

ERIKA CHRISTINA GOUVEIA DA CONCEIÇÃO

“Análise observacional de aquisições motoras em crianças portadoras de Amiotrofia Espinal Tipo I submetidas à intervenção medicamentosa com ácido valpróico”

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Joaquina Marques-Dias

SÃO PAULO

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Conceição, Erika Christina Gouveia

Análise Observacional de Aquisições Motoras em Crianças Portadoras de Amiotrofia Espinal do Tipo I Submetidas à Intervenção Medicamentosa com Ácido Valpróico / Erika Christina Gouveia da Conceição. – São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia

Orientadora: Maria Joaquina Marques-Dias

Descritores: 1. Avaliação/métodos 2. Atividade motora 3. Atrofias musculares espinais na infância 4. Ácido valpróico

USP/FM/SBD-163/08

*DEDICO ESTE TRABALHO AOS PACIENTES QUE
PARTICIPARAM DESTA DISSERTAÇÃO E A SEUS PAIS POR
TODA A DISPONIBILIDADE E ACIMA DE TUDO
POR ME ENSINAR O VERDADEIRO
VALOR DA VIDA*

À Profa. Maria Joaquina Marques-Dias, pela sua orientação não só acadêmica, mas também pessoal, pelo estímulo e por toda sua pró-atividade dedicada à minha dissertação.

À Fisioterapeuta Márcia Cristina Bauer Cunha pela valiosa colaboração neste trabalho, pelo apoio em todos os momentos e acima de tudo pelo presente de sua amizade.

À Fisioterapeuta Tatiana Mesquita e Silva pela análise estatística dos dados, pelo incentivo sempre e pela valiosa amizade dedicada.

À Fisioterapeuta Anna Carolina Xavier e Chaves pelo auxílio na execução do trabalho, pelo empréstimo de sua querida filha Manuela como modelo para as fotos e pela amizade.

À Fisioterapeuta Andréia de Moraes Santos pela amizade sincera, pelo auxílio no trabalho e por estar sempre me apoiando.

À Fisioterapeuta Illora Darbar pelo auxílio conceitual e por realizar um estudo semelhante onde está auxiliando outros pacientes com Amiotrofia Espinhal.

Aos Meus pais (Pedro e Dina) que sempre foram meus maiores incentivadores e torcedores, por todo carinho, amor e dedicação em todos os momentos da minha vida.

Aos Meus Avós (Manuel e Dorinha) por toda sabedoria de vida e por estarem sempre presente em minha vida.

Ao Meu amado esposo (Marcelo) pelo auxílio prestado e por sempre acreditar em meu potencial.

A Minha querida filhinha Marcella Christina que está a caminho e que me ensinará o valor de ser mãe para compreender este sentimento tão sublime.

Acima de tudo a DEUS por ter me proporcionado mais esta conquista e por me dar força sempre !!!

Listas

Resumo

1. INTRODUÇÃO	01
2. PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA	07
2.1 Alterações Musculares nos Diferentes Tipos de AEP	07
2.1.1 AEP Tipo I (Werdning Hoffman)	07
2.1.2 AEP Tipo II (Intermediária)	12
2.1.3 AEP Tipo III (Kugelberg Wellander)	13
2.2 Métodos de Avaliações de Habilidades Funcionais na AEP	14
2.3 Tratamento Medicamentoso na AEP	16
3. OBJETIVOS	19
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
4.1 Casuística	20
4.2 Desenho do Estudo	20
4.3 Critérios de Inclusão	20
4.4 Critérios de Exclusão	21
4.5 Considerações Sobre Questões Éticas da Pesquisa	21
4.6 Métodos	22
4.6.1 Avaliação da Aquisição Motora	22
4.6.2 Distribuição das Avaliações	24
4.7 Análise Estatística	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Análise Descritiva das Aquisições Motoras	28
5.2 Análise dos Dados Quantitativos	28
5.2.1 Pontuação da Análise de Aquisição Motora dos Pacientes	28
A. Aquisição Motora de Cervical e Decúbito Lateral	29
B. Aquisição Motora de Membros Superiores	30
C. Aquisição Motora de Membros Inferiores	31
5.2.2 Pontuação da Aquisição Motora de cada Paciente	32
A. Paciente Número 07	33
B. Paciente Número 08	34
C. Paciente Número 11	35
D. Paciente Número 13	36
E. Paciente Número 14	37
5.4 Análise de Concordância entre as Avaliadoras	38

6. DISCUSSÃO	42
6.1 Aquisição Motora	43
6.2 Avaliação Motora	44
6.3 Ácido Valpróico	45
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
8. ANEXOS	47
9. REFERÊNCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS

Ácido Desoxirribonucléico (DNA)

Amiotrofia Espinal Progressiva (AEP)

Amiotrofia Espinal Progressiva Tipo I (AEP-I)

Amiotrofia Espinal Progressiva Tipo II (AEP-II)

Amiotrofia Espinal Progressiva Tipo III (AEP-III)

Centímetros (cm)

Creatinofosfoquinase (CPK)

Decúbito Dorsal (DD)

Decúbito Lateral (DL)

Doenças Neuromusculares (DNM)

Eletroneuromiografia (ENMG)

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP)

Instituto da Criança (ICr)

Manual Muscular Test (MMT)

Membros Inferiores (MMII)

Membros Superiores (MMSS)

Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP)

Recém Nascido (RN)

Síndrome da Criança Hipotônica (SCH)

Survival Motor Neuron (SMN)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Habilidade Máxima de Sentar com Apoio	02
Figura 2: Diminuição do Reflexo de Preensão	03
Figura 3: Hipotonia Grave	08
Figura 4: Característica de Batráquio	08
Figura 5: Músculos Bulbares e Faciais Acometidos	09
Figura 6: MMII mais Afetados que os MMSS	09
Figura 7: Músculos Proximais mais Afetados que os Distais	09
Figura 8: Deformidade de Caixa Torácica	10
Figura 9: Posicionamento Adequado para Avaliação	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Situação dos pacientes com AEP-I avaliados	26
Tabela 2: Características de Idade e Sexo dos pacientes com diagnóstico de AEP-I	29
Tabela 3: Análise de aquisição motora paciente número 07.....	33
Tabela 4: Análise de aquisição motora do paciente número 08	34
Tabela 5: Análise de aquisição motora do paciente número 11	35
Tabela 6: Análise de aquisição motora do paciente número 13	36
Tabela 7: Análise de aquisição motora do paciente número 14	37
Tabela 8: Teste de concordância	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Análise da aquisição motora de cervical e decúbito lateral dos pacientes ativos	29
Gráfico 2: Análise da aquisição motora de membros superiores dos pacientes ativos	30
Gráfico 3: Análise da aquisição motora de membros inferiores dos pacientes ativos	31

CONCEIÇÃO, ECG. Análise Observacional de Aquisição Motora em Crianças Portadoras de Amiotrofia Espinal do Tipo I Submetidas à Intervenção Medicamentosa com o Ácido Valpróico [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 85p.

A amiotrofia espinal (AEP) é a mais freqüente das doenças neuromusculares (DNM) responsáveis pela Síndrome da Criança Hipotônica (SCH), causada pela degeneração das células do corno anterior da medula espinhal. O comprometimento neurológico se estabelece de forma rápida e intensa nos primeiros meses de vida de tal maneira que, em pouco tempo, a única atividade motora voluntária persistente pode ser a motricidade ocular. O Ácido Valpróico é um medicamento de fácil aquisição e administração, demonstrou-se eficaz em evitar a deleção do exon 7, o que prolongaria ainda mais a sobrevivência dos neurônios. Com base nesta nova perspectiva terapêutica para esta drástica doença e por não existir nenhuma forma de avaliação motora validada e de fácil reprodutibilidade, foi desenvolvido um protocolo de avaliação física-funcional para acompanhamento deste grupo de pacientes e de outros com a SCH, com o objetivo de avaliar quantitativamente e qualitativamente a evolução de aquisição motora nos pacientes, selecionando provas funcionais e criando uma nova forma de avaliação utilizando o recurso da filmagem para posterior examinação, de fácil aplicação em consultório, que permitam uniformizar a interpretação dos resultados em diferentes pesquisas ou individualmente ao longo de um acompanhamento clínico. Cinco pacientes com AEP-I, com idades variando de 04 a 18 meses, sem a necessidade de auxílio respiratórios, e submetidos à intervenção medicamentosa com o Ácido Valpróico, foram avaliados em 05 visitas, totalizando um acompanhamento de 2 meses e meio. A análise das aquisições motoras obedeceu a um roteiro de movimentação utilizando a filmagem e posteriormente atribuindo uma pontuação. Os resultados demonstraram que todas as crianças participantes do estudo não apresentaram piora do quadro motor, o que seria esperado pela evolução natural da doença. Consideramos assim que: os pacientes submetidos à intervenção medicamentosa com o Ácido Valpróico apresentaram uma tendência à melhora das aquisições motoras, em relação ao descrito na evolução natural da doença e a utilização da filmagem como método de análise de aquisição motora se mostrou ser um recurso eficaz no acompanhamento da evolução motora dos pacientes.

Palavras Chaves: Amiotrofia Espinal do Tipo I; Amiotrofia Espinal; Ácido Valpróico/uso terapêutico; Avaliação Motora; Aquisição Motora; Movimentação.

CONCEIÇÃO, ECG. Observatory Analyse of Motor Gain in Type I Spinal Amyotrophy Children with Valproic Acid use [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 85p.

The spinal muscle atrophy (SMA) is the most frequent neuromuscular disease responsible for Hypotonic Children Syndrome (HCS). SMA is caused by anterior horn cells degeneration in the narrow. The neurological impairment is quickly and strongly established in the first months of life, so, after few months, the only movement that the children can do is moving the eyes. The Valproic acid is a drug easy to buy and to manage, and seems to avoid exon 7 deletion, which could prolong the neurons life. By this new therapeutic knowledge, and for don't exist a validate and easy to reproduce way to evaluate the motor function, there were made a functional evaluation protocol to follow the group of patients with SMA and other patients with HCS, with the purpose to qualify and to quantify the motor gain in these patients, creating a new form to evaluate, using film to exam in the end. It's easy to apply in the office and can became the only way to evaluate the results in different trials. There were evaluate five patients with SMA type 1, ages from 04 to 18 months, without respiratory assistance use, underwent to Valproic acid intervention. They were evaluated in five visits, in a total 2 years and a half of following. The motor acquisitions were made from the film and scores.

The results showed that no one off al children presented a motor loss, which would be expected for the natural evolution of SMA type 1. Consequently, the patients that underwent to valproic acid trial presented a tendency to gain motor abilities when compared to the natural evolution of the disease and the film as an analyze method seem to be an efficient way to follow the motor evolution of these patients.

Key words: Spinal Muscle Atrophy type I; Spinal Muscle Atrophy; Valproic acid /therapeutic use; motor evaluation; Motor Acquisition; Movements.

1. INTRODUÇÃO

A amiotrofia espinal (AEP) é a mais freqüente das doenças neuromusculares (DNM) responsáveis pela Síndrome da Criança Hipotônica (SCH), causada pela degeneração das células do corno anterior da medula espinal (HARDART & TRUOG, 2003). A sintomatologia consiste em déficit motor progressivo e simétrico dos membros atingidos, e às vezes, pode acometer a musculatura inervada pelos nervos cranianos.

A doença foi descrita há mais de cem anos por *Werdning* e *Hoffmann* que enfatizaram os seus aspectos clínicos e patológicos (IANNACCONE et al., 2000-2002).

HEUBNER (1888) fez a primeira descrição de AEP infantil, porém *Werdning* propôs a causa da doença em dois artigos publicados. No primeiro, descreveu dois irmãos que, desde a idade de dez meses, apresentavam fraqueza simétrica progressiva nos membros inferiores (MMII) com generalização desta posteriormente. Esses pacientes nunca tiveram a habilidade de sentar sozinhos e apresentavam ausência do reflexo aquileu. Em um deles, cujo óbito foi aos três anos de idade, havia atrofia do neurônio motor espinal e do V e VII pares cranianos. No segundo relato, *Werdning* descreveu quatro pacientes de duas famílias (incluindo os dois previamente descritos) (apud WERDNING, 1894).

A AEP possui herança autossômica recessiva, existindo raríssimos casos de herança autossômica dominante (DUBOWITZ, 1996); apresenta uma incidência de aproximadamente 1:10000 nascidos vivos (PETRUSEWIEZ et al., 2005), com uma freqüência calculada de 1/40-1/60 de portadores (SAKAKIHARA et al., 2000; PETRUSEWICZ et al., 2005).

A classificação das AEP's é controversa. Em 1992 no Consórcio Internacional de Amiotrofias Espinhais foram dotados os critérios de classificação definindo idades de início de acometimento e morte (MUNSAT & DAVIES, 1992).

1. AEP Tipo I (Grave): com início desde o nascimento até seis meses de vida; os pacientes não são capazes de sentar sem suporte e o óbito ocorre na maioria das vezes até os vinte e quatro meses de vida.

2. AEP Tipo II (Intermediária): com início depois dos seis meses de vida; os pacientes são capazes de sentar, porém incapazes de ficar em pé ou deambular normalmente e o óbito ocorre após os vinte e quatro meses de vida.

3. AEP Tipo III (Benigna): com início após os doze meses de vida; os pacientes são capazes de ficar em pé e deambular e o óbito acontece na fase adulta.

