Denise Caldeira Troise

Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne

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

Programa de: Ciência da Reabilitação
Área de Concentração: Movimento, Postura e Ação Humana
Orientadora: Profª Dra. Renata Hydee Hasue Vilibor

São Paulo
2011

Denise Caldeira Troise

Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne

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

Área de Concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.
Orientadora: Profª Dra. Renata Hydee Hasue Vilibor

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Troise, Denise Caldeira
Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne / Denise Caldeira Troise. -- São Paulo, 2011.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.
Orientadora: Renata Hydee Hasue Vilibor.

Descritores: 1.Distrofia muscular de Duchenne 2.Atividade motora 3.Sistema nervoso central/anormalidades 4.Criança

USP/FM/DBD-353/11

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais José Carlos e Maria Regina

por todo amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Professora Renata, pela orientação, oportunidade e confiança depositada. Sempre apontando o caminho certo a seguir e pontos a serem aperfeiçoados.

Aos meus pais, por terem sido meus primeiros mestres e exemplo, pelo apoio incondicional com muito orgulho e dedicação, sem os quais este trabalho jamais seria possível. Amo vocês!

Ao Marcelo, pelo apoio, companherismo, paciência, amor e carinho que fortalece a cada dia. Tenho certeza que este é o primeiro de muitos sonhos que irei realizar ao seu lado. Te Amo!

Aos meus amados irmãos Sandra e Renato, pelo orgulho, amizade e carinho e por estarem sempre presentes na minha vida.

À Dra. Bernadete, pela confiança e oportunidade na concretização deste estudo. Obrigada por me acolher no ambulatório.

Ao Professor Gilberto pela atenção e apoio que contribuiu para a etapa final deste estudo.

Ao Professor Vinícius pelas sugestões e ajuda na elaboração do projeto e participação na qualificação.

Ao Núcleo de Convivência Menino Jesus pela gentil disponibilização do espaço e avaliação das crianças.

À Simone que participou na concretização deste trabalho, sempre disposta a me auxiliar e trocar informações.

À ABDIM que me deu a oportunidade de “enxegar” a distrofia muscular de uma maneira especial e realizar o projeto piloto deste estudo.

Um agradecimento especial a todos os meninos que participaram deste estudo, que através de um simples sorriso fazem cada dia de trabalho valer a pena.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor nomomento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Summary
1. INTRODUÇÃO 1
1.1 Alterações morfofuncionais do sistema nervoso central na distrofia muscular de Duchenne..... 4
1.2 Controle motor na tarefa de alcance e manipulação 7
1.3 Controle motor na distrofia muscular de Duchenne 10
2. OBJETIVOS 13
3. MATERIAIS E MÉTODOS 14
3.1 Delineamento da Pesquisa 14
3.2 Casuística 14
3.3 Instrumentos e procedimentos 18
3.3.1 Discriminação entre dois pontos 18
3.3.2 Teste de Estereognosia 20
3.3.3 Teste do erro de localização 21
3.3.4 Pick up teste de Moberg 22
3.4 Análise Estatística 23
4. RESULTADOS 24
5. DISCUSSÃO 28
6. CONCLUSÃO 35
7. ANEXOS 36
8. REFERÊNCIAS 42

Lista de Figuras

Figura 1 - Alteração postural de uma criança com DMD 2
Figura 2 - Esquema do complexo glicoprotéico da distrofina na junção neuromuscular 3
Figura 3 - Aspecto do tecido muscular normal e sem distrofina 3
Figura 4 - Paquímetro adaptado com duas pontas 20
Figura 5 - Polpa digital do polegar 20
Figura 6 - Polpa digital do indicador 20
Figura 7- Palpa da mão 20
Figura 8 - Objetos para o teste de estereognosia 21
Figura 9 - Teste de estereognosia 21
Figura 10 - Teste do erro de localização 22
Figura 11- Materiais do Pick up teste de Moberg ……..... 22
Figura 12 - Pick up test de Moberg …… 22
Figura 13 - Média (expressa em milímetros) e desvio padrão do teste de discriminação entre dois pontos dos grupos Duchenne e Controle nas regiões do indicador, polegar e palma da mão, lado dominante e não dominante 24
Figura 14 - Média e desvio padrão do tempo (expressa em segundos) dos grupos Duchenne e Controle, lado dominante e não dominante no teste de estereognosia 25
Figura 15 - Média (expressa em milímetros) e desvio padrão dos grupos Duchenne e Controle nas regiões do indicador, polegar e palma da mão, lado dominante e não dominante 26
Figura 16 - Média (expressa em segundos) e desvio padrão do Pick up teste de Moberg dos grupos Duchenne e Controle das variáveis olhos abertos (OA) e olhos fechados (OF) e nas condições dominante e não dominante 27

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização da amostra do Grupo Duchenne (GD) 16
Tabela 2 - Caracterização da amostra do Grupo Controle (GC) 17

RESUMO

Troise DC. *Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011.

