

comprometido é influenciado negativamente pela terapia com CS, resultando em baixa densidade mineral óssea e uma incidência aumentada de fraturas vertebrais e de ossos longos, causando morbidade significativa<sup>1</sup>.

## 5.5 Conclusão

Nossos achados reforçam algumas informações relatadas em casuísticas internacionais sobre o perfil nutricional dos pacientes com DMD e ao metabolismo de repouso. A maior parte dos meninos apresenta sobrepeso ou obesidade com o avançar da idade, o que pode estar diretamente relacionado ao baixo gasto energético de repouso, observado especialmente na relação TMR/peso dos indivíduos que não deambulavam, ao sedentarismo devido à baixa atividade física, e a uma ingestão calórica superior ao gasto energético de repouso.

Ressalta-se a importância da aferição da TMR nas diferentes fases da DMD, pois permite uma melhor adequação da recomendação calórica, contribuindo para um controle nutricional individualizado, evitando distúrbios nutricionais. A utilização de curvas específicas para a doença também pode ser um fator relevante no acompanhamento destas crianças.

Evidencia-se, assim, a importância do acompanhamento nutricional nestes pacientes, para identificar precocemente alterações do estado nutricional e realizar a intervenção em tempo hábil, com recomendações nutricionais individualizadas, conforme nível de atividade física e evolução ponderal. Desta forma, será possível minimizar o ganho de peso excessivo e a desnutrição nas fases mais avançadas da doença, além de permitir o monitoramento e atenuação das alterações de composição corporal, contribuindo para uma melhor qualidade de vida para o paciente e funcionalidade para a família.

## Referências

- <sup>1</sup> Goemans N, Buyse G. Current Treatment and Management of Dystrophinopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 May; 16(5):287-99.
- <sup>2</sup> Elliot SA, Davidson ZE, Davies PSW, et al. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Nov; 16(6):631-5.
- <sup>3</sup> Zarife S, Mendell JR. The Muscular Dystrophies: Distinct Pathogenic Mechanisms Invite Novel Therapeutic Approaches. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun; 13:199-207.
- <sup>4</sup> Wicklund MP. The Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Dec; 19(6):1535-70.

- <sup>5</sup> Guzmán ORC, García ALC, Rodríguez-Cruz M. Muscular Dystrophies at Different Ages: Metabolic and Endocrine Alterations. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:1-12.
- <sup>6</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; Jan; 9(1):77-93.
- <sup>7</sup> McMillan HJ, Campbell C, Mah JK. Duchenne Muscular Dystrophy: Canadian Paediatric Neuromuscular Physicians Survey. *Can J Neurol Sci.* 2010 Mar; 37(2):195-205.
- <sup>8</sup> Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2008 Nov; 93(11):986-90.
- <sup>9</sup> Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early Corticosteroid Treatment in 4 Duchenne Muscular Dystrophy Patients: 14 year follow-up. *Muscle Nerve.* 2012 Jun; 45(6):796-802.
- <sup>10</sup> Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun; 84(6):698-705.
- <sup>11</sup> Davoodi J, Markert CD, Voelker KA, et al. Nutrition Strategies to Improve Physical Capabilities in Duchenne Muscular Dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012 Feb; 23(1):187-99.
- <sup>12</sup> West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of Growth in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr.* 2013 Dec; 163 (6):1759-63.
- <sup>13</sup> Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010; Feb; 9(2):177-89.
- <sup>14</sup> Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Nutr Diet.* 2009 Oct; 22(5):383-93.
- <sup>15</sup> Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006 Sep-Nov; 10(5-6):231-6.
- <sup>16</sup> Zanardi MC, Tagliabue A, Orcesi S, et al. Body composition and energy expenditure in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb; 57(2):273-8.
- <sup>17</sup> Stewart L, Mckraig N, Dunlop C, et al. Guidelines on Dietetic Assessment and Monitoring of Children with Special Needs and Falterings Growth. Birmingham: Brit Dietetic Association; 2006.
- <sup>18</sup> World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. 2007. [acesso em 2014 jan 10]. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>.
- <sup>19</sup> Ministério da Saúde (Brasil). Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 76 p.