Em 1999 uma revisão do Centro Neuromuscular Europeu (ENMC), no 59º Workshop Internacional, adotou a seguinte classificação (ZERRES et al., 1999):

1. AEP Tipo I (Werdnig Hoffman): pacientes que nunca irão sentar sozinhos (Figura 1).
2. AEP Tipo II (Intermediária): pacientes que podem sentar sozinhos, mas nunca irão andar.
3. AEP Tipo III (Kugelberg Wellander): pacientes que podem andar sem apoio:
 - Tipo III A: idade de início menor que três anos;
 - Tipo III B: idade de início entre três e trinta anos.
4. AEP Tipo IV (Adulta): pacientes com idade de início maior que trinta anos. Neste tipo não se tem certeza se o locus genético seria o mesmo 5q.



Figura 1: Habilidade Máxima de Sentar com Apoio

Os sintomas clínicos dos quatro grupos de AEP's incluem (CHIARINI, 2005; PETRUSEWICZ et al., 2005):

- Hipotonia Grave: evidente nos primeiros meses de vida (somente nos tipos I ou II);
- Fraqueza e atrofia muscular simétrica (predominante na musculatura proximal das cinturas pélvica e escapular);
- Tremor de dedos e mãos;
- Fasciculação da musculatura da língua;
- Reflexos tendíneos abolidos ou diminuídos;
- Em estágios mais avançados contraturas de alguns grupos musculares;
- O diafragma e os músculos extra-oculares permanecem íntegros antes de estágios avançados da doença e não existe comprometimento do sistema sensorial, a não ser excepcionalmente.

A fraqueza da musculatura respiratória nos pacientes com AEP-I é responsável pelo choro e tosse fraca, subdesenvolvimento de caixa torácica e pulmões, diminuição dos reflexos de preensão (Figura 2) e sucção, e dificuldade respiratória predispondo o paciente a pneumonias (CHUNG et al., 2004; CHIARINI et al., 2005).

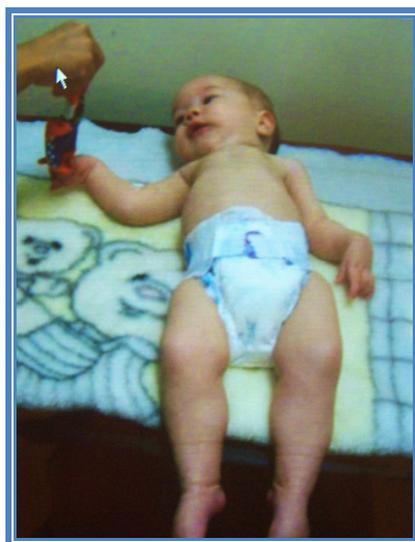


Figura 2: Diminuição do Reflexo de Preensão

Nessa afecção todos os músculos são acometidos pelo processo de atrofia neurogênica ou secundária, sendo afetados posteriormente o diafragma, os músculos distais dos membros e os oculomotores. O prognóstico fatal da AEP-I decorre da perda progressiva das células neuronais que inevitavelmente causa a fraqueza e atrofia progressivas da musculatura respiratória (SAKAKIHARA et al., 2000).

Geneticamente, a biologia molecular possibilitou, nos últimos anos, grandes avanços na compreensão fisiopatogenica das AEPS desde que se encontrou um defeito no locus 5q11.2-13.2 (LEFEBVRE et al., 1995; PETRUSEWICZ et al., 2005); os genes responsáveis pelas alterações são o *survival motor neuron gene* (SMN) e o *neuronal apoptosis inhibitory protein gene* (NAIP), ambos implicados no mecanismo que origina a degeneração dos motoneurônios (BOTIJA et al., 2002; BRICHTA et al., 2003; KERNOCHAN et al., 2005). Embora não se conheça exatamente de que forma isto acontece, na expressão fenotípica estaria implicado o SMN, ao passo que a disfunção do NAIP seria responsável pela gravidade da doença (REED, 2002; KERNOCHAN et al., 2005).

O diagnóstico da AEP pode ser definido pelo estudo eletroneuromiográfico (ENMG) que demonstra diferenças espontâneas como fibrilações, fasciculações e ondas positivas, sinais decorrentes da desnervação que ocorre nessa moléstia. A velocidade de condução nervosa mostra padrões normais ou levemente diminuídos.

A biópsia muscular que, após o surgimento do teste molecular, tornou-se dispensável pode apresentar “*type grouping*”, sinais de reinervação e presença de fibras atróficas bem como outras hipertrofiadas (PANIGRAHI et al., 2002).

Entretanto, o exame com padrão ouro no diagnóstico da AEP é o estudo molecular do ácido desoxirribonucléico (DNA) que mostra a deleção do gene (SMN) em 92% dos casos (PANIGRAHI et al., 2002).

O aconselhamento genético dos pais após a confirmação diagnóstica de um filho afetado é de extrema importância visto o alto risco de recorrência da mutação, 25% em uma outra gravidez (FENG & TOSHIYUKI, 2003).

Até recentemente, nenhuma estratégia terapêutica havia sido testada. O mecanismo molecular da AEP é conhecido desde a década de 90 (LEFEBVRE et al., 1995, ROY et al., 1995): o gene SMN possui uma cópia telomérica (gene SMN1) e uma cópia centromérica (gene SMN2) que pode faltar em 5 a 10% da população normal, porém está sempre presente nos pacientes com AEP-I. A maior parte da proteína SMN completa vem do gene SMN1 porque durante a transcrição do gene SMN2 o exon 7 é freqüentemente excluído, o que codifica uma proteína normal, porém truncada e rapidamente degradável.

O gene SMN2 possui diversas cópias e no indivíduo afetado o número de cópias determina os diferentes fenótipos (FENG et al., 2005):

- uma ou duas cópias: AEP-I tipo I (até 20% de proteína SMN);
- três cópias: AEP-II ou forma intermediária;
- três a quatro cópias: AEP tipo III;
- cinco cópias: parentes portadores (60% de proteína SMN) .

A mutação em homozigose da SMN1 resulta na falta da proteína completa e, embora seja retida pelo menos uma cópia do gene SMN2, a maior parte da proteína resultante está truncada e apenas uma parte menor está completa, mas não é suficiente para manter a função do motoneurônio (SUMNER, 2006)

O progresso no entendimento do mecanismo molecular da AEP abre um vasto campo para testes terapêuticos para a doença (IANNACCONE et al., 2002).

BRICHTA et al., 2003, demonstraram que o tratamento de cultura de fibroblastos de pacientes com Ácido Valpróico em doses terapêuticas aumentou o nível da SMN2 de duas a quatro vezes.

O Ácido Valpróico, droga muito bem conhecida no tratamento de epilepsia, mostra ter esta propriedade em cultura de fibroblastos de pacientes com AEP por ativar o promotor da proteína SMN2 e por evitar a deleção do exon sete no seu produto gênico (ANDREASSI et al., 2001; SUMNER et al., 2003). Em vista dos novos protocolos de tratamento desenvolvidos mundialmente, faz-se necessário definir uma forma de avaliação específica que possibilite verificar e quantificar a eficácia de um determinado tipo de tratamento, de forma prática, e de aplicabilidade simples nos pacientes ambulatoriais em nosso meio.

Deve-se ressaltar que na AEP-I em particular o comprometimento neurológico se estabelece de forma rápida e intensa nos primeiros meses de vida de tal maneira que, em pouco tempo, a única atividade motora voluntária persistente pode ser a motricidade ocular, o que torna os métodos de avaliação específicos ineficientes para esta faixa etária e para a rápida progressão da doença.

Sendo assim, objetivamos estabelecer uma avaliação objetiva dirigida aos pacientes portadores de AEP-I no Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Clínica Neurológica e no Ambulatório de Neuropediatria do Instituto da Criança (ICr), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), submetidos ao tratamento com Ácido Valpróico, para avaliar as possíveis aquisições motoras sendo utilizado uma análise observacional. Até o presente momento, não há estudos que definam e uniformize quais os melhores métodos de avaliação das crianças com AEP-I.

2. PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA

2.1 Alterações Motoras nos Diferentes Tipos de AEP'S

2.1.1 Amiotrofia Espinal Progressiva do Tipo I (AEP-I) (Werdnig Hoffmann)

O termo “bebê floppy” ou SCH é utilizado para denominar as crianças com tônus muscular diminuído em membros, tronco e musculatura crânio-facial (PRASAD & PRASAD, 2003).

Segundo REED (2002) e VASTA et al., (2005), a SCH envolve múltiplas etiologias cujo diagnóstico diferencial depende fundamentalmente da idade e do tipo de hipotonia que pode ser de origem central ou periférica neuromuscular. As hipotonias de origem central de afecções neurológicas supranucleares, ou seja, do sistema nervoso central (SNC), ao passo que de origem periférica ocorrem por acometimento direto da unidade motora desde o motoneurônio medular até o músculo, sendo parte integrante do quadro clínico das doenças neuromusculares (DNM).

A classificação da SCH sofreu significativa modificação ao longo dos últimos anos devido aos avanços do conhecimento da biologia e genética molecular das DNM. (JOHNSTON, 2003).

O recém nascido (RN) ou lactente com hipotonia grave de causa neuromuscular apresenta características semiológicas peculiares: a suspensão ventral evidencia a ausência de sustento da cabeça e os membros pendentes em deflexão (Figura 3); a tração pelas mãos (manobra do arrasto) na posição supina também denota a falta de sustento da cabeça; nos membros inferiores, observa-se atitude em batráquio, com hiperabdução das coxas (Figura 4), e nos membros superiores, a manobra da “écharpe” denota acentuada falta de resistência à movimentação passiva, com os cotovelos cruzando-se além da linha média, sem que se formem ângulos articulares (PRASAD & PRASAD, 2003; BACH, 2004).



Figura 3: Hipotonia Grave

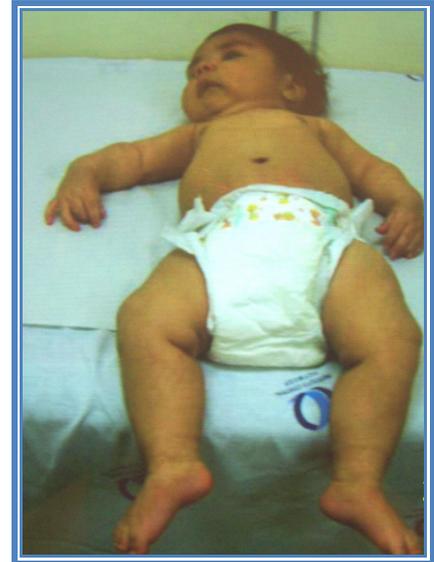


Figura 4: Característica de Batráquio

Durante os últimos meses de gestação, a gestante pode perceber que os movimentos do feto são diminuídos ou não ocorrem. Quando questionadas acerca da modificação dos movimentos fetais, aproximadamente um terço das mães reconhece os sintomas; entretanto, isso raramente é referido de modo espontâneo (BACH et al., 2000).

Em mais da metade dos pacientes, a anormalidade motora é notada ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Em alguns casos a criança é normal nas primeiras semanas de vida e, a partir daí, a fraqueza surge de forma progressiva.

Particularmente na AEP-I, os músculos faciais e bulbares apresentam-se comprometidos, o que pode tornar a amamentação difícil (Figura 5). Os membros inferiores (MMII) são mais afetados do que os membros superiores (MMSS) (Figura 6) e, de regra, os músculos proximais estão mais comprometidos do que os distais (Figura 7) (REED, 2002).



Figura 5: Músculos Bulbares e Faciais Acometidos

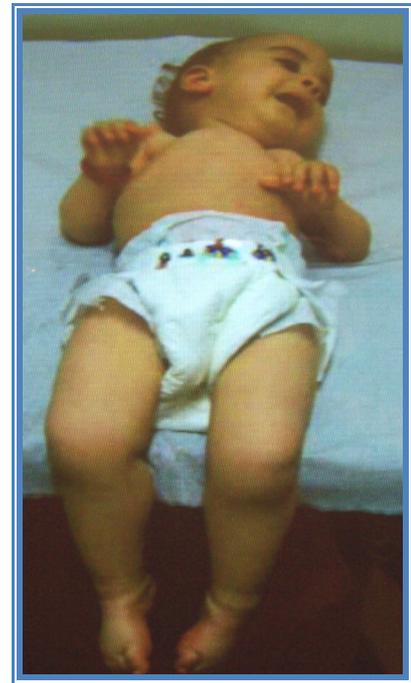


Figura 6: MMII mais Afetados que os MMSS

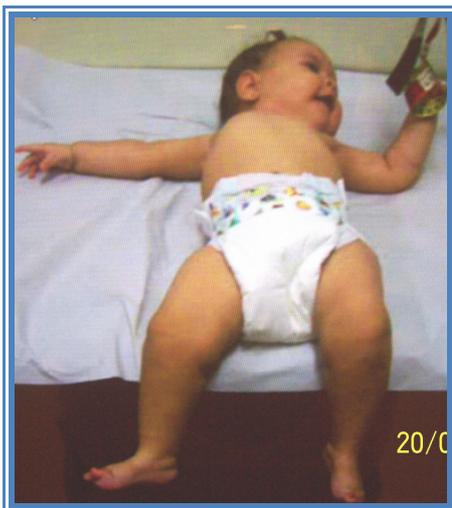


Figura 7: Músculos Proximais mais Afetados que os Distais

Os pais, geralmente, sentem dificuldade em informar o momento exato dos primeiros sintomas e somente quando há uma falha em uma etapa característica do desenvolvimento, como sustentar a cabeça, ou movimentar os membros contra a gravidade, percebem que algo não vai bem.