OBJETIVO: Pacientes com distrofia muscular de Duchenne apresentam alterações neuronais em regiões do sistema nervoso central como no giro pós-central e cerebelo. Para entender a sua influência sobre o controle motor, nós investigamos a somestesia e destreza manual, com e sem a informação visual. MÉTODO: Participaram deste estudo quarenta meninos com diagnóstico confirmado de distofia muscular de Duchenne (idade média = 9,68; DP = 2,23 anos), sem comprometimento dos membros superiores, e quarenta e nove meninos saudáveis (idade média = 8,14 anos; DP = 1,94 anos). Para avaliar a somestesia foi utilizado o teste de discriminação entre dois pontos e o teste de estereognosia, e para avaliar a destreza manual, foi utlilizado o Pick up test de Moberg com olhos abertos e olhos fechados e o teste do erro de localização. Os resultados foram submetidos pela análise de variância (ANOVA), sendo considerado estatisticamente significante $p<0,05$. RESULTADOS: Os resultados demonstraram que em meninos com distrofia muscular de Duchenne, a estereognosia estava comprometida em ambas as mãos ($p<0,001$), no entanto não houve diferença significativa no teste de discriminação entre dois pontos ($p=0,313$) quando comparado aos meninos saudáveis. A destreza manual estava pior nos meninos com distrofia muscular de Duchenne quando dependia de informações somestésicas, ou seja, no Pick up test de Moberg de olhos fechados e no teste do erro de localização ($p<0,001$). INTERPRETAÇÃO: Os resultados demonstraram que a discriminação tátil estava intacta em meninos com distrofia muscular de Duchenne, sugerindo que a via sensorial não está prejudicada. Ao contrário, tarefas que envolviam a função cerebelar, ou seja, a percepção sensorial durante o reconhecimento ativo do objeto e o controle de alcançar e agarrar, estavam prejudicadas. Abordagens terapêuticas específicas devem ser delineadas para melhorar o controle motor e, portanto, a funcionalide de pessoas com distrofia muscular de Duchenne.

Descritores: Distrofia muscular de Duchenne. Atividade motora. Sistema nervoso central/anormalidades. Criança.

SUMMARY

Troise DC. Evaluation of somesthetic and manual dexterity in children with Duchenne muscular dystrophy [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011.

AIM: Neuronal alterations were reported in the postcentral gyrus and cerebellum of patients with Duchenne muscular dystrophy. To understand their influence over motor control, we investigated somesthesis and manual dexterity, with and without visual information. METHOD: Forty boys with Duchenne muscular dystrophy (mean age = 9.68; SD = 2.23 years), with no upper limb dysfunction, and 49 healthy boys (mean age = 8.14; SD = 1.94 years) participated in the study. To assess somesthesis we used the two-point discrimination test and the six-object stereognosis test, and to assess manual dexterity, the Moberg Pick up test with the eyes opened and closed and the localization error test. The results were submitted to ANOVA, considering statistically significant a value of $p<0.05$. RESULTS: Boys with Duchenne muscular dystrophy had impaired stereognosis with both hands ($p<0.001$), but two-point discrimination did not differ between the groups ($p=0.313$). Manual dexterity was much worse in Duchenne muscular dystrophy boys when somesthesic information was necessary, i.e., during the Pick up test with the eyes closed and the localization error test ($p<0.0001$). INTERPRETATION: Tactile discrimination is intact in children with Duchenne muscular dystrophy, suggesting that the somatic pathway may not be impaired. Unlike, tasks involving cerebellar function, i.e., sensory perception during active object recognition and reach and grasp control, are impaired. Specific therapies should be delineated to improve motor control, and therefore functionality, of people with Duchenne muscular dystrophy.

Descriptors: Duchenne muscular distrophy. Motor activity. Central nervous system/abnormalities. Child.

1. INTRODUÇÃO

As distrofias musculares são desordens que se manifestam pela fraqueza muscular progressiva em decorrência de alterações do tecido muscular como variação no tamanho das fibras musculares, deterioração, destruição e regeneração das fibras, e substituição das mesmas por tecido conjuntivo e gordura (Dubowitz, 1995; Manzur e Muntoni, 2009).