- 20 Griffiths RD, Edwards RHT. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1988 Oct; 63(10):1256-8.
- 21 Willig TN, Carlier L, Legrand M, et al. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1993 Dec; 35(12):1074-82.
- 22 Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Brit J Nutr*. 2011 May; 105(10):1486-91.
- 23 Frisancho AR. *Antropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. Michigan: Universidade de Michigan; 1990. 189p.
- 24 Korr Medical Technologies, Inc. *MetaCheck Clinical Accuracy Testing Using the Douglas Bag Method*. 2002 April: 1-4 [acesso em 2014 set 12]. Disponível em: [http://www.saintcloudbootcamp.com/files/clinical\\_accuracy.pdf](http://www.saintcloudbootcamp.com/files/clinical_accuracy.pdf).
- 25 Orr J. *MetaCheck Accuracy Validation Report*. Korr Medical Technologies, Inc. 2002 May: 1-7. [acesso em 2014 set 14]. Disponível em: [http://ergogenic.gr/wp-content/uploads/2010/10/metacheck\\_accuracy.pdf](http://ergogenic.gr/wp-content/uploads/2010/10/metacheck_accuracy.pdf).
- 26 Schneider P, Meyer F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? *Rev Bras Med Esporte*. 2005 Mai/Jun; 11(3):193-6.
- 27 Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Ass Med Brasil*. 1997 Sep; 43(3):245-53.
- 28 National Research Council. Subcommittee on the 10.<sup>th</sup> ed of the RDAs, Food and nutrition board, commission on life sciences. *Recommended dietary allowances*. 10 ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- 29 Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985; 39(Suppl 1):5-41.
- 30 World Health Organization. *Energy and Protein Requirements*. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series No. 724, Geneva; 1985. 206 p.
- 31 Lopes ACS, Caiaffa WT, Mingoti SA, et al. Ingestão Alimentar em Estudos Epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2003 Set; 6(3):209-19.
- 32 Kavey REW, Simons-Morton DG, Jesus JM. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(Supl 5):S1-S44.
- 33 Mok E, Béghin L, Gachon P, et al. Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan; 83(1):65-9.
- 34 Davidson ZE, Ryan MM, Komberg AJ, et al. Observations of body mass index in Duchenne muscular dystrophy: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Aug; 68(8):892-7.

- <sup>35</sup> Dam K, Groot IJM, Noordam C, et al. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/ 10 day off prednisone regimen. *Neuromuscul Disord*. 2012 Jun; 22(6):500-4.
- <sup>36</sup> Griggs RC, Moxley 3<sup>rd</sup> RT, Mendell JR, et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology*. 1993 Mar; 43(3 Pt 1):520-7.
- <sup>37</sup> Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne dystrophy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2003; 3(1):7-17.
- <sup>38</sup> Moxley 3<sup>rd</sup> RT, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005 Jan; 64(1):13-20.
- <sup>39</sup> Pessolano FA, Suárez AA, Monteiro SG, et al. Nutritional Assessment of Patients with Neuromuscular Diseases. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Mar; 82(3):182-185.
- <sup>40</sup> Skalsky AJ, Han JJ, Abresch RT, et al. Assessment of regional body composition with dual-energy x-ray absorptiometry in Duchenne muscular dystrophy: correlation of regional lean mass and quantitative strength. *Muscle Nerve*. 2009 May; 39(5):647-51.
- <sup>41</sup> Sarrazin E, Von der Hagen M, Schara U, et al. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paed Neurol*. 2014 Jan; 18(1):38-44.
- <sup>42</sup> Nagel BHP, Mortier W, Elmlinger M, et al.. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr*. 1999 Jan; 88(1):62-5.
- <sup>43</sup> Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord*. 2006 Apr; 16(4):249-55.
- <sup>44</sup> Vuillerot C, Braillon P, Fontaine-Carbonnel S, et al. Influence of a two year steroid treatment on body composition as measured by dual X-ray absorptiometry in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun; 24(6):467-73.
- <sup>45</sup> Gong QY, Phoenix J, Kemp GJ, et al. Estimation of Body Composition in Muscular Dystrophy by MRI and Stereology. *J Magn Reson Imag*. 2000 Sep; 12(3):467-75.
- <sup>46</sup> Letellier G, Mok E, Alberti C, et al. Effect of glutamine on glucose metabolism in children with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr*. 2013 Jun; 32(3):386-90.
- <sup>47</sup> Mok E, Letellier G, Cuisset JM, et al. Assessing change in body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: Anthropometry and bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr*. 2010 Oct; 29(5):633-8.
- <sup>48</sup> Shimizu-Fujiwara M, Komaki H, Nakagawa E, et al. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev*. 2012 Mar; 34(3):206-12.