As contraturas musculares podem instalar-se rapidamente, principalmente nos músculos adutores das coxas e rotadores internos dos ombros, levando o lactente a assumir postura característica, além de deformidade de caixa torácica (Figura 8), (DUBOWITZ, 1996).



Figura 8: Deformidade da Caixa Torácica

Em crianças capazes de movimentar os membros pode ocorrer um ligeiro tremor associado, porém não tão percebido como nas formas mais crônicas (PRASAD & PRASAD, 2003).

Para RAVIT et al., (2001) as alterações da AEP-I iniciam-se intra-útero ou nos primeiros meses de vida e freqüentemente resultam no óbito em média aos vinte e quatro meses de idade por complicações respiratórias. Os lactentes apresentam diminuição da mobilidade voluntária, fraqueza muscular generalizada, e incapacidade para sustentar a cabeça. Os músculos faciais e extra-oculares não são afetados, porém a fraqueza da musculatura bulbar está freqüentemente presente; devido cognição normal, a criança sorri facilmente e cativa enfermeiras, médicos e fisioterapeutas.

A respiração destes pacientes apresenta movimentos paradoxais do tórax, de modo que durante a inspiração, a descida do diafragma causa maior abaulamento do tórax e elevação do abdômen. A respiração torna-se quase totalmente diafragmática (ENGEL & BANKER, 1973).

Nos pacientes com AEP-I, as alterações respiratórias envolvem principalmente a musculatura intercostal e o comprometimento do diafragma ocorre posteriormente. A fraqueza da musculatura intercostal é responsável pela deformidade triangular da caixa torácica e abaulamento das costelas, resultando em atelectasias recorrentes e infecções broncopulmonares (IOOS et al., 2004). O acúmulo de saliva na nasofaringe resulta em movimentos respiratórios diminuídos, fracos e borbulhantes.

As fasciculações da língua são vistas em cerca de 50% dos pacientes, surgindo como pequenos e discretos sulcos que parecem estar perto da superfície e não devem ser confundidas com o leve tremor da língua em repouso, observado em crianças normais (BACH, 2004).

Além da forma de AEP-I clássica devida a mutações no gene SMN no 5q12.2-q13.3, que é abordada no presente trabalho, existem outras formas de AEP de início precoce que apresentam grande heterogeneidade clínica/genética, manifestando quadro motor puro ou associado com: déficits sensitivos; hipoplasia cerebelar; surdez; cardiopatia congênita; artrogripose; fraturas ósseas ao nascimento. Entretanto, além da forma clássica apenas outro subtipo de AEP encontra-se identificado molecularmente: é a AEP-I com comprometimento diafragmático (SMARD) devida a mutações no gene (IGHMBP2) em 11q13 (BERTINI et al., 1989).

Posteriormente, GROHMANN et al., (1999) também apresentaram nove pacientes semelhantes, de três famílias distintas com o tipo de AEP diafragmática e quadro clínico semelhante ao descrito por Bertini. Porém este novo tipo de AEP diafragmática é causada por alteração no locus 11q13-q21.

2.1.2 Amiotrofia Espinal Progressiva do Tipo II (AEP-II) (Intermediária)

Esta forma inicia-se na segunda metade do primeiro ano de vida, de modo insidioso que os pais mostram dificuldade em notar quando ocorrem os primeiros sinais e sintomas. O médico é consultado quando a fase do desenvolvimento, como o em pé com apoio, está atrasado ou não acontece (ZERES et al., 1997).

A maior parte das crianças é capaz de movimentar os MMSS e MMII, de levantar a cabeça a partir da posição inclinada e cerca de um terço são capazes de rolar em algum estágio de sua vida. A habilidade de sentar acontece somente com apoio, ou sozinha por um breve período de tempo, assim necessita de uma cadeira de rodas para se locomoverem a partir do segundo ou terceiro ano de vida. As crianças que conseguem sentar sozinhas permanecem com a coluna ereta, inclinando-se para as laterais, ou ficam encurvadas com a coluna formando um arco, e são sustentadas pela resistência dos ligamentos do que pelos músculos (CUNHA, 1994).

A escoliose e as contraturas geralmente desenvolvem-se precocemente nos pacientes que são dependentes da cadeira de rodas e pode ocorrer perda da habilidade de sentar, o que não é um sinal de prognóstico negativo quanto à expectativa de vida. Contudo, pacientes com AEP-II que conseguem ficar em pé mostram melhor prognóstico do que aqueles que não podem e, geralmente, não têm prejuízo respiratório, além de demorarem mais para desenvolver fraqueza distal dos MMSS (ZERES et al., 1997).

É difícil avaliar a evolução da doença, após a fraqueza muscular progressiva inicial, a doença pode permanecer estática ou apresentar pequenos períodos de piora. O evento terminal é a insuficiência respiratória, que pode ser provocada tanto pelo aumento da deformidade do tórax, quanto pela fraqueza progressiva dos músculos respiratórios (DUBOWITZ, 1996).

Os músculos intercostais são poucos afetados não havendo evidência de dificuldade respiratória no início da doença e desenvolvendo-se mais tardiamente (BACH, 2004). A força muscular tende a permanecer estável, porém alguns pacientes podem até mostrar

uma melhora que ocorrer devido à reinervação das fibras musculares por outros neurônios. Ainda existem casos que demonstram deteriorização das forças, a qual pode ser gradual ou insidiosa.

2.1.3 Amiotrofia Espinal Progressiva do Tipo III (AEP-III) (Kugelberg Wellander)

A AEP-III é geralmente diagnosticada entre as idades de cinco (05) e quinze (15) anos, apesar de poder iniciar-se mais cedo. Existem descrições na literatura nas quais o início pode ser na fase adulta (DUBOWITZ, 1996). A expectativa de vida não é muito reduzida e o curso é caracterizado por progressão lenta com períodos de estabilidade aparente.

A doença inicia-se gradualmente, com fraqueza muscular ascendente. Os músculos da cintura pélvica estão entre os primeiros a serem afetados e com isso provocam dificuldade no padrão de marcha. Com a piora da fraqueza muscular, a marcha torna-se vagarosa e dificultosa e surgem dificuldades de subir e descer escadas ou rampas. Esta fraqueza irá progredir tornando a força muscular da cintura pélvica fraca, associada à fraqueza da cintura escapular (CUNHA, 1994).

Deformidades são raras na fase inicial da doença, apesar de ser a fraqueza muscular da cintura pélvica a responsável por uma postura lordótica de compensação. Esta evolução é lenta ao ponto de permitir ao paciente a marcha durante dez, vinte e até trinta anos após o aparecimento da doença (ZERRES et al., 1997). A fraqueza muscular dos MMSS é mais comprometida dos estágios finais da doença.

Os músculos das mãos e antebraço serão os últimos afetados. A força muscular dos MMII é menor do que nos MMSS e a musculatura distal é mais afetada que a proximal. A fraqueza muscular dos extensores e flexores da cervical é também notada, de forma que os pacientes encontram dificuldade em levantar a cabeça do travesseiro. Podem aparecer deformidades esqueléticas, cifoescoliose e contraturas no estágio tardio da doença

(DUBOWITZ, 1996). Fasciculações são encontradas em cerca de metade dos pacientes em algum estágio da doença, aparecendo ao redor dos ombros e quadris.

Devida a heterogeneidade clínica nas AEP-III foram divididos subgrupos em IIIa (início antes dos três anos de idade) e IIIb (início entre os três e trinta anos de idade). Entre esses dois tipos há uma grande diferença na probabilidade de continuar deambulando, por razões ainda não esclarecidas. Isto é aplicável para um grande grupo, mas, prever o prognóstico de um paciente ainda não é possível, pois existem pacientes IIIa com um curso estável que poderá andar por décadas (LIN et al., 2005).

2.2 Métodos de Avaliação de Habilidades Funcionais na AEP

O médico pediatra é quem tem primeiro contato com a criança afetada e o neuropediatra costuma ser solicitado para a avaliação de um RN ou lactente hipotônico.

Na avaliação seqüencial do desenvolvimento do paciente, na fase de lactente, tanto o neurologista infantil quanto o fisioterapeuta freqüentemente utilizam os mesmos instrumentos para observar a aquisição do controle postural, a evolução dos movimentos voluntários necessários à exploração do ambiente e a atividade funcional independente (AMORIN et al., 2002).

Existem diversos testes padronizados para a verificação do desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes, que devem ser aplicados conforme a orientação dos autores, a fim de garantir consistência no procedimento de testagem (CHAGAS & MANCINI, 2004).

PRECHTL et al., (1997) efetuaram a observação dos movimentos generalizados típicos dos primeiros meses do desenvolvimento do RN pré-termo e a termo, por meio de filmagens que costumam ser utilizadas na despistagem de alguns sinais de paralisia cerebral. Esses autores sugerem uma adaptação deste modelo observacional para a avaliação de lactentes com o diagnóstico de AEP-I face à escassa ou quase ausente movimentação ativa completa, que seria compatível com a idade.

FINKEL et al., (2005) analisaram o comportamento motor de crianças com AEP-I para estabelecer um protocolo de avaliação motora. Utilizaram os testes do desempenho motor de bebês (Test of Infant Motor Performance – TIMP) e a escala de desenvolvimento motor de Peabody (PDMS-2), escalas já padronizadas, para verificar sua eficácia na avaliação dos pacientes com essa afecção. A primeira delas avalia o desempenho motor de bebês de zero a quatro meses de idade corrigida e a segunda o desenvolvimento motor de zero a quarenta e dois meses e a motricidade fina, porém de aplicabilidade difícil e de custo alto. Para adquirir estas escalas além do alto custo, é necessário realizar um treinamento prévio, com os autores, para estar apto a sua aplicação e reprodução.

Para as AEP'S II e III existem diversas formas de avaliação motora, pois estes pacientes possuem um grau de força muscular maior, habilidade motora melhor e, acima de tudo idade superior o que na maioria das vezes é essencial para aplicabilidade das escalas.

Entre as diversas escalas utilizadas citam as seguintes (RUSSMANN et al., 1996; IANNACCONE et al., 2002 - 2003): Vignos Lower-Extremity Scale (avalia função de MMII), Brooke Upper-Extremity Scale (avalia função de MMSS), Medical Research Council Scale (MRC), Richmond Quantitative Measurement System e Gross Motor Function Measure (GMFM) que avaliam, as habilidades para realizar movimentos mais complexos de deitar, rolar, sentar, engatinhar, ajoelhar-se, levantar-se, andar, correr e saltar; e PedsQL Neuromuscular Module for Parents (QOL) que avalia percepção dos pais e pacientes de acordo com a faixa etária, sobre a doença, suas frustrações e esperanças.

Outras escalas bastante utilizadas são (STEFFENSEN et al., 2001; MAIN et al., 2003; BERARD et al., 2005): Hammersmith Motor Ability Score (analisa função motora em crianças com DNM, sobretudo com mobilidade reduzida); Índice de Barthel (analisa as atividades de vida diária e verifica o grau de independência do paciente); Motor Functional Measure (MFM) (analisa função em pé, transferências, função motora proximal e distal); Egen Klassifikation (EK) (analisa a função motora para pacientes com estágios tardios de DNM, ou seja, cadeirantes).

Existem também outras escalas que foram aplicadas em pacientes com AEP-II e III para avaliar a eficácia de algumas medicações em melhorar a habilidade motora.

MILLER et al., (2001) em um estudo randomizado duplo cego que avaliava a possível ação terapêutica da gabapentina, ao longo de um ano em pacientes com AEP II e III usaram as medidas de força muscular bilateral de flexão de cotovelos, e aperto de mãos, uma escala funcional adaptada da escala padronizada nos EUA para Esclerose Lateral Amiotrófica (Anonymous) (MC GUIRE, 1996), a avaliação da habilidade funcional de MMII sem testes específicos e um questionário de impacto da doença sobre a qualidade de vida.

MERCURI et al., (2004) empregaram a escala Hammersmith Motor Ability Score como forma de avaliação em pacientes com AEP II submetidos ao tratamento medicamentoso com Fenilbutirato.

2.3 Tratamento Medicamentoso na AEP

Até recentemente, nenhuma experiência terapêutica havia sido testada. As informações relacionadas à natureza e à função da proteína SMN e a viabilidade de novos agentes farmacológicos, abriram-se campo para testes clínicos em AEP'S (IANNACCONE et al., 2002).

As pesquisas sobre tratamento medicamentoso, apesar de terem começado posteriormente, estão se desenvolvendo mais rapidamente e incluem grande número de mecanismos de ação (SUMNER, 2006) que tem como objetivo:

1. Aumentar o nível da proteína SMN:
 - 1a. ativar o gene SMN2;
 - 1b. evitar a exclusão do exon 7 no gene SMN2;
 - 1c. estabilizar a proteína SMN.

2. Estratégias de neuroproteção anti-apoptose;
3. Uso de células tronco e terapia gênica.

Um dos tratamentos mais tentadores e factíveis na atualidade consiste na tentativa de ativar o gene SMN2, através de drogas inibidoras das histona-deacetilases (HDAC), tais como o fenilbutirato de sódio e o valproato de sódio. A primeira não forneceu bons resultados (MERCURI et al., 2007), porém há esperanças concretas em relação à segunda (BRICHITA et al., 2003; WEIHL et al., 2006). Além deles novos compostos inibidores das HDAC estão sendo investigados, particularmente benzamide M344 (RIESSLAND et al., 2006).