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética que possui uma incidência estimada de 1 para 3.500 nascidos vivos, sendo a mais frequente das distrofias musculares, e afeta o sexo masculino, quase que exclusivamente (Emery, 1991; Manzur e Muntoni, 2009; Dooley et al., 2010).

A fraqueza muscular se manifesta na primeira década de vida (entre 2 e 5 anos de idade) de forma simétrica na região proximal do corpo, causando alterações da postura (Figura 1), dificuldade para andar, correr, subir e descer escadas, levantar-se do chão, além de provocar quedas frequentes. Esta fraqueza muscular é progressiva e irreversível, resultando na perda da deambulação por volta dos 13 anos de idade, e evoluindo para complicações cardíacas e pulmonares, com o óbito por volta da terceira década de vida (Dubowitz, 1995; Manzur e Muntoni, 2009).

Figura 1: Alteração postural de uma criança com DMD.

A DMD é causada por mutações no gene da distrofina localizado no braço curto do cromossomo X, em uma região denominada Xp21. Em 2/3 dos casos a herança é materna, e no restante a alteração genética ocorre por mutação nova. O gene da distrofina é extremamente longo, contendo 79 exons, sendo que em 65% dos casos ocorre perda de uma parte do DNA por deleção, em 30% dos casos mutação de ponto e em 5% duplicação do gene (Manzur et al., 2008; Manzur e Muntoni, 2009).

A proteína distrofina é responsável pela manutenção da integridade da membrana muscular, ligando a actina do citoesqueleto à matriz extracelular (Figura 2). A falta da distrofina possibilita um influxo de cálcio e outras moléculas provenientes do líquido extracelular para o interior das fibras musculares, culminando com a necrose dessas fibras (Figura 3) (Manzur et al., 2008; Manzur e Muntoni, 2009).

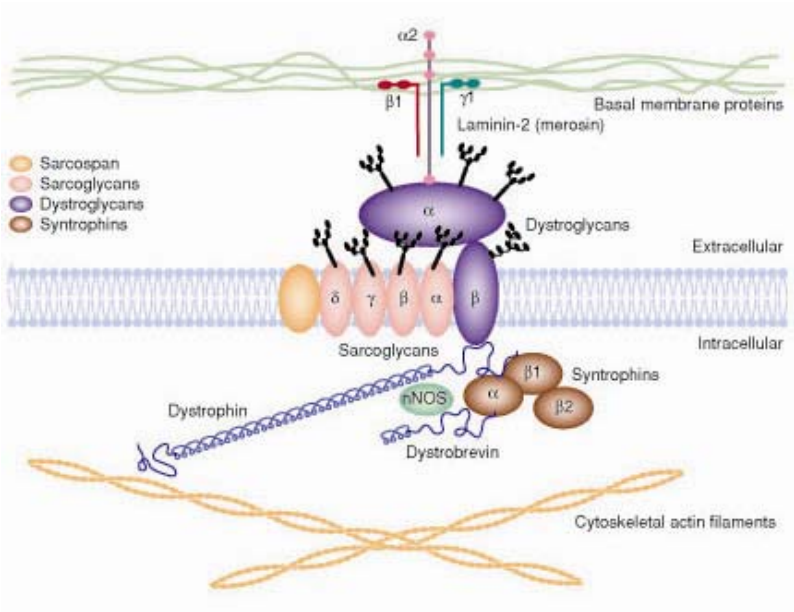

Figura 2: Esquema do complexo glicoproteico da distrofina na junção neuromuscular. Fonte: Wells et al., 2002.