- <sup>49</sup> Hofsteenge GH, Chinapaw MJM, Delemarre-van de Waal HA, et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2010 May; 91(5):1244-54.
- <sup>50</sup> Rodríguez G, Moreno LA, Sarría A, et al. Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr.* 2002 Jun; 21(3):255-60.
- <sup>51</sup> Hankard R, Gottrand F, Turk D, et al. Resting energy expenditure and energy substrate utilization in children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res.* 1996 Jul; 40(1):29-33.
- <sup>52</sup> Elliott SA, Davidson ZE, et al. A Bedside Measure of Body Composition in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Neurol.* 2015 Jan; 52(1):82-7.
- <sup>53</sup> Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. Endocrine Aspects of Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2011 Apr; 21(4):298-303.
- <sup>54</sup> Elliott SA, Davidson ZE, Davies PSW, et al. Accuracy of Parent-Reported Energy Intake and Physical Activity Levels in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutr Clin Prac.* 2015 Apr; 30(2):297-304.
- <sup>55</sup> Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary References Intakes for Energy, Macronutrients, Fiber, Fat, Proteins and Amino Acids. Washington (DC): National Academy Press; 2002.
- <sup>56</sup> Kilmer DD, Zhao HH. Obesity, Physical Activity, and the Metabolic Syndrome in Adult Neuromuscular Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005 Nov; 16(4):1053-62.
- <sup>57</sup> Aitkens S, Kilmer DD, Wright NC, et al. Metabolic Syndrome in Neuromuscular Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005May; 86(5):1030-6.
- <sup>58</sup> Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AR, et al. I Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005 Abr; 84(Supl 1):3-28.
- <sup>59</sup> Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int.* 2011 Feb; 22(2):529-39.
- <sup>60</sup> Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, et al. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007 Dec; 17(11-12): 919-28.
- <sup>61</sup> Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2003 Sep; 14(9):761-7.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o acompanhamento dos pacientes com DMD por equipes multidisciplinares permitiu um grande avanço no tratamento suportivo destes, trazendo uma maior perspectiva de sobrevivência. Inicialmente, foi dado um enfoque maior para o suporte respiratório, bem como o cardiológico e ortopédico. Em 2010, foi publicado o consenso de diagnóstico e tratamento para pacientes com esta doença, que visa orientar o cuidado multidisciplinar de meninos com DMD. No entanto, pouco destaque foi dado à assistência nutricional, que carece de orientações quanto aos cuidados junto aos pacientes em cada fase da doença.

Entre os aspectos mais relevantes deste estudo, destacamos que os pacientes apresentam elevada prevalência de excesso de peso e/ou obesidade, distúrbio nutricional comumente descrito na literatura, e baixa prevalência de baixo peso, mais comum com o avançar da idade e evolução da doença. Recentemente, foram desenvolvidas curvas de IMC/I específicas para meninos com DMD, que mostraram que o IMC/I para estes pacientes é maior do que as curvas do CDC, e o percentil 90, indicativo de excesso de peso, é significativamente maior do que a referência para a população geral. No presente estudo, ao avaliarmos o estado nutricional pelas curvas específicas, observou-se divergência na classificação do índice IMC/I em 26,7% dos indivíduos em relação às curvas para população saudável. Assim, a utilização de curvas específicas podem ser mais adequadas no acompanhamento dos pacientes, evitando-se intervenções nutricionais desnecessárias e que podem ser prejudiciais.

Quanto à taxa de metabolismo de repouso, encontramos valores menores do que observados em outros estudos, e significativamente menores do que o metabolismo de repouso estimado por fórmulas preditivas, indicando que estas podem não ser apropriadas para o uso em pacientes com DMD. Da mesma forma, a relação TMR/peso foi estatisticamente inferior à recomendação calórica da RDA para a faixa etária, especialmente nos pacientes que haviam perdido a marcha, evidenciando a importância de se individualizar o cálculo das necessidades energéticas, principalmente em pacientes com baixo nível de atividade física, e monitorar a ingestão calórica.

Com base nos dados do presente trabalho, ressalta-se a importância da aferição da TMR nas diferentes fases da DMD, pois esta medida permite uma melhor adequação da recomendação calórica, contribuindo para um controle nutricional individualizado, conforme nível de

atividade física, evitando o desenvolvimento distúrbios nutricionais que podem ser prejudiciais na evolução da doença.