A tentativa de evitar a exclusão do exon 7 no gene SMN2 é uma estratégia em desenvolvimento que já se mostrou útil funciona *in vitro*, através de dois mecanismos (BERTINI et al., 2005; SUMNER, 2006):

- aumentar a produção de Htra2-β1, proteína normalmente presente no organismo que se liga diretamente a seqüências específicas de DNA em regiões que aumentam o *splicing*, assim funcionando como um fator corretor do *splicing* e facilitando a inclusão do exon 7;
- produzir oligonucleotídeos sintéticos que se ligam ao transcrito do SMN2, promovendo inclusão do exon sete durante o *splicing* (às vezes mimetizando outras proteínas naturais que atuam como fatores corretores do *splicing*).

Outras estratégias terapêuticas estão em estudo, sendo fundamental de acordo com os diferentes pesquisadores a uniformização de (WEIHL et al., 2006):

- protocolos clínicos, selecionando grupos de pacientes homogêneos, ou seja, formando subgrupos de acordo com a gravidade dentro da AEP-II e III;
- métodos de avaliação dos resultados do tratamento: como medidas da função motora e respiratória, bem como da qualidade de vida;

- procura de marcadores para avaliar a eficácia do tratamento;
- viabilizar tecnologias que permitam simplificar a dosagem do mRNA e da proteína SMN no sangue periférico; esclarecer até qual fase da evolução o tratamento pode melhorar o prognóstico, já que o papel da proteína SMN no desenvolvimento do motoneurônio parece indicar que o tratamento deve ser instituído muito precocemente.

3. OBJETIVOS

1. Analisar e descrever evolutivamente as possíveis aquisições motoras de pacientes com AEP-I atendidos e submetidos à intervenção medicamentosa com Ácido Valpróico no Ambulatório de Doenças Neuromusculares e de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do HC-FMUSP e no Ambulatório de Neuropediatria do ICr.
2. Avaliar se a análise observacional utilizando a filmagem é um recurso de fácil aplicação e pode ser reproduzida como forma de avaliação e acompanhamento dos pacientes com este tipo de afecção.
3. Testar um novo padrão de avaliação para as crianças com AEP-I e/ou SCH.
4. Contribuir para análise da eficácia da utilização do medicamento Ácido Valpróico em pacientes com AEP-I ou eventuais formas futuras de tratamento.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Este estudo foi desenvolvido na Disciplina de Neurologia Infantil, do Departamento de Neurologia da FMUSP nos seguintes ambulatórios do complexo HC-FMUSP:

- 1) Ambulatório de Doenças Neuromuscular da Clínica Neurológica do HC-FMUSP: triagem e encaminhamento dos pacientes com AEP-I;
- 2) Ambulatório de Neuropediatria do ICr: pacientes com AEP-I;
- 3) Unidade de Genética do ICr: diagnóstico molecular realizado no Laboratório do ICr.

De Novembro de 2005 a Dezembro de 2007, foram avaliados lactentes, com diagnóstico molecular confirmado de AEP-I, e de idade entre quatro e dezoito meses. Os pacientes foram encaminhados pela equipe médica dos Ambulatórios citados acima, que foram elucidados previamente sobre o caráter da pesquisa.

4.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo aberto, comparativo, longitudinal, da eficácia do tratamento com o Ácido Valpróico em pacientes com AEP-I.

4.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico de AEP-I, definido de acordo com o “Workshop” do Centro Neuromuscular Europeu;
- Pacientes cuja dificuldade respiratória, na primeira avaliação, não exija ventilação assistida;

- Consentimento dos pais ou responsáveis e assinatura do termo de concordância com o estudo (Anexo A).

4.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes com impossibilidade de assumir o compromisso com o protocolo de dois meses e meio, com visitas a cada quinze dias;
- Pacientes que não aderirem ao programa de intervenção medicamentosa.

Após a confirmação diagnóstica pela ENMG ou pelo exame molecular do DNA os pacientes passaram a receber orientação fisioterapêutica visando prolongar a evolução da fraqueza muscular e das contraturas, bem como ensinar a adequada mobilização da caixa torácica no sentido de evitar o acúmulo de secreção brônquica. Todos os pacientes que na avaliação inicial estavam inscritos em um programa de reabilitação com fisioterapia e/ou hidroterapia, foram encaminhados para estas modalidades terapêuticas.

4.5 Considerações Sobre Questões Éticas da Pesquisa

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisas – CAPPesq – da Diretoria do HC-FMUSP, sob o nº 568/06 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Nenhuma informação que permita identificar os pacientes incluídos no estudo foi ou será divulgada, de forma a garantir a privacidade e a confidencialidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados exclusivamente para os propósitos da pesquisa. Foi obtido o consentimento dos responsáveis pelos pacientes, já que o objeto de estudo refere-se a pacientes menores de idade.

4.6 Métodos

A coleta de dados dos pacientes foi realizada seguindo um protocolo previamente estruturado para tal fim que incluiu a aplicação dos seguintes testes (ANEXO B): verificação da aquisição motora utilizando a filmagem com o paciente em decúbito dorsal.

Os movimentos observados foram:

- Rotação de cervical;
- Sustentação da cervical em linha média;
- Rotação em decúbito lateral (DL);
- Flexão e extensão de ombros;
- Flexão e extensão de cotovelos;
- Flexão e extensão de dedos;
- Flexão e extensão de quadril;
- Flexão e extensão de joelhos;
- Dorsiflexão;
- Flexão plantar;
- Flexão e extensão de artelhos.

4.6.1 Avaliação da Aquisição Motora

Para a avaliação da aquisição motora do lactente, utilizou-se a filmagem com câmera digital Kodak® EasyShare modelo CX 7430.

Os pacientes foram posicionados em uma maca, em decúbito dorsal e com os MMII para fora da mesma, sem apoio (Figura 9). O fisioterapeuta orienta os pais / responsáveis ou familiares que façam com que a criança se movimente voluntariamente, chamando sua atenção com brinquedos, música, barulhos ou objetos pessoais.



Figura 9: Posicionamento adequado para avaliação

Essa estimulação visa a realização pela criança dos seguintes movimentos: Rotação de cervical; Sustentação da cervical em linha média; Rotação em decúbito lateral (DL); Flexão e extensão de ombros; Flexão e extensão de cotovelos; Flexão e extensão de dedos; Flexão e extensão de quadril; Flexão e extensão de joelhos; Dorsiflexão; Flexão plantar; Flexão e extensão de artelhos.

O fisioterapeuta se posiciona a frente do lactente e inicia a filmagem interagindo com o ele no sentido de também estimular sua movimentação; o tempo de filmagem não ultrapassa dois minutos, evitando a fadiga muscular que pode determinar diminuição da atividade e ser considerada uma diminuição de movimentação o que prejudicaria a análise dos dados.

Após a filmagem, o terapeuta atribui uma nota de 0 a 03 para cada movimentação que o lactente realiza relativamente aos segmentos descritos acima, sendo que 0 significa ausência da movimentação, 01 movimentação parcial sem vencer a força da gravidade, 02 movimentação parcial vencendo a força da gravidade e 03 movimentação completa.

Esta forma de pontuação foi criada por se tratar da análise de movimentação de um segmento, com base na forma clássica de avaliação do grau de força muscular já existente na literatura e denominado Manual Muscular Test (MMT) (KENDAL, 1980).

O MMT avalia a força muscular isolada de cada músculo e possui a seguinte pontuação: zero para ausência de contração muscular, um esboço de contração muscular, dois movimento ativo sem vencer a ação da gravidade, três movimento ativo contra a ação da gravidade, quatro movimento ativo contra uma resistência mínima e cinco movimento ativo contra uma resistência máxima, ou força normal.

4.6.2 Distribuição das Avaliações

Foram programadas cinco avaliações, acompanhando o protocolo médico para administração do Ácido Valpróico 20 – 30 mg / kg via oral. A avaliação número um coincidia com a prescrição da medicação para o lactente. Essas avaliações tinham um intervalo de quinze dias entre uma e outra, totalizando um acompanhamento de dois meses e meio.

Em cada visita ao ambulatório, o lactente passa pela avaliação médica e fisioterápica na qual será realizada a filmagem para avaliação de aquisição motora.

Em todas as avaliações os pais ou responsáveis foram questionados e ouvidos sobre a frequência e o desempenho dos lactentes nos serviços de reabilitação, sobre o quadro clínico dos mesmos e instruções de posicionamentos adequados em casa. Caso houvesse dúvidas, estas eram esclarecidas e se necessário, escrevia-se um relatório para o fisioterapeuta responsável pela reabilitação, com possíveis orientações e trocas de informações.

Após o período de coleta dos dados deste estudo o paciente segue no protocolo médico em acompanhamento no Ambulatório e, não apresentando dificuldades respiratórias, é agendado para avaliação médica e fisioterapêutica para consultas a cada três meses.

A metodologia acima descrita foi definida após várias pesquisas e verificação de uma não padronização de métodos avaliativos e por não existir nenhuma forma de avaliação na literatura com fácil reprodutibilidade.

4.7 Análise Estatística

A análise descritiva foi realizada por meio de comparações de seus percentuais por categoria ou pelo cálculo de suas medianas.

Com o objetivo de minimizar uma possível subjetividade na análise dos dados foi realizado teste de concordância de kappa, com a participação de outras quatro fisioterapeutas.

O teste de concordância foi aplicado somente para as análises de aquisições motoras. Estas eram disponibilizadas para a segunda avaliadora e a mesma deveria realizar a descrição dos movimentos voluntários da criança em cada avaliação e após dar as notas de zero a três para cada movimentação dos seguimentos citados anteriormente.

Os testes estatísticos foram considerados significantes para um erro alfa de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

No período de Novembro de 2005 a Dezembro de 2007 foram atendidos no ambulatório, quinze pacientes com diagnóstico firmado de AEP-I submetidos ao tratamento medicamentoso com Ácido Valpróico.

A Tabela 1 demonstra os dados de identificação dos pacientes, a idade na ocasião da admissão no protocolo, sexo, confirmação diagnóstica, quantidade de avaliações realizadas e situação final do paciente no esquema de tratamento.

Tabela 1: Situação dos pacientes com AEP-I avaliados

Nº	Pacientes	Idade	Sexo	Diagnóstico	Avaliações	Situação
1	T.A.M.C	04 meses	F	AMEP I	01	Óbito
2	D.V.A.S	08 meses	F	AMEP I	03	Óbito
3	M.O.L	08 meses	F	AMEP I	01	Ventilação Invasiva
4	A.L.O	04 meses	M	AMEP I	01	Ventilação Invasiva
5	J.G.A	04 meses	M	AMEP I	01	Ventilação Invasiva
6	G.V.S	07 meses	F	AMEP I	01	Ventilação Invasiva
7	J.L.M.C	08 meses	F	AMEP I	05	Ativo
8	V.M.B	04 meses	M	AMEP I	05	Ativo
9	J.C.S.S	09 meses	M	AMEP I	01	Óbito
10	L.S.P	09 meses	F	AMEP I	02	Não teve disponibilidade
11	H.N.V	07 meses	F	AMEP I	05	Ativo
12	L.O.P	07 meses	F	AMEP I	02	Ventilação Invasiva
13	L.G.L	18 meses	F	AMEP I	05	Ativo
14	A.P	06 meses	M	AMEP I	05	Ativo
15	M.E.O	09meses	F	AMEP I	02	Ventilação Invasiva

Destes pacientes: três morreram; seis durante o período de avaliações passaram a depender de ventilação mecânica, sendo, portanto, interrompidos as avaliações e o esquema medicamentoso e um paciente, cujos responsáveis não tinham disponibilidade para o acompanhamento fisioterápico proposto, não recebeu o esquema de tratamento.

Ao final da coleta de dados, somente foram considerados elegíveis ou ativos os pacientes que passaram pelas cinco avaliações propostas inicialmente, assim os resultados analisados contemplaram somente cinco pacientes. Dentre os pacientes analisados, os cinco eram da raça branca.

Na tabela 2 verificamos a variação de idade entre os pacientes e a distribuição por sexo.

Tabela 2: Características de Idade e Sexo dos Pacientes com Diagnóstico de AEP-I

	N	%
Idade (meses)	8,6 ± 5,5	
Sexo		
Masculino	2	40
Feminino	3	60
Total	5	100
Raça		
- Branco	5	100
- Negro	0	0
- Amarelo	0	0
Total	5	100

5.1 Análise Descritiva das Aquisições Motoras

As análises descritivas da movimentação voluntária em cada avaliação de acordo com as etapas propostas na metodologia, utilizando a ficha de avaliação das filmagens de cada paciente estão descritos no ANEXO C.