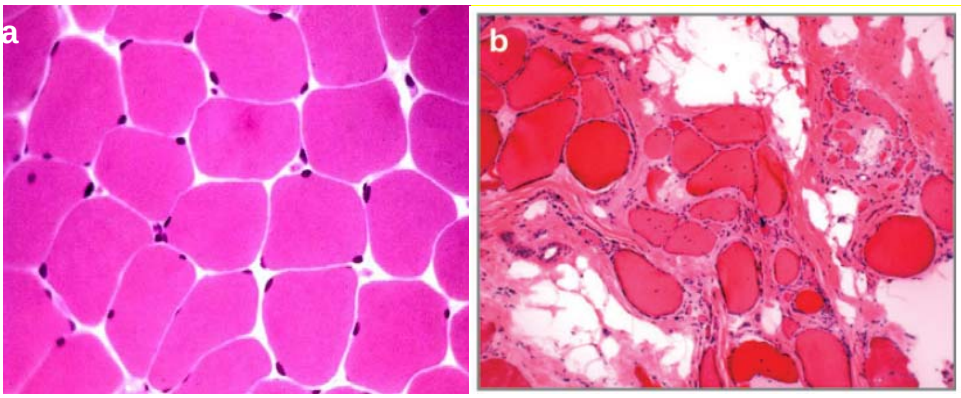

Figura 3: Aspecto do tecido muscular normal (a) e sem distrofina (b). Note que no músculo normal (a), as fibras têm diâmetro regular, e acomodam-se umas às outras, com contorno poligonal e ângulos arredondados. Já no músculo com ausência da distrofina (b), o diâmetro das fibras musculares é irregular, ocorrem fibrose, fibras atróficas, fibras hipertróficas e substituição por tecido adiposo. Fonte: McNally e Pytel, 2007.

Além do tecido muscular, as mutações do cromossomo X alteram a expressão da proteína distrofina também na retina, nos rins e no sistema nervoso periférico e central (Mehler, 2000; Haenggi, 2006).

1.1 Alterações morfofuncionais do sistema nervoso central na distrofia muscular de Duchenne

A alta concentração de distrofina nas regiões de cerebelo e hipocampo em indivíduos normais chamou a atenção dos pesquisadores nessas regiões do sistema nervoso central.

Neurônios do córtex cerebral, do cerebelo e da formação hipocampal podem ser acometidos tanto em camundongos geneticamente modificados para não expressar o gene da distrofina (*mdx mouse)* (Lidov et al. 1990; Piotrkiewz et al., 1999; Anderson et al., 2002; Culligan e Ohendieck, 2002; Carreta et al., 2003), quanto em indivíduos com DMD (Di Lazzaro et al., 1998; Mehler, 2000).

A proteína distrofina é expressa durante o desenvolvimento do sistema nervoso central embrionário e pode regular a neurogênese, migração neuronal e diferenciação celular (Srour et al. 2008). Uma vez que a distrofina participa de ações moduladoras em um grande número de vias neurais (Mehler, 2000), poderia resultar em alterações morfofuncionais no sistema nervoso central nos pacientes com DMD (Anderson et al., 2002).

Sinais clínicos como retardo mental não progressivo (Mehler, 2000; Nakafuji e Tsuji, 2001; Lee et al. 2002; Cyrulnik et al., 2007), déficit de atenção (Moura et al., 2010) e memória (Lee et al., 2002; Vaillend et al. 2004), presentes em 1/3 dos pacientes com DMD, acabaram instigando pesquisadores a estudar o papel da distrofina no sistema nervoso central.

Foi demonstrado que o QI (Quociente de Inteligência) de meninos com DMD parece ser mais baixo que o de crianças com Amiotrofia Espinhal Progressiva, comprometidas de forma equivalente do ponto de vista motor, sugerindo que estas alterações cognitivas não sejam exclusivamente secundárias às limitações de exploração do ambiente (Billard et al., 1998). De fato, dificuldades de aprendizagem e baixo QI são mais frequentes em pacientes com acometimento da isoforma DP71, sendo a mais abundante no sistema nervoso (Taylor et al., 2010).

Comprometimento da visão de cores (Costa et al., 2010), distúrbio de atenção visual-espacial (Moura et al., 2010), comprometimento da linguagem (Marini et al, 2007; Cyrulnik et al., 2008), comportamento adaptativo, habilidades visuo-espaciais e motoras finas (Cyrulnik et al., 2008) e atraso no desenvolvimento motor não associado a fraqueza muscular (Essex e Roper, 2001; Cyrulnik et al., 2007) também foram descritos. Entretanto, não foram encontradas até o momento evidências de comprometimento da percepção e das funções executivas nestas crianças.

A existência de causa neural para o controle motor alterado é sustentada pela identificação de desordens funcionais e morfológicas do tecido nervoso. Indivíduos com DMD apresentaram uma diminuição da excitabilidade no córtex motor após a estimulação magnética transcrâniana (Di Lazzaro et al. 1998). Na análise anatomopatológica, foram identificadas desordem da arquitetura cortical, predominantemente na região frontotemporal, migrações neurais alteradas (heterotopias) e orientação

neuronal anormal, com arborização do terminal dendrítico atenuada (Mehler, 2000).