Desta forma, ressaltamos que o presente estudo trouxe um maior conhecimento do acompanhamento nutricional dos pacientes com DMD, a partir da utilização de métodos adequados de monitoramento longitudinal (curvas de crescimento específicas para doença, aferição do metabolismo de repouso) e de forma individualizada.

Além disso, o estudo traz novas perspectivas de pesquisas envolvendo os aspectos nutricionais nas diferentes formas de doenças neuromusculares, ressaltando-se a importância de uma avaliação nutricional individualizada, utilizando instrumentos específicos e adequados.

**APÊNDICES E ANEXOS**

## **APÊNDICE A - Termos de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(crianças de 0 a 6 anos)

*Projeto de Pesquisa: Avaliação do Estado Nutricional e da Taxa de Metabolismo de Repouso de Crianças e Adolescentes Portadores de Distrofia Muscular de Duchenne*

Investigadoras responsáveis: Gicele Mendes Chagas / Dra. Juliana Gurgel Giannetti

#### **Objetivo da pesquisa:**

Eu entendo que fui convidado a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne. O objetivo da pesquisa é avaliar o estado nutricional e a taxa de metabolismo de repouso em crianças e adolescentes com esta doença. A análise destes dados permitirá melhor avaliação no meu quadro clínico e nutricional e podem ajudar a melhorar o controle de efeitos indesejáveis do tratamento.

#### **Procedimento:**

Eu entendo que se concordar em participar deste estudo, será realizada avaliação nutricional através da medida ou estimativa do peso e altura, aferição da taxa de metabolismo de repouso por calorimetria indireta e realização de exames de sangue. As etapas do projeto não envolvem procedimentos invasivos e não acarretam risco para quem o está realizando. Os procedimentos podem ser registrados em imagens ou vídeos.

#### **Risco e desconforto:**

Eu entendo que ao aceitar participar desta pesquisa poderei sentir desconforto ao realizar os exames de sangue e a calorimetria, mas não serei submetido a nenhum risco.

#### **Vantagens:**

Eu entendo que, com a minha participação neste estudo, o acompanhamento do meu quadro clínico e da evolução da minha doença será melhor compreendida, apesar disso, o meu tratamento provavelmente não será alterado.

#### **Sigilo:**

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados da avaliação nutricional, da calorimetria e dos exames de sangue, farão parte do meu prontuário médico. Se os resultados, informações ou imagens forem utilizados para publicação científica, nenhum nome será utilizado e nas fotos meu rosto não será identificado.

#### **Recusa ou descontinuação da participação:**

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso recusar a participar do estudo sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no HC-UFMG. Não há ônus nem bônus com minha participação no estudo.

Eu reconheço também que Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti podem interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que a nutricionista Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti me explicaram o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e as possíveis vantagens deste projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi este formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

---

Nome do Participante

---

Assinatura do Responsável Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Responsabilidade do pesquisador:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos necessários e as possíveis vantagens que poderão ser observadas com o estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do Pesquisador ou Associado

---

Assinatura do Pesquisador ou Associado Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

<p>Comitê de Ética em Pesquisa- UFMG</p> <p>Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia</p> <p>Unidade Administrativa II-2 andar- sala 2005</p> <p>Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha</p> <p>Fone: 3409-4592</p>	<p>Pesquisadores Responsáveis:</p> <p>Gicele Mendes Chagas</p> <p>Hospital das Clínicas da UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 110, 3409-9311</p> <p>Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti</p> <p>Departamento de Pediatria-FM/UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 190- 4 andar</p> <p>Fone: 3409-9772</p>
--	---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(crianças entre 07 e 12 anos)

*Projeto de Pesquisa: Avaliação do Estado Nutricional e da Taxa de Metabolismo de Repouso de Crianças e Adolescentes Portadores de Distrofia Muscular de Duchenne*

Investigadoras responsáveis: Gicele Mendes Chagas / Dra. Juliana Gurgel Giannetti

### Objetivo da pesquisa:

Eu entendo que fui convidado a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne. O objetivo da pesquisa é avaliar o estado nutricional e a taxa de metabolismo de repouso em crianças e adolescentes com esta doença. A análise destes dados permitirá melhor avaliação no meu quadro clínico e nutricional e podem ajudar a melhorar o controle de efeitos indesejáveis do tratamento.