5.2 Análise dos Dados Quantitativos

5.2.1 Pontuação da Análise de Aquisição Motora entre os Pacientes

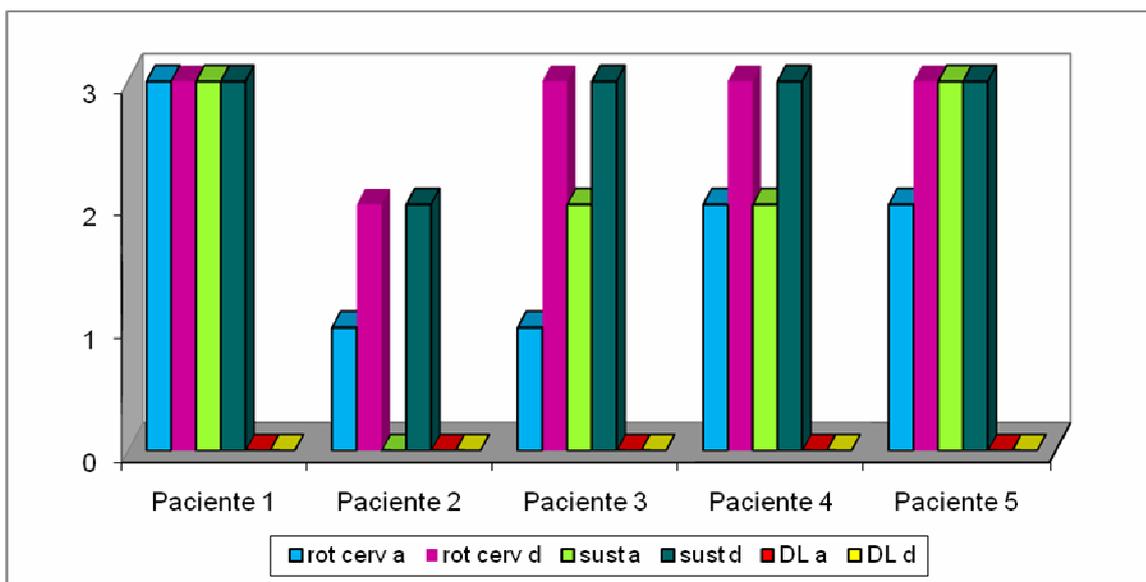
A análise dos dados quantitativos de aquisição motora foi descritiva, para demonstrar claramente a evolução obtida entre os pacientes durante as avaliações propostas.

A princípio, as análises descritivas foram realizadas respeitando os intervalos propostos no estudo, conforme descrito na metodologia. Porém, como os intervalos entre as avaliações eram muito pequenos e os resultados similares, houve sobreposição dos gráficos, o que dificultou a sua análise. Na tentativa de melhorar a visualização gráfica e de facilitar a análise, foram selecionadas as avaliações número um e cinco (que se refere a antes e depois da intervenção medicamentosa), o que não interferiu no resultado final.

Foram realizadas as seguintes análises da movimentação voluntária separando os segmentos analisados entre os pacientes do estudo: cervical e decúbito lateral (Gráfico 1); MMSS (Gráfico 2); MMII (Gráfico 3).

A. Aquisição Motora de Cervical e Decúbito Lateral

Gráfico 1: Análise da Aquisição Motora: Controle de Cervical e Decúbito Lateral dos Pacientes Ativos.



Legenda:

- *Rot cerv a*: Rotação Cervical Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Rot cerv d*: Rotação Cervical Depois da Intervenção Medicamentosa
- *Sust a*: Sustentação de Cervical Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Sust d*: Sustentação de Cervical Depois da Intervenção Medicamentosa
- *DL a*: Rotação para Decúbito Lateral Antes da Intervenção Medicamentosa
- *DL d*: Rotação para Decúbito Lateral Depois da Intervenção Medicamentosa

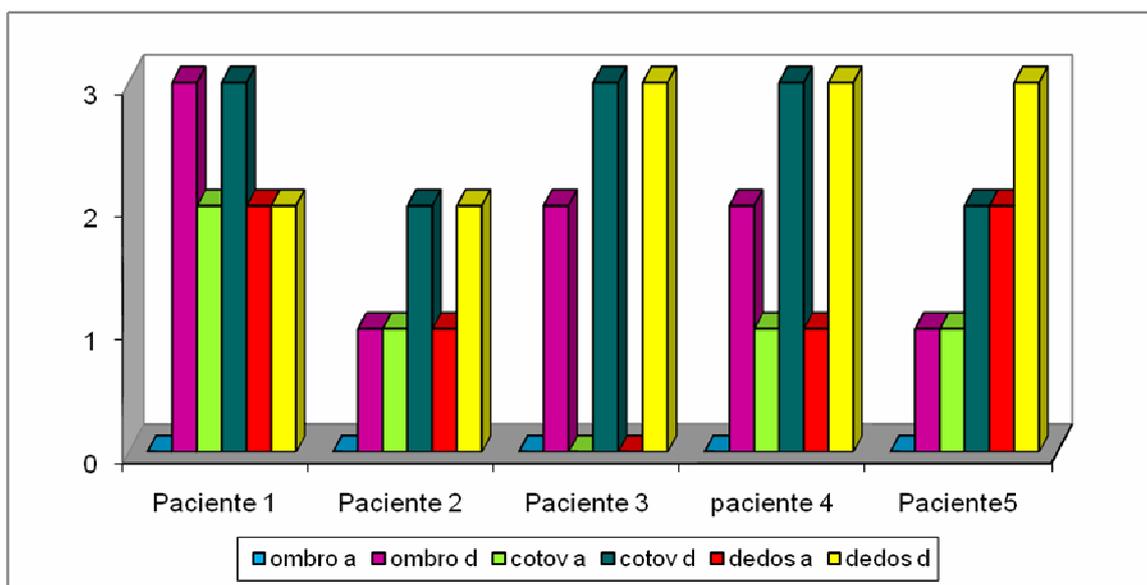
Na rotação cervical antes e depois da intervenção medicamentosa todos os pacientes analisados obtiveram melhora na pontuação.

Na sustentação cervical na linha média dois pacientes mantiveram a pontuação máxima, e três pacientes obtiveram melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

Dentre as movimentações observadas de acordo com o seguimento, podemos observar que nenhum dos pacientes descritos obteve a habilidade da rotação para DL depois da intervenção medicamentosa.

B. Aquisição Motora de Membros Superiores

Gráfico 2: Análise da Aquisição Motora de MMSS dos Pacientes Ativos.



Legenda:

- *Ombro a*: Flexão e Extensão de Ombro Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Ombro d*: Flexão e Extensão de Ombro Depois da Intervenção Medicamentosa
- *Cotov a*: Flexão e Extensão de Cotovelo Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Cotov d*: Flexão e Extensão de Cotovelo Depois da Intervenção Medicamentosa

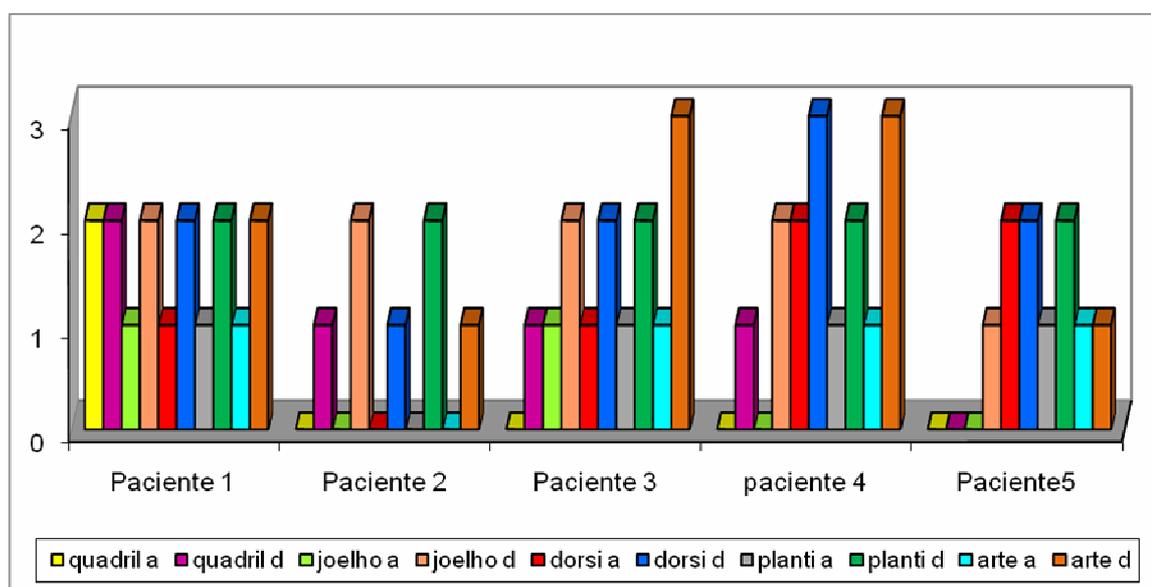
- *Dedos a*: Flexão e Extensão de Dedos Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Dedos d*: Flexão e Extensão de Dedos Depois da Intervenção Medicamentosa

Na flexão e extensão de ombros e cotovelos, depois da intervenção medicamentosa todos os pacientes analisados obtiveram melhora na pontuação.

Na flexão e extensão de dedos um paciente manteve a pontuação inicial e quatro obtiveram melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

C. Aquisição Motora de Membros Inferiores

Gráfico 3: Análise da Aquisição Motora de MMII dos Pacientes Ativos



Legenda:

- *Quadril a*: Flexão e Extensão de Quadril Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Quadril d*: Flexão e Extensão de Quadril Depois da Intervenção Medicamentosa
- *Joelho a*: Flexão e Extensão de Joelho Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Joelho d*: Flexão e Extensão de Joelho Depois da Intervenção Medicamentosa

- *Dorsi a*: Dorsiflexão Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Dorsi d*: Dorsiflexão Depois da Intervenção Medicamentosa
- *Planti a*: Plantiflexão Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Planti d*: Plantiflexão Depois da Intervenção Medicamentosa
- *Arte a*: Flexão e Extensão de Artelhos Antes da Intervenção Medicamentosa
- *Arte d*: Flexão e Extensão de Artelhos Depois da Intervenção Medicamentosa

Na flexão e extensão de quadril, depois da intervenção medicamentosa, um paciente manteve pontuação máxima, um manteve pontuação mínima e três obtiveram melhora na pontuação.

Na flexão e extensão de joelho e na plantiflexão, depois da intervenção medicamentosa, todos os pacientes analisados obtiveram melhora na pontuação.

Na dorsiflexão e na flexão e extensão de artelhos, depois da intervenção medicamentosa, um paciente manteve a pontuação inicial e quatro obtiveram melhora na pontuação.

5.2.2 Pontuação da Análise de Aquisição Motora de cada Pacientes

A análise descritiva da pontuação de aquisição motora foi considerada para cada paciente participante do estudo para melhor visualização de cada etapa, o que facilita a interpretação dos dados e a correlação com a evolução natural da doença.

A. Paciente Número 07

Tabela 3: Análise de Aquisição Motora Paciente Número 07.

Movimentação	Variação, pontos	Mediana
Voluntária		
Rotação de Cervical	3 - 3	3
Sustentação Cervical na Linha Média	3 - 3	3
Rotação em Decúbito Lateral	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Ombros	0 - 3	1,5
Flexão e Extensão de Cotovelos	2 - 3	2,5
Flexão e Extensão de Dedos	2 - 2	2
Flexão e Extensão de Quadril	2 - 2	2
Flexão e Extensão de Joelhos	1 - 2	1,5
Dorsiflexão	1 - 2	1,5
Flexão Plantar	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Artelhos	1 - 2	1,5

Na tabela estão destacadas as melhores evoluções, nos itens propostos depois da intervenção medicamentosa.

Na análise de rotação de cervical e sustentação de linha média o paciente apresentou manutenção da pontuação máxima depois da intervenção medicamentosa.

Na rotação de decúbito lateral o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Na flexão e extensão de dedos e quadril o paciente o paciente apresentou manutenção da pontuação depois da intervenção medicamentosa.

Nos demais itens analisados o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

B. Paciente Número 08

Tabela 4: Análise de Aquisição Motora do Paciente Número 08

Movimentação	Varição, pontos	Mediana
Voluntária		
Rotação de Cervical	1 - 2	1,5
Sustentação Cervical na Linha Média	0 - 2	1
Rotação em Decúbito Lateral	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Ombros	0 - 1	0,5
Flexão e Extensão de Cotovelos	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Dedos	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Quadril	0 - 1	0,5
Flexão e Extensão de Joelhos	0 - 2	1
Dorsiflexão	0 - 1	0,5
Flexão Plantar	0 - 2	1
Flexão e Extensão de Artelhos	0 - 1	0,5

Na tabela estão destacadas as melhores evoluções, nos itens propostos depois da intervenção medicamentosa.

Na análise de rotação de cervical e sustentação de linha média o paciente apresentou melhora da pontuação depois da intervenção medicamentosa.

Na rotação de decúbito lateral o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Nos demais quesitos analisados o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

C. Paciente Número 11

Tabela 5: Análise de Aquisição Motora do Paciente Número 11.

Movimentação	Varição, pontos	Mediana
Voluntária		
Rotação de Cervical	1 - 3	2
Sustentação Cervical na Linha Média	2 - 3	2,5
Rotação em Decúbito Lateral	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Ombros	0 - 2	1
Flexão e Extensão de Cotovelos	0 - 3	1,5
Flexão e Extensão de Dedos	0 - 3	1,5
Flexão e Extensão de Quadril	0 - 1	0,5
Flexão e Extensão de Joelhos	1 - 2	1,5
Dorsiflexão	1 - 2	1,5
Flexão Plantar	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Artelhos	1 - 2	2

Na tabela estão destacadas as melhores evoluções, nos itens propostos depois da intervenção medicamentosa.

Na análise de rotação de cervical e sustentação de linha média o paciente apresentou melhora da pontuação, obtendo valor máximo depois da intervenção medicamentosa.

Na rotação de decúbito lateral o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Nos demais quesitos analisados o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

D. Paciente Número 13

Tabela 6: Análise de Aquisição Motora do Paciente Número 13.