As correlações entre os achados clínicos e as alterações neurais ainda são escassas. Dados de neuroimagem utilizando PET (Positron Emission Tomography) demonstraram diminuição significativa do metabolismo de glicose no córtex cerebral direito (giro pós-central e temporal medial), na formação hipocampal esquerda (córtex perirrinal) e no cerebelo bilateralmente (Lee et al., 2002). Lee e colaboradores (2002) sugerem ainda que estas disfunções do córtex somestésico e do cerebelo estejam associadas, respectivamente, às alterações na destreza manual e na cognição tambéms vistas no mesmo estudo.

Em seu extenso trabalho de revisão, Cyrulnik e Hinton (2008) compilaram evidências morfológicas, funcionais e comportamentais que corroboram a hipótese de que déficits cognitivos visto na DMD ocorram por alterações nos circuitos cérebro-celebelares e nas células de Purkinje do cerebelo, devido à falta de distrofina. Os autores afirmam que a falta de distrofina no cérebro fetal pode levar a interrupção na formação de sinapses e consequentemente na função sináptica, especialmente no cerebelo, o que pode levar a uma consequência na aprendizagem.

Além do cerebelo, outras regiões comprometidas pela falta de distrofina, como o córtex pré-frontal e a formação hipocampal, que fazem parte de circuitos que integram atenção e informações sensoriomotoras necessárias para as funções cognitivas e comportamentais, tanto durante o desenvolvimento, quanto na idade adulta (Mehler, 2000). Além do atraso no

desenvolvimento motor (Essex e Roper, 2001; Cyrulnik et al., 2007), foram relatadas alteração da destreza manual nos indivíduos com DMD (Lee et al., 2002; Cyrulnik et al., 2007).

1.2 Controle Motor na tarefa de alcance e manipulação

Para explorar os mecanismos da tomada de decisão durante uma determinada tarefa, como na de alcance, é necessário compreender os códigos neurais das células ativadas durante toda a execução da tarefa (Ranufo e Salinas, 2001).

As entradas somatossensoriais dos membros superiores são determinantes do desempenho motor. Particularmente, a exploração manual de um objeto depende fortemente das informações sensoriais táteis aferentes para distinção da forma e textura, com as quais serão elaborados os ajustes durante o controle motor fino. Portanto, qualquer interrupção das sensações na ponta dos dedos pode comprometer a motricidade fina (Herman et al. 1996; Polatkan *et al.*, 1998; Amirjani et al., 2007). Deste modo, o comprometimento sensorial também pode afetar o alcance, a preensão e a manipulação.

A capacidade de reconhecer objetos pelo tato (estereognosia) é uma das funções mais importantes e complexas do sistema somatossensorial. Ao segurar um objeto na mão é possível perceber seu tamanho, sua forma, textura e massa sendo essa capacidade denominada estereognosia. A estereognosia não compreende somente a capacidade do sistema do

lemnisco medial/coluna dorsal de transmitir sensações da mão, mas também revela a capacidade cognitiva de processar e integrar essa informação (Ranufo e Salinas, 2001; Gardner e Kandel, 2003).

A visão também tem um papel significativo na manipulação de um objeto. Entretanto, há muitas evidências que o feedback somatossensorial seja essencial para a coordenação motora, uma vez que estudos demonstraram que pacientes com neuropatias sensoriais apresentaram um severo comprometimento da função manual mesmo com a presença da informação visual (Monzee et al. 2003).

Nesse sentido, a discriminação estática entre dois pontos fornece uma previsão significativa sobre a possibilidade de a criança conseguir ou não adaptar a força das pontas dos dedos ao atrito, durante a manipulação de objetos. Estudos em crianças com paralisia cerebral sugerem o uso de teste de discriminação entre dois pontos para avaliar déficits sensoriais, característicos desta doença (Gordon e Duff, 1999; Krumlinde-Sundholm e Eliasson, 2002; Sá et al., 2004).

Considerando que a sensibilidade afeta profundamente o movimento, é aconselhável que seja avaliada sua integridade (Shumway-Cook e Woollacott, 2003). Além disso, ela está correlacionada com o desempenho deficiente do indivíduo nos testes de estereognosia.

O controle do alcance e da manipulação de um objeto depende de áreas corticais, que irão planejar e executar o movimento, além do cerebelo, que utiliza a informação dos receptores táteis para regular componentes do movimento como força da preensão (Witney et al., 2004; Amirjani et al.

2007), velocidade e destreza na manipulação do objeto (Polatkan et al., 1998).