### Procedimento:

Eu entendo que se concordar em participar deste estudo, será realizada avaliação nutricional através da medida ou estimativa do peso e altura, aferição da taxa de metabolismo de repouso por calorimetria indireta e realização de exames de sangue. As etapas do projeto não envolvem procedimentos invasivos e não acarretam risco para quem o está realizando. Os procedimentos podem ser registrados em imagens ou vídeos.

### Risco e desconforto:

Eu entendo que ao aceitar participar desta pesquisa poderei sentir desconforto ao realizar os exames de sangue e a calorimetria, mas não serei submetido a nenhum risco.

### Vantagens:

Eu entendo que, com a minha participação neste estudo, o acompanhamento do meu quadro clínico e da evolução da minha doença será melhor compreendida, apesar disso, o meu tratamento provavelmente não será alterado.

### Sigilo:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados da avaliação nutricional, da calorimetria e dos exames de sangue, farão parte do meu prontuário médico. Se os resultados, informações ou imagens forem utilizados para publicação científica, nenhum nome será utilizado e nas fotos meu rosto não será identificado.

### Recusa ou descontinuação da participação:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso recusar a participar do estudo sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no HC-UFMG. Não há ônus nem bônus com minha participação no estudo.

Eu reconheço também que Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti podem interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que a nutricionista Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti me explicaram o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e as possíveis vantagens deste projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi este formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

---

Nome do Participante

---

Assinatura do Participante

---

Assinatura do Responsável

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Responsabilidade do pesquisador:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e as possíveis vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do Pesquisador ou Associado

---

Assinatura do Pesquisador ou Associado Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

<p>Comitê de Ética em Pesquisa- UFMG</p> <p>Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia</p> <p>Unidade Administrativa II-2 andar- sala 2005</p> <p>Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha</p> <p>Fone: 3409-4592</p>	<p>Pesquisadores Responsáveis:</p> <p>Gicele Mendes Chagas</p> <p>Hospital das Clínicas da UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 110, 3409-9311</p> <p>Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti</p> <p>Departamento de Pediatria-FM/UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 190- 4 andar</p> <p>Fone: 3409-9772</p>
--	---



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(adolescentes entre 13 e 19 anos)

*Projeto de Pesquisa: Avaliação do Estado Nutricional e da Taxa de Metabolismo de Repouso de Crianças e Adolescentes Portadores de Distrofia Muscular de Duchenne*

Investigadoras responsáveis: Gicele Mendes Chagas / Dra. Juliana Gurgel Giannetti

### Objetivo da pesquisa:

Eu entendo que fui convidado a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne. O objetivo da pesquisa é avaliar o estado nutricional e a taxa de metabolismo de repouso em crianças e adolescentes com esta doença. A análise destes dados permitirá melhor avaliação no meu quadro clínico e nutricional e podem ajudar a melhorar o controle de efeitos indesejáveis do tratamento.

### Procedimento:

Eu entendo que se concordar em participar deste estudo, será realizada avaliação nutricional através da medida ou estimativa do peso e altura, aferição da taxa de metabolismo de repouso por calorimetria indireta e realização de exames de sangue. As etapas do projeto não envolvem procedimentos invasivos e não acarretam risco para quem o está realizando. Os procedimentos podem ser registrados em imagens ou vídeos.

### Risco e desconforto:

Eu entendo que ao aceitar participar desta pesquisa poderei sentir desconforto ao realizar os exames de sangue e a calorimetria, mas não serei submetido a nenhum risco.

### Vantagens:

Eu entendo que, com a minha participação neste estudo, o acompanhamento do meu quadro clínico e da evolução da minha doença será melhor compreendida, apesar disso, o meu tratamento provavelmente não será alterado.

### Sigilo:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados da avaliação nutricional, da calorimetria e dos exames de sangue, farão parte do meu prontuário médico. Se os resultados, informações ou imagens forem utilizados para publicação científica, nenhum nome será utilizado e nas fotos meu rosto não será identificado.

### Recusa ou descontinuação da participação:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso recusar a participar do estudo sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no HC-UFMG. Não há ônus nem bônus com minha participação no estudo.