Movimentação	Variação, pontos	Mediana
Voluntária		
Rotação de Cervical	2 - 3	2,5
Sustentação Cervical na Linha Média	2 - 3	2,5
Rotação em Decúbito Lateral	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Ombros	0 - 2	1
Flexão e Extensão de Cotovelos	1 - 3	2
Flexão e Extensão de Dedos	1 - 3	2
Flexão e Extensão de Quadril	0 - 1	0,5
Flexão e Extensão de Joelhos	0 - 2	1
Dorsiflexão	2 - 3	2,5
Flexão Plantar	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Artelhos	1 - 3	2

Na tabela estão destacadas as melhores evoluções, nos itens propostos depois da intervenção medicamentosa.

Na análise de rotação de cervical e sustentação de linha média o paciente apresentou manutenção da pontuação máxima depois da intervenção medicamentosa.

Na rotação de decúbito lateral o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Nos demais quesitos analisados o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

E. Paciente Número 14

Tabela 7: Análise de Aquisição Motora do Paciente Número 14.

Movimentação	Varição, pontos	Mediana
Voluntária		
Rotação de Cervical	2 - 3	2,5
Sustentação Cervical na Linha Média	3 - 3	3
Rotação em Decúbito Lateral	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Ombros	0 - 1	0,5
Flexão e Extensão de Cotovelos	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Dedos	2 - 3	2,5
Flexão e Extensão de Quadril	0 - 0	0
Flexão e Extensão de Joelhos	0 - 1	0,5
Dorsiflexão	2 - 2	2
Flexão Plantar	1 - 2	1,5
Flexão e Extensão de Artelhos	1 - 1	1

Na tabela estão destacadas as melhores evoluções, nos itens propostos depois da intervenção medicamentosa.

Na análise de rotação de cervical o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

Na sustentação de linha média o paciente apresentou manutenção da pontuação máxima depois da intervenção medicamentosa.

Na rotação de decúbito lateral o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Na flexão e extensão de quadril o paciente o paciente não obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa, mantendo pontuação mínima.

Na dorsiflexão e flexão e extensão de artelhos o paciente apresentou manutenção da pontuação depois da intervenção medicamentosa.

Nos demais quesitos analisados o paciente obteve melhora na pontuação depois da intervenção medicamentosa.

5.4 Análise de Concordância entre as Avaliadoras

Tabela 8: Teste de Concordância

<i>Movimentação</i>	<i>Nº avaliações</i>	<i>% concordância</i>	<i>kappa</i>	<i>p</i>
Rotação de Cervical antes	25	80%	0,706	< 0,05*
Rotação de Cervical depois	25	100%	1,0	< 0,05*
Sustentação Cervical na Linha Média antes	25	100%	1,0	< 0,05*
Sustentação Cervical na Linha Média depois	25	80%	----	---
Rotação em Decúbito Lateral antes	25	100%	---	---
Rotação em Decúbito Lateral depois	25	100%	---	---
Flexão e Extensão de	25	100%	1,0	<0,05*

Ombros antes				
Flexão e Extensão de Ombros depois	25	80%	0,688	<0,05*
Flexão e Extensão de Cotovelos antes	25	40%	0,545	NS
Flexão e Extensão de Cotovelos depois	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão e Extensão de Dedos antes	25	40%	0,167	NS
Flexão e Extensão de Dedos depois	25	40%	0,545	NS
Flexão e Extensão de Quadril antes	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão e Extensão de Quadril depois	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão e Extensão de Joelhos antes	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão e Extensão de Joelhos depois	25	100%	1,0	<0,05*
Dorsiflexão antes	25	100%	1,0	<0,05*

Dorsiflexão depois	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão Plantar antes	25	100%	1,0	<0,05*
Flexão Plantar depois	25	100%	---	---
Flexão e Extensão de Artelhos antes	25	40%	0,545	NS
Flexão e Extensão de Artelhos depois	25	100%	1,0	<0,05*

LEGENDA:

NS: Estatisticamente não significativa para teste de concordância de kappa

* : Estatisticamente Significante para teste de concordância de kappa

De acordo com a literatura (ALTMAN, 1991), valores de kappa < 0,20 indicam concordância pobre, valores entre 0,20 e 0,40 concordância razoável, valores 0,40 e 0,60 concordância moderada, valores entre 0,60 e 0,80 concordância boa e valores de kappa entre 0,80 e 1,0 concordância muito boa.

O coeficiente de kappa não pode ser calculado para as populações dos seguintes seguimentos:

- Sustentação da cabeça na linha média depois da intervenção medicamentosa, pois todas as avaliadoras atribuíram à mesma pontuação três para todos os pacientes;
- Rotação em Decúbito lateral antes e depois da intervenção medicamentosa, pois os valores iniciais e finais para todos os pacientes foram zero;

- Flexão plantar depois da intervenção medicamentosa, pois todas as avaliadoras atribuíram à mesma pontuação dois para todos os pacientes;

Existem alguns seguimentos que não apresentaram significância, isto ocorre pelo pelo intervalo das pontuações serem pequenos:

- Flexão e extensão de cotovelo antes, flexão e extensão de dedos depois e flexão e extensão de artelhos antes da intervenção medicamentosa, houve discordância em apenas um paciente e por intervalo de ponto;
- Flexão e extensão de dedos antes da intervenção medicamentosa houve discordância em dois pacientes e por intervalo de ponto.

6. DISCUSSÃO

Conforme observado nos trabalhos apresentados e citados na revisão da literatura a AEP-I é uma doença de progressão rápida que atingem lactentes antes dos seis meses de vida, os quais necessitarão de auxílio respiratório por volta dos doze meses, e ocorre o óbito por volta dos vinte e quatro meses.

Neste trabalho estudou-se esta população procurando verificar possíveis aquisições motoras para as crianças submetidas à intervenção medicamentosa pelo Ácido Valpróico. Além disso, propôs uma nova forma de avaliação para os lactentes com SCH grave que não se encaixa em nenhuma forma de avaliação possível nos casos em que ocorre ausência quase total de movimentação.

Foi possível avaliar inicialmente quinze lactentes com diagnóstico confirmado de AEP-I que ainda não utilizavam nenhum auxílio respiratório; tornou a amostra progressivamente limitada devido à evolução natural da doença que, de regra, leva esses pacientes à necessidade de auxílio respiratório ou ao óbito, até os doze meses de idade (BACH, 2004).

No presente estudo, se levamos em consideração a raridade e a gravidade da doença, a amostra de cinco pacientes coletada em dois anos de pesquisa é um dado valorizável se comparado com os estudos já publicados que são multicêntricos e conseguem no máximo o acompanhamento de três pacientes (FINDEL et al., 2005). Estes dados nos fazem salientar que a população com AEP-I é de difícil acompanhamento longitudinal.

Mesmo que a evolução tecnológica da ventilação mecânica tenha possibilitado uma maior sobrevida aos pacientes com AEP-I, não modificou os dados relacionados à perda progressiva de movimentação segmentar. CHUNG et al., 2004 relatam o caso de um paciente chinês com diagnóstico de AEP-I que sobreviveu até os trinta e cinco anos com função respiratória estável.

6.1 Aquisição Motora

As análises descritivas foram realizadas respeitando os intervalos propostos no estudo, conforme descrito na metodologia. Porém, como os intervalos entre as avaliações eram muito pequenos e os resultados similares, houve sobreposição dos gráficos, o que dificultou a sua análise. Na tentativa de melhorar a visualização gráfica e de facilitar a análise, foram selecionadas as avaliações número um e cinco (antes e depois da intervenção medicamentosa), o que não interferiu no resultado final.

Como se trata uma mensuração com intervalo pequeno os dados foram expressos qualitativamente para não perder a riqueza dos mesmos no que se refere à melhora de movimentação voluntária, ou seja, à aquisição motora.

Quando classificamos uma movimentação como grau zero, queremos demonstrar que não ocorre nenhuma movimentação, nem esboço de contração. Assim uma análise em que verificamos que após a administração do medicamento a criança obteve uma pontuação um, dois ou três, demonstra que a aquisição motora de tal segmento melhorou se comparada com o início do acompanhamento.

O que podemos verificar é que nenhuma criança, antes e após a intervenção medicamentosa com o Ácido Valpróico, conseguiu pontuação para a rotação de decúbito lateral. Isso pode ser justificado, pois para conseguir esta habilidade motora é necessário que vários segmentos estejam com sua força muscular íntegra, tais como ombros, tronco superior e inferior.

Em função da evolução progressiva e rápida da doença é necessário considerar os termos estabilidade / manutenção e melhora como resultados extremamente positivos. No estudo realizado não houve nenhum paciente que apresentasse piora do quadro de movimentação voluntária durante o intervalo das avaliações.

6.2 Avaliação Motora

Os testes empregados demonstraram-se eficientes, tanto para analisar o desempenho de um grupo, como o desempenho individual de um determinado paciente e são importantes para a avaliação dos resultados em trabalhos científicos e acompanhamentos clínicos neste grupo de doença tanto na AEP-I como em casos graves da SCH de outras causas.

Em nosso estudo, procuramos selecionar dentro da metodologia empregada testes que demonstrassem maior facilidade de aplicação e interpretação dos resultados, a fim de que a eficácia do medicamento (Ácido Valpróico), na aquisição de habilidade motora, ou de futuras terapias não paliativas, pudesse ser documentada de maneira uniforme por diferentes profissionais em diferentes centros.

Nossa análise motora se assemelha ao estudo de VASTA et al., (2005) que avaliaram o grau de fraqueza muscular de neonatos hipotônicos classificando os movimentos anormais em três categorias: em ausência de movimentos, quando os movimentos eram detectados espontaneamente ou em estimulação passiva, em diminuição severa dos movimentos, quando somente tremores de movimentos eram observados e por fim, em movimentos parcialmente reduzidos, quando os neonatos apresentavam movimentos espontâneos, mas eram movimentos antigravitacionais incompletos. Para esses autores, a diminuição dos movimentos antigravitacionais pode caracterizar fraqueza muscular severa na criança o que interfere no desenvolvimento motor, problemas respiratórios e dificuldades para deglutir.

Os testes empregados foram a medida de aquisição motora, tendo por base o roteiro proposto de movimentação utilizando como forma de análise a filmagem.

BERTINI et al., 2005, em uma revisão apresentada no Simpósio do Centro Neuromuscular Europeu, relatou os diversos tratamentos que estão sendo desenvolvidos em centros internacionais, bem como as formas de avaliação de seus resultados. Foi sugerido que as escalas para avaliar habilidades motoras, de diferentes tipos de acordo

com o centro, devem ser priorizadas em relação aos métodos de mensuração da força muscular, os quais são possivelmente de uso secundário. Em todos os estudos, a função respiratória também representa um parâmetro a ser valorizado, a partir dos cinco anos de idade em crianças que apresentem cognitivo preservado. Os questionários de qualidade de vida são úteis, mas desde que validados internacionalmente.

Até o presente momento não há estudos que definam e uniformizem quais os melhores métodos de avaliação das crianças com AEP-I.

6.3 Ácido Valpróico

De acordo com os nossos resultados o Ácido Valpróico pode ser considerado um medicamento que auxilia na manutenção das habilidades motoras e até mesmo na obtenção de novas aquisições, já que todas as crianças participantes do estudo não apresentaram piora do quadro motor, o que seria esperado pela evolução natural da doença.

Porém, não podemos deixar de comentar que mesmo com a administração do medicamento a maioria das crianças caminhou para a insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, no período do estudo. Estudos com grupo controle e parâmetros moleculares de dosagem do RNA e da proteína SMN2 são necessários em relação à avaliação da eficácia do Ácido Valpróico e de outros medicamentos que estão sendo avaliados.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo seqüencial pela metodologia proposta permitiu as seguintes observações:

1. Os pacientes submetidos à intervenção medicamentosa com o Ácido Valpróico apresentaram uma tendência à melhora das aquisições motoras, em relação ao descrito na evolução natural da doença;
2. A utilização da filmagem como método de análise de aquisição motora se mostrou-se um recurso eficaz no acompanhamento da evolução motora dos pacientes;
3. As avaliações quinzenais, durante um período de dois meses e meio são suficientes para uma determinação efetiva dos parâmetros utilizados para avaliar a evolução das aquisições motoras;
4. Os testes sugeridos permitiram uma avaliação clínica rápida, com boa reprodutibilidade, podendo também ser utilizada em outros grupos de pacientes com a Síndrome da Criança Hipotônica.

8. ANEXOS

Anexo A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP:TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“ANÁLISE OBSERVACIONAL DE AQUISIÇÕES MOTORAS EM CRIANÇAS PORTADORAS DE AMIOTROFIA ESPINAL TIPO I SUBMETIDAS À INTERVENÇÃO MEDICAMENTOSA COM ÁCIDO VALPRÓICO”

PESQUISADOR: Erika Christina Gouveia da Conceição

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: Crefito 3/66916 –F

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

Erika Christina Gouveia da Conceição

RISCO BAIXO RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4 .DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais
3. desconfortos e riscos esperados
4. benefícios que poderão ser obtidos
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "Análise Observacional de Aquisições Motoras em Crianças Portadoras de Amiotrofia Espinal Tipo I Submetidas à Intervenção Medicamentosa com Ácido Valpróico", que tem como objetivo verificar os possíveis ganhos de movimentação em crianças com o diagnóstico de Amiotrofia Espinal do Tipo I que estejam sendo medicadas com o Ácido Valpróico, de acordo com orientação médica.