Uma combinação de evidências anatomofisiológicas e comportamentais sugere que o córtex motor, em particular, a via corticoespinal é essencial para uma manipulação precisa e ágil. Além disso, a região da palma é densamente inervada e suas aferências cutâneas permitem a adaptação do controle de forças através do peso e atrito dos objetos manipulados (Witney *et al.*, 2004; Bleyenheutt e Thonnard, 2010).

Durante o controle de alcance normalmente é utilizado o feedback sensorial que irá ajustar e corrigir os erros durante a execução do movimento, garantindo sua acuidade durante as porções finais. Além disso, as informações sensoriais são utilizadas de uma maneira pró-ativa, para ajudar a estabelecer o plano regular do movimento às forças em resposta a manipulação de um objeto durante uma tarefa de pegada e levantamento (Shumway-Cook e Woollacott, 2003).

A manipulação de objetos pequenos requer contribuição contínua dos mecanimos preditivos e reativos. Com a idade, as crianças podem construir um repertório de experiências sensoriomotoras, permitindo assim uma melhor adaptação nas diferentes condições de preensão (Bleyenheuft e Thonnard, 2010).

Bleyenheuft e Thonnard (2010), avaliaram o desenvolvimento dos mecanismos preditivos e reativos do controle de preensão de um objeto com carga espontânea em crianças de 6 a 14 anos de idade. Os autores demonstraram que independentemente da condição, a estratégia de controle

foi refinada com a idade, em que as crianças mais jovens eram incapazes de adaptar a força de preensão com o atrito dos dedos, enquanto as crianças mais velhas produziram uma aderência segura. Isto reflete uma quantidade inadequada de força ou uma incapacidade das crianças menores integrar informações cutânea dos dedos. Além disso, foi demonstrado que com o aumento da idade, por volta dos 13-14 anos, ocorre uma modulação dos mecanismos preditivos e reativos.

1.3 O controle motor na distrofia muscular de Duchenne

Considerando que o processamento somatossensorial, particularmente as polpas digitais, são determinantes do desempenho motor (Witney et al., 2004; Bleyenheutt e Thonnard, 2010), e sua interrupção pode comprometer a motricidade fina (Herman et al., 1996; Amirjani et al. 2007), e que foram descritas alterações morfológicas e funcionais nas áreas sensoriomotoras do córtex cerebral dos indivíduos com DMD (Di Lazzaro et al., 1998; Lee et al., 2002), é possível, portanto, qua a diminuição da destreza manual nestes pacientes tenha associação com alterações do processamento sensório-motor do córtex cerebral.

O comprometimento cerebelar também poderia contribuir para as alterações na motricidade fina, uma vez que ele integra informações de praticamente todos os sistemas sensoriais, incluindo o visual, auditivo, somatosensorial e vestibular (Gao et al., 1996; Parsons et al.,1997).

O cerebelo tem um papel importante durante no controle motor, aprendizado e adaptação motora, na percepção e cognição (Gao et al. 1996; Parsons et al., 1997, 2000; Gilling e Sanders, 2010). A adaptação motora envolve a modificação de uma ação motora aprendida em resposta a percepção de mudanças no contexto ambiental (Shumway-Cook e Woollacott, 2003).

Deste modo, depreendemos que tanto o sistema somatossensorial como o cerebelo estão diretamente ligados ao controle de atividades motoras, dentre elas, a função manual. Como o controle motor nas crianças com DMD foi pouco estudado, não sabemos especificamente que regiões do sistema nervoso central podem estar envolvidas nas alterações da função manual.

Os testes utilizados para analisar a destreza manual até o momento foram o “Grooved Pegboard” (Lee et al., 2002) e o Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (Cyrulnik et al., 2008), que envolvem a coordenação visuo-motora e dependem do processamento de estímulos visuais e somestésicos. Apesar de não ter sido ainda verificada, é possível, portanto, que a função perceptual da mão esteja comprometida em indivíduos com DMD. Identificar o grau de envolvimento somestésico e visual pode contribuir para traçar condutas especificas em reabilitação.

Uma vez que as crianças com DMD apresentam alterações morfofuncionais em regiões do sistema nervoso central envolvidas no controle sensoriomotor de funções com a atividade manipulativa (a saber, o córtex somestésico e o cerebelo), é de grande interesse saber se existe

algum comprometimento da somestesia tátil e da destreza manual nestas crianças, em condições que envolvam as informações somestésicas, associadas ou não às visuais.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi verificar se crianças com DMD apresentam alterações da somestesia tátil e/ou da destreza manual, com e sem informação visual.