Eu reconheço também que Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti podem interromper a minha participação neste estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que a nutricionista Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti me explicaram o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e as possíveis vantagens deste projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi este formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

---

Nome do Participante

---

Assinatura do Participante Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Responsabilidade do pesquisador:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e as possíveis vantagens do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do Pesquisador ou Associado

---

Assinatura do Pesquisador ou Associado Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

<p>Comitê de Ética em Pesquisa- UFMG</p> <p>Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia</p> <p>Unidade Administrativa II-2 andar- sala 2005</p> <p>Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha</p> <p>Fone: 3409-4592</p>	<p>Pesquisadores Responsáveis:</p> <p>Gicele Mendes Chagas</p> <p>Hospital das Clínicas da UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 110, 3409-9311</p> <p>Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti</p> <p>Departamento de Pediatria-FM/UFMG</p> <p>Av. Alfredo Balena, 190- 4 andar</p> <p>Fone: 3409-9772</p>
--	---

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(pais ou responsáveis de pacientes com idade entre 13 e 19 anos)

*Projeto de Pesquisa: Avaliação do Estado Nutricional e da Taxa de Metabolismo de Repouso de Crianças e Adolescentes Portadores de Distrofia Muscular de Duchenne*

Investigadoras responsáveis: Gicele Mendes Chagas / Dra. Juliana Gurgel Giannetti

### Objetivo da pesquisa:

Eu entendo que meu filho foi convidado a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne. O objetivo da pesquisa é avaliar o estado nutricional e a taxa de metabolismo de repouso em crianças e adolescentes com esta doença. A análise destes dados permitirá melhor avaliação em seu quadro clínico e nutricional e podem ajudar a melhorar o controle de efeitos indesejáveis do tratamento.

### Procedimento:

Eu entendo que se concordar em participar deste estudo, será realizada avaliação nutricional em meu filho através da medida ou estimativa do peso e altura, aferição da taxa de metabolismo de repouso por calorimetria indireta e realização de exames de sangue. As etapas do projeto não envolvem procedimentos invasivos e não acarretam risco para meu filho. Os procedimentos podem ser registrados em imagens ou vídeos.

### Risco e desconforto:

Eu entendo que ao aceitar participar desta pesquisa, meu filho poderá sentir desconforto ao realizar os exames de sangue e a calorimetria, mas não será submetido a nenhum risco.

### Vantagens:

Eu entendo que, com a participação do meu filho neste estudo, o acompanhamento do seu quadro clínico e da evolução da doença será melhor compreendida, apesar disso, seu tratamento provavelmente não será alterado.

### Sigilo:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados da avaliação nutricional, da calorimetria e dos exames de sangue, serão registrados no prontuário médico de meu filho. Se os resultados, informações ou imagens obtidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado e nas fotos seu rosto não será identificado.

### Recusa ou descontinuação da participação:

Eu entendo que a participação de meu filho é voluntária e que eu ou ele podemos recusar a participação no estudo a qualquer momento, sem alterar os cuidados médicos que ele recebe atualmente ou receberá no HC-UFMG. Não há ônus nem bônus com a participação do meu filho no estudo.

Eu reconheço também que Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti podem interromper a participação do meu filho neste estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que a nutricionista Gicele Mendes Chagas ou a Dra. Juliana Gurgel Giannetti me explicaram o objetivo do estudo, os procedimentos pelos quais meu filho passará e as possíveis vantagens deste projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi este formulário de consentimento e estou de pleno acordo com a participação de meu filho neste estudo.

---

Nome do Paciente

---



---

Nome do Responsável

---

Assinatura do Responsável Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsabilidade do pesquisador:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos necessários e as possíveis vantagens do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do Pesquisador ou Associado

---

Assinatura do Pesquisador ou Associado Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<p>Comitê de Ética em Pesquisa- UFMG Profa. Maria Elena de Lima Perez Garcia Unidade Administrativa II-2 andar- sala 2005 Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha Fone: 3409-4592</p>	<p>Pesquisadores Responsáveis: Gicele Mendes Chagas Hospital das Clínicas da UFMG Av. Alfredo Balena, 110, 3409-9311 Profa. Dra. Juliana Gurgel Giannetti Departamento de Pediatria-FM/UFMG Av. Alfredo Balena, 190- 4 andar Fone: 3409-9772</p>
--	--

## APÊNDICE B - Protocolo de Avaliação Nutricional na Distrofia Muscular de Duchenne

### 1) Identificação

Data da Entrevista: \_\_\_\_\_ SAME \_\_\_\_\_  
 Nome \_\_\_\_\_ Iniciais \_\_\_\_\_  
 DN \_\_\_\_\_ Responsável(s) \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_