Este medicamento é muito utilizado pelos médicos brasileiros no tratamento de pacientes com convulsões e após estudos internacionais com este tipo de medicação foi verificado que, este medicamento pode ajudar na melhora de movimentação de crianças com este tipo de diagnóstico.

Para isso, as crianças irão ser avaliadas durante (02 ½) dois meses e meio, com intervalo de (15) quinze dias, entre uma avaliação e outra, totalizando (05) cinco avaliações.

Para esta avaliação será realizada uma filmagem da criança para verificar sua movimentação espontânea. Esta filmagem não oferece dor para a criança e riscos a sua saúde.

De acordo com estas avaliações esperamos verificar uma maior movimentação da criança após tomar a medicação, sabendo que não há cura para esta doença.

Com o resultado deste projeto poderemos dispor de uma forma de avaliação que beneficiará outras crianças com o mesmo diagnóstico.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

A criança não será colocada em nenhuma situação de constrangimento ou situação de risco durante o estudo e nos colocamos à disposição do responsável para esclarecer qualquer dúvida sobre o estudo ou sobre o estado geral da criança.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Todas as informações da pesquisa serão fornecidas para o responsável da criança e o mesmo tem o direito de não querer participar ou abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento na instituição.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Nenhuma das crianças que participarem deste estudo serão identificadas. Estes dados serão utilizados somente para este estudo.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

A criança tem total assistência no HCFMUSP / Instituto da Criança, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Por este estudo não oferecer riscos, nem prejuízos à saúde da criança não haverá nenhuma despesa para o responsável pela criança e nenhum tipo de pagamento para os pacientes pela sua participação no estudo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador Responsável: Erika Christina Gouveia da Conceição

Endereço: R. João de Laet, 749 Ap. 34 Bl. A Cep: 02410-010

Telefone: (11) 96552411

Orientador Responsável: Maria Joaquina Marques Dias

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

O medicamento (Ácido Valpróico) será fornecido pelo HCFMUSP / Instituto da Criança, sendo a criança devidamente cadastrada na instituição.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de _____ de 200_.

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Érika Christina Gouveia da Conceição

III. EXAME FÍSICO:**1. AQUISIÇÃO MOTORA (Posição em Decúbito Dorsal) / Filmagem:**

Avaliações	01	02	03	04	05
Rotação lateral de cervical					
Sustentação da Cervical na Linha Média					
Rotação em Decúbito Lateral					
Rotação Lateral de tronco					
Flexão e extensão de cotovelo					
Flexão e extensão de dedos					
Flexão e Extensão de quadril					
Flexão e extensão de joelhos					
Dorsiflexão					
Flexão plantar					
Flexão e extensão de artelhos					

0 - ausência de movimentação

1 - movimentação parcial do seguimento sem vencer a força da gravidade

2 - movimentação parcial do seguimento vencendo a força da gravidade

3 - movimentação completa do seguimento

IV. OBSERVAÇÃO

ANEXO C**ANÁLISE DESCRITIVA DA MOVIMENTAÇÃO VOLUNTÁRIA****1. Análise descritiva da movimentação do paciente número 07****1º Avaliação**

- *Rotação de cervical:* a cervical gira para os dois lados sem limitações ou dificuldades;
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média por mais de 3 segundos.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza bilateralmente.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente, vencendo a força da gravidade somente o cotovelo direito, porém não consegue manter por mais de 3 segundos. Consegue bater os objetos ao lado do corpo.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos, porém não consegue manter por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Realiza flexão e extensão de quadril, vencendo a força da gravidade, mas não consegue manter o movimento.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos sem vencer a força da gravidade.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão sem vencer a força da gravidade
- *Flexão plantar:* Realiza flexão plantar, porém auxiliada pela ação da gravidade. Os pés permanecem nesta postura.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Movimentação de artelhos deficiente somente com esboço de contração muscular.

2º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical gira para os dois lados sem limitações ou dificuldades;
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média por mais de 5 segundos. Realiza extensão de cervical acompanhando objeto.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza esboço de contração muscular na flexão de ombros.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente, vencendo a força da gravidade com os dois cotovelos, porém não consegue manter por mais de 3 segundos. Consegue bater os objetos ao lado do corpo.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos e mantém por mais de 5 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Realiza flexão e extensão de quadril, vencendo a força da gravidade, mas não consegue manter o movimento.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos sem vencer a força da gravidade.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão sem vencer a força da gravidade com o pé direito, e com o pé esquerdo vence a força da gravidade, porém não consegue manter o movimento.
- *Flexão plantar:* Realiza flexão plantar, porém auxiliada pela ação da gravidade. Os pés permanecem nesta postura.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Movimentação de artelhos deficiente somente com esboço de contração muscular.

3º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical gira para os dois lados sem limitações ou dificuldades;

-
-
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média por mais de 5 segundos.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão de ombros para levar objeto até linha média.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos mais ativamente, vencendo a força da gravidade com os dois cotovelos e consegue segurar um objeto mantendo o movimento na linha média.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos e mantém por mais de 5 segundos. Preensão mais firme dos objetos com dificuldade para o examinador retirar o mesmo das mãos do bebê.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Realiza somente movimentação sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos sem vencer a força da gravidade, maior extensão de joelho direito.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão sem vencer a força da gravidade com o pé direito, e com o pé esquerdo vende a força da gravidade, porém não consegue manter o movimento.
 - *Flexão plantar:* Realiza flexão plantar, porém auxiliada pela ação da gravidade. Os pés permanecem nesta postura.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Movimentação de artelhos deficiente somente com esboço de contração muscular.

4º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical gira para os dois lados sem limitações ou dificuldades;
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média por mais de 5 segundos.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.

-
-
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão de ombros para levar objeto até linha média. Consegue realizar flexão de ombro esquerdo para segurar um objeto e mantém durante 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos mais ativamente, vencendo a força da gravidade com os dois cotovelos e consegue segurar um objeto mantendo o movimento na linha média.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos e mantém por mais de 5 segundos. Preensão mais firme dos objetos com dificuldade para o examinador retirar o mesmo das mãos do bebê.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Realiza somente movimentação sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos vencendo a força da gravidade somente com joelho direito, porém não mantém o movimento.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão vencendo a força da gravidade com o pé direito e esquerdo, porém não consegue manter o movimento.
 - *Flexão plantar:* Realiza flexão plantar ativa, porém auxiliada pela ação da gravidade. Os pés permanecem nesta postura.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Movimentação de artelhos com contração muscular sem vencer a força da gravidade.

5º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical gira para os dois lados sem limitações ou dificuldades;
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média por mais de 5 segundos.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão de ombros para levar objeto até linha média. Consegue realizar flexão de ombros bilateralmente para segurar um objeto e mantém durante 5 segundos.
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos mais ativamente, vencendo a força da gravidade com os dois cotovelos e consegue segurar um objeto mantendo o movimento na linha média.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos e mantém por mais de 5 segundos. Preensão mais firme dos objetos com dificuldade para o examinador retirar o mesmo das mãos do bebê.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Realiza somente movimentação sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos vencendo a força da gravidade com os joelhos bilateralmente, porém não mantém o movimento.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão vencendo a força da gravidade com o pé direito e esquerdo, porém não consegue manter o movimento.
 - *Flexão plantar:* Realiza flexão plantar ativa, porém auxiliada pela ação da gravidade. O pé esquerdo fixa esta postura.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Movimentação de artelhos com contração muscular sem vencer a força da gravidade.

2. Análise descritiva da movimentação do paciente número 08

1º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical fixada para o lado direito. Não acompanha o objeto.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Não matem a cervical na linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Extensão de ombro direito, sem vencer a força da gravidade, porém com aparecimento do reflexo tônico cervical assimétrico (RTCA).
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente somente do lado direito. Lado esquerdo fixado em flexão de cotovelo.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza tentativa de preensão dos objetos, porém auxiliado pelo reflexo de preensão palmar.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos direito somente, porém sem vencer a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão somente do lado direito sem vencer a força da gravidade
 - *Flexão plantar:* Não realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Não realiza bilateralmente.

2º Avaliação

- *Rotação de cervical:* a cervical fixada para o lado direito. Não acompanha o objeto.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Não matem a cervical na linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza. Presença do reflexo tônico cervical assimétrico (RTCA).
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Postura fixa de flexão de cotovelos bilateralmente. Realiza extensão de cotovelo sem vencer a ação da gravidade, porém não completando o arco de movimento.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza tentativa de preensão dos objetos, porém auxiliado pelo reflexo de preensão palmar.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Flexão de quadril direito maior que esquerdo, porém sem vencer a ação da gravidade.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos direito e esquerdo sem vencer a ação da gravidade, porém maior atividade muscular do direito em relação ao esquerdo.
-
-

-
-
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem o arco de movimento completo.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando. Mantém pés nesta postura.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza esboço de contração bilateral.

3º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical bilateralmente, porém com dificuldade.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, porém com lateralização discreta para a direita.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Postura fixa de flexão de cotovelos bilateralmente. Realiza extensão de cotovelo sem vencer a ação da gravidade, porém não completando o arco de movimento.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza tentativa de preensão dos objetos, porém auxiliado pelo reflexo de preensão palmar.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Flexão de quadril direito maior que esquerdo, porém sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos direito e esquerdo sem vencer a ação da gravidade, porém maior atividade muscular do direito em relação ao esquerdo.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem o arco de movimento completo.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando. Mantém pés nesta postura. Tendência de deformidade em equino bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza esboço de contração bilateral.
-
-

4º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical bilateralmente, porém com maior dificuldade.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, porém com lateralização discreta para a direita e durante 5 segundos somente.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza bilateralmente.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Postura fixa de flexão de cotovelos bilateralmente. Realiza extensão de cotovelo vencendo a ação da gravidade bilateralmente.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, porém não consegue manter o movimento.
- *Flexão e extensão de quadril:* Flexão de quadril direito maior que esquerdo, porém sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos direito e esquerdo vencendo a ação da gravidade, porém sem o arco de movimento completo.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem realizar o arco de movimento completo.
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando. Mantém pés nesta postura. Tendência de deformidade em equino bilateralmente.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza esboço de contração bilateral.

5º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical bilateralmente, porém com alguma dificuldade.

-
-
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, porém com lateralização discreta para a direita e durante 5 segundos somente.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza esboço de contração muscular em flexão bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Mantém flexão do cotovelo bilateralmente por 3 segundos. Tentativa de levar objeto em linha média
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, porém não consegue manter o movimento. Tendência de deformidade em extensão de cotovelo.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Flexão de quadril direito maior que esquerdo, porém sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos direito e esquerdo vencendo a ação da gravidade, porém sem o arco de movimento completo.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem realizar o arco de movimento completo.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando. Mantém pés nesta postura. Tendência de deformidade em equino bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza esboço de contração bilateral.

3. Análise descritiva da movimentação do paciente número 11

1º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Não consegue acompanhar o objeto por todo o arco de movimento.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, porém não consegue manter o movimento por mais de 3 segundos.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza flexão e extensão de ombro bilateral.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente somente do lado direito, porém sem manter o movimento por mais de 3 segundos. Lado esquerdo não realiza o arco de movimento.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos sem vencer a ação da gravidade, somente do lado direito.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.

2º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical somente para o lado direito.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, por menos de 3 segundos.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza esboço de flexão e extensão de ombros somente do lado direito, Do lado esquerdo, não realiza.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão do cotovelo bilateralmente, porém não mantém o movimento por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos sem vencer a ação da gravidade, somente do lado direito.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.
-
-

-
-
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, sem vencer a força da gravidade.

3º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical somente para o lado direito.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, por menos de 3 segundos.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombros somente do lado direito, porém não consegue manter o movimento por mais de 3 segundos. Do lado esquerdo, esboço de contração.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão do cotovelo bilateralmente, porém não mantém o movimento por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, porém não consegue manter por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Realiza esboço de flexão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente, sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer Anexos gravidade, porém sem realizar o arco de movimento completo.
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza movimentação completa, vencendo a ação da gravidade e mantendo por mais de 3 segundos.

4º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical bilateralmente, porém com velocidade reduzida.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, por menos de 3 segundos.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombros bilateralmente, porém não consegue manter o movimento por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão do cotovelo bilateralmente, porém não mantém o movimento por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos e consegue manter por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Realiza esboço de flexão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente, sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem realizar o arco de movimento completo.
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza movimentação completa, vencendo a ação da gravidade e mantendo por mais de 3 segundos.

5º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação da cervical bilateralmente.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Mantém a cervical na linha média, por mais de 3 segundos.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombros bilateralmente, porém não consegue manter o movimento por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão do cotovelo bilateralmente e mantém o movimento por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos e consegue manter por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Realiza esboço de flexão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente, sem vencer a ação da gravidade bilateralmente.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateral sem vencer a força da gravidade, porém sem realizar o arco de movimento completo.
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, mas com a ação da gravidade auxiliando.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza movimentação completa, vencendo a ação da gravidade e mantendo por mais de 3 segundos.