Os objetivos específicos foram:

1. Comparar a somestesia tátil e a destreza manual de crianças com DMD e de meninos saudáveis.

2. Verificar se há diferença na somestesia tátil e na destreza entre a mão dominante e não dominante de crianças com DMD.

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional controlado, do tipo transversal.

3.2 Casuística

No grupo de crianças com DMD (GD), realizou-se um teste de amostra que incluiu a população de meninos com diagnóstico médico de DMD (baseado na história, biópsia muscular e níveis elevados de creatina-fosfo-quinase), com marcha preservada (classificação de 1 a 6 na escala de Vignos; ANEXO 1) (Vignos e Archibald, 1960) e sem alteração funcional dos membros superiores (classificação 1 na escala de Brooke; ANEXO 2) (Brooke, 1981). Os critérios de exclusão foram presença de distúrbios neurológicos ou musculoesqueléticos associados, bem como crianças que não conseguiram compreender e colaborar nos testes aplicados. Todos eram alfabetizados, matriculados e frequentavam salas normais do ensino fundamental.

Dos 56 meninos com diagnóstico clínico de DMD em acompanhamento médico no ambulatório de Distrofia Muscular do Serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) inicialmente selecionados, 16 foram excluídos por não colaborarem durante a realização dos testes. O GD foi,

portanto, composto por 40 sujeitos, com idade entre 5 e 14 anos de idade (mediana=9; média=9,68; dp=2,23; ver Tabela 1).

Foi realizado o cálculo amostral, assumindo um erro tipo I (α) de 1%, poder do teste de 95%, com tamanho do efeito (f= 1), obtendo um *n* de 30 crianças com DMD, portanto o *n* de 40 crianças com DMD preenche o cálculo amostral realizado.

O grupo controle (GC) foi composto por 49 meninos, com idade entre 5 e 11 anos (mediana=8; média=8,14; dp=1,94), recrutados do Núcleo de Convivência Menino Jesus da Prefeitura de São Caetano do Sul. Todas as crianças eram assintomáticas e sem queixas, ou seja, apresentavam bom estado geral de saúde, sem antecedentes de doenças neurológicas, mentais ou motoras que comprometessem a função manual. Todos eram alfabetizados, matriculados e frequentavam salas adequadas à idade do ensino fundamental.

Para a participação efetiva no estudo, após os devidos esclarecimentos, os responsáveis legais pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO 3), o qual foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (Protocolo nº 0377/09; ANEXO 4).

Tabela 1: Caracterização da amostra do Grupo Duchenne (GD).

Sujeito	Idade	Classificação Vignos	Classificação Brooke	Dominância Manual
1	10	2	1	Direita
2	14	1	1	Direita
3	9	2	1	Direita
4	11	2	1	Esquerda
5	11	3	1	Esquerda
6	11	4	1	Direita
7	12	2	1	Direita
8	5	0	1	Direita
9	10	4	1	Direita
10	8	1	1	Direita
11	10	0	1	Direita
12	6	2	1	Direita
13	12	3	1	Direita
14	14	1	1	Direita
15	9	6	1	Direita
16	10	2	1	Direita
17	9	1	1	Direita
18	14	3	1	Direita
19	10	1	1	Direita
20	9	1	1	Esquerda
21	7	2	1	Direita
22	7	1	1	Direita
23	8	2	1	Direita
24	7	2	1	Direita
25	9	1	1	Direita
26	7	3	1	Direita
27	8	2	1	Direita
28	8	3	1	Direita
29	9	1	1	Direita
30	14	0	1	Direita
31	10	3	1	Direita
32	7	1	1	Direita
33	9	3	1	Direita
34	9	1	1	Direita
35	10	5	1	Direita
36	10	2	1	Direita
37	10	2	1	Direita
38	9	1	1	Direita
39	13	3	1	Direita
40	12	3	1	Direita
Média	9,68	2,13		
DP	2,23	1,20		

Tabela 2: Caracterização da amostra do Grupo Controle (GC).