### 2) Diagnóstico

Data do Diagnóstico \_\_\_\_\_  
 Método diagnóstico \_\_\_\_\_ ( 1 ) Biopsia Muscular ( 2 ) DNA ( 3 ) Enzima  
 Tipo de Deleção \_\_\_\_\_

### 3) Corticoesteróide

Usa atualmente? ( 1 ) Sim ( 2 ) Não  
 Tipo: ( 1 ) Prednisona (10-0-10) ( 2 ) Deflazacort (contínuo) ( 3 ) Deflazacort (10-0-10)  
 Início \_\_\_\_\_ (ano / idade)  
 Já usou? ( 1 ) Sim ( 2 ) Não

### 4) Capacidade de Deambulação

Deambula? ( 1 ) Sim ( 2 ) Não  
 Perda da capacidade de deambular aos \_\_\_\_\_ (idade)

### 5) Ventilação Mecânica

Usa Bipap? ( 1 ) Sim ( 2 ) Não  
 Faz Ambu? ( 1 ) Sim ( 2 ) Não

### 6) Antropometria

Peso \_\_\_\_\_ Kg  
 Estatura \_\_\_\_\_ cm ( 1 ) Aferida ( 2 ) Estimada ( Método \_\_\_\_\_ )  
 AJ \_\_\_\_\_ cm Envergadura \_\_\_\_\_ cm  
 P/I para DMD \_\_\_\_\_  
 CB \_\_\_\_\_ cm PCT \_\_\_\_\_ mm PCSE \_\_\_\_\_ mm

### 7) Taxa de Metabolismo de Repouso

Estimada \_\_\_\_\_ (Schofield, 1995)  
 Estimada \_\_\_\_\_ (RDA)  
 Estimada \_\_\_\_\_ (FAO)  
 Aferida por calorimetria indireta \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ Kcal/Kg

**8) Bioquímica**

Colesterol Total \_\_\_\_\_

LDL \_\_\_\_\_

HDL \_\_\_\_\_

VLDL \_\_\_\_\_

Triglicérides \_\_\_\_\_

Glicemia Jejum \_\_\_\_\_

Vitamina D \_\_\_\_\_

**9) Registro Alimentar de 72 horas (Ingestão Média)**

Calorias \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ Kcal/Kg

Proteínas \_\_\_\_\_ g

Carboidratos \_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ g

Lipídeos \_\_\_\_\_ g

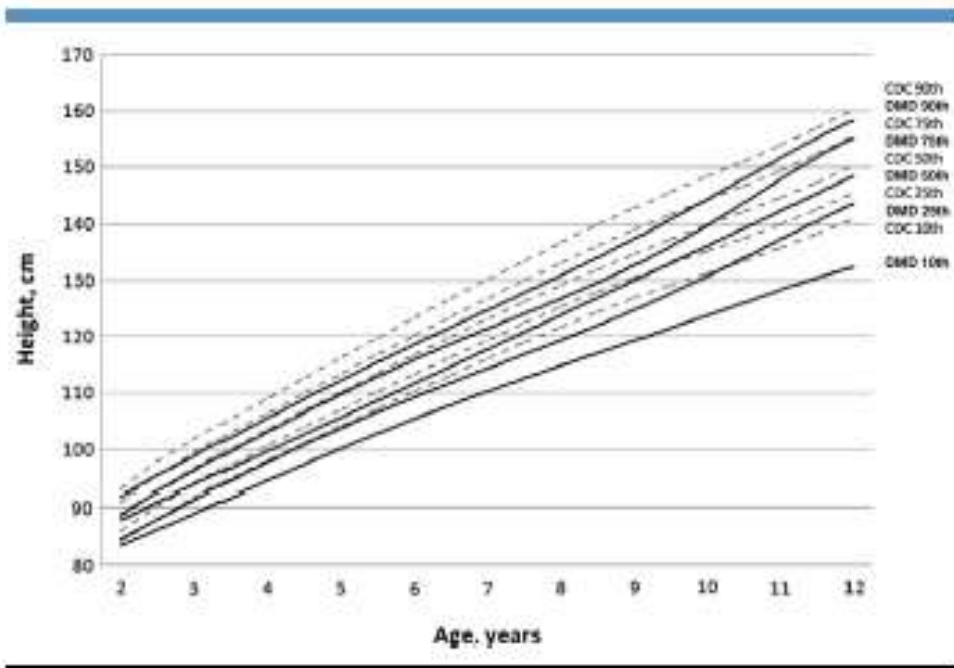
Média Ingestão calórica / Metabolismo de Repouso \_\_\_\_\_