4. Análise descritiva da movimentação do paciente número 13

1º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral, porém com velocidade reduzida.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza contração de flexão e extensão de ombro bilateral.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos somente do lado direito, vencendo a ação da gravidade com manutenção do movimento por 3 segundos.
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, somente do lado direito e consegue manter o objeto em preensão por menos de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente sem vencer a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente sem vencer a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

2º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral, com maior velocidade.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza flexão e extensão de ombro bilateral.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente do lado direito, com manutenção do movimento por mais de 3 segundos, e do lado esquerdo realiza por menos de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, consegue manter o objeto em preensão por mais de 3 segundos, somente do lado direito, do lado esquerdo consegue a preensão, porém por menos de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente vencendo a ação da gravidade, porém sem manutenção do movimento.
-
-

-
-
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, vencendo a ação da gravidade.

3º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral com velocidade normal.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação de tronco bilateral.
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombro vencendo a força da gravidade por mais de 3 segundos bilateral.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral, vencendo a ação da gravidade com manutenção do movimento por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos, consegue manter o objeto em apreensão por mais de 3 segundos bilateralmente.
- *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente vencendo a ação da gravidade, porém sem manutenção do movimento.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade.
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente com manutenção do movimento por mais de 3 segundos.

4º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
-
-

-
-
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação de tronco bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombro sem vencer a força da gravidade.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral, vencendo a ação da gravidade com manutenção do movimento.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, consegue manter o objeto em preensão por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente vencendo a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente com manutenção do movimento por mais de 3 segundos.

5º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação de tronco bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Realiza flexão e extensão de ombro vencendo a força da gravidade, porém sem manutenção do movimento.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral, vencendo a ação da gravidade com manutenção do movimento.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, consegue manter o objeto em preensão por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Esboço de flexão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente vencendo a ação da gravidade.
-
-

-
-
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente com manutenção do movimento por mais de 3 segundos.

5. Análise descritiva da movimentação do paciente número 14

1º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral, porém com maior facilidade para lado direito.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza flexão e extensão de ombro bilateral.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral sem vencer a ação da gravidade, porém com postura fixada em flexão.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos, porém sem conseguir manter o objeto em apreensão por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza de flexão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Não realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

2º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral, porém com maior facilidade para o lado direito.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza flexão e extensão de ombro bilateral.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral sem vencer a ação da gravidade, porém com postura fixada.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos, porém sem conseguir manter o objeto em apreensão por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente sem vencer a ação da gravidade.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

3º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral, porém com maior facilidade para o lado direito.
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Não realiza flexão e extensão de ombro bilateral.

-
-
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral sem vencer a ação da gravidade, porém com postura fixada.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, porém sem conseguir manter o objeto em preensão por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente sem vencer a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
 - *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

4º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral.
 - *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
 - *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
 - *Flexão e extensão de ombros:* Esboço de flexão de ombro do lado direito.
 - *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral sem vencer a ação da gravidade.
 - *Flexão e extensão de dedos:* Realiza preensão dos objetos, porém sem conseguir manter o objeto em preensão por mais de 3 segundos.
 - *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
 - *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente sem vencer a ação da gravidade.
 - *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
 - *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
-
-

-
-
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

5º Avaliação

- *Rotação de cervical:* Realiza rotação de cervical bilateral *Anexos*
- *Sustentação da Cervical em linha média:* Realiza sustentação da linha média.
- *Rotação em decúbito lateral:* Não realiza rotação para nenhum dos lados.
- *Flexão e extensão de ombros:* Realiza de flexão de ombro do lado direito, porém sem vencer a ação da gravidade.
- *Flexão e extensão de cotovelos:* Realiza flexão e extensão de cotovelos ativamente bilateral, vencendo a ação da gravidade, porém sem manutenção do movimento.
- *Flexão e extensão de dedos:* Realiza apreensão dos objetos e conseguir manter o objeto em apreensão por mais de 3 segundos.
- *Flexão e extensão de quadril:* Não realiza flexão e extensão de quadril bilateralmente.
- *Flexão e extensão de joelhos:* Realiza flexão e extensão de joelhos bilateralmente sem vencer a ação da gravidade.
- *Dorsiflexão:* Realiza dorsiflexão bilateralmente vencendo a ação da gravidade
- *Flexão plantar:* Realiza bilateralmente, porém auxiliado pela ação da gravidade.
- *Flexão e extensão de artelhos:* Realiza bilateralmente, porém sem vencer a ação da gravidade.

9. REFERÊNCIAS

1. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall. 1990, 407-9.
2. Amorim RHC, Magalhães LC, Paixão ML, Barros CGC. *Acompanhamento do recém-nascido de risco*. In: Fonseca LF e col. *Compêndio de neurologia infantil*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002, 37-60.
3. Andreassi C, Jarecki J, Zhou J. Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal muscular atrophy patients. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 2841-9.
4. Bach JR. *Guia de Tratamento das Doenças Neuromusculares*. São Paulo. Editora Santos. 2004, 12-4.
5. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal Muscular Atrophy Type I. *Chest*. 2000; 117:1100-105.
6. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure scale for neuromuscular disease. Construction and validation study. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15: 463-70.
7. Bertini E, Gadisseux JL, Palmieri G, Ricci E, Di Capua M, Ferriere G, Lyon G. Distal infantile spinal muscular atrophy associated with paralysis of the diaphragm: a variant of infantile spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 1989; 33(3): 328-35.
8. Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RAC, Iannaccone ST, Melki J, Mercuri E, Muntoni F. 134th ENMC International Workshop: Outcome measures and treatment of spinal muscular atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord*. 2005; 15: 802-16.

-
-
9. Botija CS, Ferrer I, Gich I, Baiget M, Tizzano, E.F. Neuronal death is enhanced and begins during foetal development in type I Spinal Muscular Atrophy Spinal Cord. *Brian*. 2002; 125: 1624-34.
 10. Brichta L., Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnrubi FA, Raschke H, Blumcke I, Eyupoglu Y, Wirth B. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics*. 2003, 12:19; 2481-9.
 11. Chagas PSC, Mancini MC. *Testes padronizados utilizados na avaliação da criança portadora de Paralisia Cerebral*. In: Lima CL, Fonseca LF. Paralisia Cerebral – Neurologia, Ortopedia e Reabilitação. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004; 335-54.
 12. Chiarini T. Sleep-disordered breathing in Spinal Muscular Atrophy types I. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2005; 84; 666-70.
 13. Chung, B.H.Y., Wong, V.C.N., Ip, P. Spinal Muscular Atrophy: Survival pattern and functional status. *Pediatrics*. 2004; 114; 548-53.
 14. Cunha MCB. *Atrofia Muscular Espinhal Progressiva Tipo II (Intermediária e Tipo III (Kugelberg Wellander): Aspectos clínicos e evolutivos com tratamento fisioterápico e hidroterápico em piscina aquecida. Estudo de 50 casos [Dissertação]*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1994.
 15. Dubowitz V: 38th ENMC International workshop Spinal Muscular Atrophy trial groups. *Neuromuscul Disord*. 1996; 345:823-5.
 16. Finkel, R.S., Bonnemann, C.G., Weiner, D.J., Mayer, O.H., Panitch, H.B., McDonough, J.M., Glanzman, A.M., Flickinger, J.M., Medne, L., Schadt, K.A., Kolb,
-
-

-
-
- S.J., Dreyfuss, G. Defining outcome measures for clinical trials in spinal muscular atrophy type I: preliminary results. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15: 676-743.
17. Feng W, Gubitz AK, Wan L, Battle DJ, Dostie J, Golembe TJ, Dreyfuss G. Gemins modulate the expression and activity of the SMN complex. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:1605-11.
18. Feng J, Toshiyuki J. Prenatal diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease in China. *Chin Med J (Engl).* 2003; 116(5):673-5.
19. Grohmann K., Wienker TF, Saar K., Rudnik-Schöneborn S, Stoltenburg-Didinger G, Rossi R, Novelli G, Nürnberg G, Pfeufer A, Wirth B, Reis A, Zerres K, Hübner C. Diaphragmatic Spinal Muscular Atrophy with respiratory distress is heterogeneous, and one form is linked to chromosome 11q13-q21. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(5): 1459–1462.
20. Hardart MKM, Truog RD. Spinal Muscular Atrophy - type I. *Arch Dis Child.* 2003; 88:848-50.
21. Iannaccone ST, Russman BS, Browne RH, Buncher CR, White M, Samaha FJ. Prospective analysis of strength in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol.* 2000; 15: 97-1001.
22. Iannaccone ST. American Spinal Muscular Atrophy randomized trials (AmSMART) group: Outcome measures for pediatric Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol.* 2002, 59:1445-50.
23. Iannaccone ST, Hynan LS. American Spinal Muscular Atrophy randomized trials (AmSMART) group. Reability of 4 outcome measures in pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1130-6.
-
-

-
-
24. Ioss C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile Spinal Muscular Atrophy. *Chest*. 2004; 126: 831-837.
 25. Johnston HM. The floppy weak infant revisited. *Brain Dev*. 2003, 25: 155-8.
 26. Kendal HO, Kendal FP. *Músculos Provas e Funções*. 2º Ed. São Paulo, Editora Manole, 1980. 296.
 27. Kernochan LE, Russo ML, Woodling NS, Huynh TH, Avila AM, Fischbeck KH, Summer, CJ. The role of histone acetylation in SMN gene expression. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14(9): 1171-82.
 28. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Violette L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frezal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A, Melki J. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy – determining gene. *Cell*. 1995; 80:155-65.
 29. Lin J, Silva R, Grillo E. Rapidly progressive spinal muscular atrophy in a ambulatory 2 year old male. *Pediatr Neurol*. 2005; 33:72-4.
 30. McGuire D, Garrison L, Armon C, Barohn R, Bryan W, Miller R, Parry G, Petajan J, Ross M. Relationship of the tufts quantitative neuromuscular Exam (TQNE) and the sickness impact profile (SIP) in measuring progression of ALS. SSNJV/CNTF ALS Study Group. *Neurol*. 1996; 46: 1442-4.
 31. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. Hammersmith function motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Pediatric Neurol*. 2003; 7: 155-9.
-
-

-
-
32. Mercuri E, Bertini E, Messina S, Pelliccioni M, D'Amico A, Colitto F, Mirabella M, Tiziano FD, Vitali T, Angelozzi C, Kinali M, Main M, Brahe C. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2002; 26: 64-70.
33. Mercuri E, Bertini E, Messina S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurol*. 2007; 68: 51-5.
34. Miller RG, Moore DH, Dronsky V, Bradley W, Barohn R, Bryan W, Prior TW, Gelinas DF, Iannaccone S, Kissel J, Leshner R, Mendell J, Mendonza M, Russman B, Samaha F, Smith S. SMA Study Group. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci*. 2001; 191: 127-31.
35. Munsat TL, Davies KS. International SMA consortium meeting (26-28 June 92, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992; 2:423-28.
36. Panigrahi I, Kesari A, Phadke SR, Mittal B. Clinical and molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Indian Neurol*. 2002, 50(2): 117-22.
37. Petruszewicz IH, Vrbová G. Spinal Muscular Atrophy: a delayed development hypothesis. *Neuro Report*. 2005, 16: 657-61.
38. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain & Devel*. 2003; 25(7): 457-76.
39. Pechtl HFR, Einspieler C, Cioni G. et al. Na early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet*. 1997; 1349:61.
40. Ravid S, Topper L, Eviatar L. Acute onset of infantile spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol*. 2001; 24:371-72.
-
-

-
-
41. Reed UC. *Síndrome da Criança Hipotônica*. In: Fonseca LF e col. *Compêndio de Neurologia Infantil*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002; 521-34.
42. Riessland M, Brichta L, Hahnen E, Wirth B. The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells. *Hum Genet*. 2006; 120:101-10.
43. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, Shutler G, Yaraghi Z, Farahani R, Baird S, Besner-Johnston A, Lefebvre C, Kang X, Salih M, Aubry H, Tamai K, Guan X, Ioannou P, Crawford TO, de Jong PJ, Surh L, Ikeda J-E, Korneluk RG, MacKenzie A. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell*. 1995; 80: 167-78.
44. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Functional changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Muscle & Nerve*. 1996; 5: 291:301.
45. Sakakihara Y, Kubota M, Kim S, Oka A. Long-term ventilator support in patients with Werding-Hoffmann. *Pediatr Inter*. 2000, 42:359-63.
46. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK Scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne Muscular Dystrophy or Spinal Muscular Atrophy. *Physi Reserch Inter*. 2001; 6(3): 119-34.
47. Sumner C, Huynh T, Markowitz J, Perhac J, Hill B, Coovert D, Schussler K, Chen X, Jarecki J, Burghes A, Taylor J, Fischbeck K. Valproic acid Increases SMN levels in Spinal muscular atrophy patients cells. *Ann Neurol*. 2003; 54:647-54.
48. Sumner CJ. Therapeutics development for spinal muscular atrophy. *Neuro RX*. 2006; 3: 235-45.
-
-

49. Vasta I. et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediat.* 2005;146: 73-9.
50. Weihl CC, Connolly AM, Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy. *Neurol.* 2006; 67: 500-1.
51. Werdnig G. Die Fruhinfantile Progressive Spinale Amyotrofie. *Arch Psychiatr.* 1894; 26: 706-10
52. Zerres K, Schoneborn S, Forrest E, Lusokowska A, Borkowska J, Petruszewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997; 146: 67-72.
53. Zerres K, Davies KE. Workshop Report. 59th ENMC International Workshop: Spinal muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. *Neuromuscul Disord.* 1999; 9: 272-8.