**10) Termo de Consentimento** Sim             Não

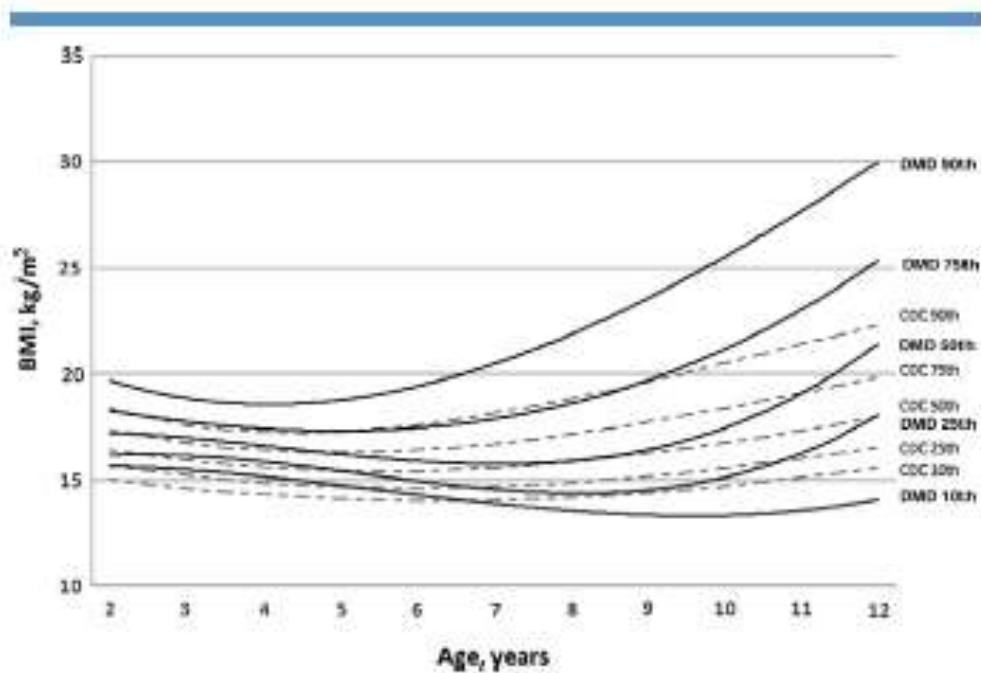
## ANEXO 1

Curvas de Crescimento para pacientes com DMD

## Estatura / Idade



## Índice de Massa Corporal / Idade



## ANEXO 2

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**

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

**Projeto: CAAE – 07370913.7.0000.5149**

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

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de julho de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do estado nutricional e da taxa de metabolismo de repouso de crianças e adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

  
**Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**



## ANEXO 3

Ata da Defesa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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

UFMG

**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA  
GICELE MENDES CHAGAS**

Realizou-se, no dia 12 de junho de 2015, às 09:00 horas, sala 60/62, andar térreo da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "PERFIL NUTRICIONAL E METABOLISMO DE REPOUSO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE", apresentada por GICELE MENDES CHAGAS, número de registro 2013852261, graduada no curso de NUTRIÇÃO, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelas Professoras Doutoras: Juliana Gurgel Giannetti - Orientadora (UFMG), Maria Goretti Moreira Guimarães Penido - Coorientadora (UFMG), Zilda Maria Alves Meira (UFMG) e Joana Ferreira do Amaral (UFOP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de junho de 2015.

  
Prof.ª Juliana Gurgel Giannetti (Doutora)

  
Prof.ª Maria Goretti Moreira Guimarães Penido (Doutora)

  
Prof.ª Zilda Maria Alves Meira (Doutora)

  
Prof.ª Joana Ferreira do Amaral (Doutora)

## ANEXO 4

Folha de Aprovação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL NUTRICIONAL E METABOLISMO DE REPOUSO DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

## GICELE MENDES CHAGAS

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 Ciências da Saúde.

Aprovada em 12 de junho de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof.ª Juliana Gurgel Giannetti - Orientadora  
UFMG

Prof.ª Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
UFMG

Prof.ª Zilda Maria Alves Meira  
UFMG

Prof.ª Joana Ferreira do Amaral  
UFOP

Belo Horizonte, 12 de junho de 2015.