Sujeito	Idade	Dominância
1	7	Direita
2	8	Direita
3	10	Direita
4	8	Direita
5	6	Direita
6	12	Esquerda
7	11	Direita
8	7	Direita
9	6	Direita
10	8	Esquerda
11	5	Direita
12	10	Direita
13	8	Direita
14	6	Esquerda
15	11	Direita
16	8	Direita
17	7	Direita
18	9	Direita
19	9	Direita
20	8	Direita
21	10	Direita
22	8	Esquerda
23	10	Direita
24	7	Direita
25	6	Direita
26	6	Direita
27	11	Direita
28	10	Esquerda
29	9	Direita
30	10	Direita
31	9	Direita
32	6	Direita
33	8	Esquerda
34	8	Direita
35	9	Direita
36	6	Direita
37	5	Direita
38	11	Direita
39	10	Direita
40	9	Direita
41	6	Direita
42	6	Esquerda
43	6	Esquerda
44	5	Direita
45	9	Direita
46	5	Direita

Sujeito	Idade	Dominância
47	10	Esquerda
48	11	Esquerda
49	9	Direita
Média	8,14	
DP	1,94	

3.3 Instrumentos e Procedimentos

Neste estudo foram comparadas a somestesia tátil e a coordenação motora (destreza manual) de crianças normais e com DMD. As variáveis analisadas neste estudo foram: somestesia tátil por meio dos testes de discriminação entre dois pontos e de estereognosia, e destreza manual, por meio dos testes do erro de localização e do Pick up teste de Moberg.

Todas as crianças foram avaliadas individualmente em uma sala iluminada e arejada, sentadas em uma posição confortável no ambulatório de Distrofia Muscular do Serviço de Neurologia Infantil do HCFMUSP (GD) e no Núcleo de Convivência Menino Jesus (GC). A altura da cadeira e da mesa foi ajustada para cada criança, a fim de manter os pés apoiados no chão e as mãos posicionadas adequadamente sobre a mesa. Em todos os testes aplicados, ambas as mãos foram avaliadas e a mão utilizada para escrever e desenhar foi considerada a mão dominante.

3.3.1 Discriminação entre dois pontos (Herman et al. 1996; Menier et al. 1996; Sá et al., 2004; Hasue e Xavier, 2005): verifica a miníma distância necessária para distinguir dois estímulos aplicados simultaneamente sobre a

pele em distâncias variadas, que indica a resolução espacial da via sensorial tátil. A criança permaneceu com a mão apoiada sobre a mesa e o cotovelo em posição supina e a visão foi bloqueada com uma máscara. O examinador utilizou um paquímetro, adaptado com duas pontas pontiagudas idênticas nas extremidades (0,25 milímetros de diâmetro; Figura 4), e tocou simultaneamente a pele com ambas as extremidades orientadas perpendicularmente. O estímulo promovia uma leve deformação da pele durante três segundos nas regiões da polpa digital do polegar (Figura 5), polpa digital do indicador (Figura 6) e no centro da palma (Figura 7) da mão dominante e não dominante. O centro da palma da mão foi determinado pela intersecção de duas linhas, uma traçada entre o terceiro dedo até a região tenar, e outra entre a cabeça do primeiro metacarpo até a borda ulnar. A distância entre os dois pontos do paquímetro variou de 0,5 milímetros em ordem crescente e decrescente. Cada região da mão foi testada dez vezes, cinco em ordem crescente e cinco, decrescente. A sequência da ordem foi aleatória. A criança foi solicitada a dizer se sentiu “um” ou “dois” pontos. Para a variação crescente, o examinador registrava a distância quando a criança relatava sentir “dois” pontos, e para a variação decrescente “um” ponto. As dez distâncias medidas em cada região foram registradas em milímetros. Utilizou-se o mesmo paquímetro em ambos os grupos.

Figura 4: Paquímetro adaptado com duas pontas.

Figura 5: Polpa digital do polegar.

Figura 6: Polpa digital do indicador.

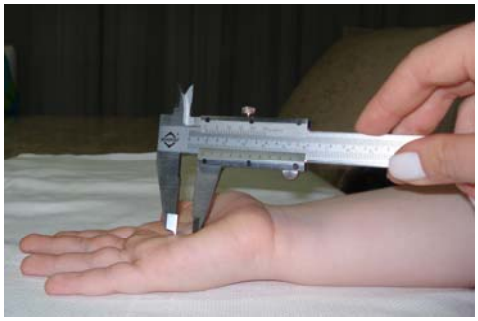

Figura 7: Palpa da mão.

3.3.2 Teste da Esterognosia (Krumlinde-Sundholm e Eliasson, 2002): utilizado para determinar a gnosia tátil, ou seja, a capacidade de reconhercer um objeto com precisão, utilizando apenas a informação somestésica. O teste consistiu em combinar objetos em três pares similares na forma e o tamanho para aumentar a discriminação requerida, os pares utilizados foram: um tijolo de Lego e uma borracha; uma bola de gude e uma bola de madeira; uma moeda e um botão de camisa (Figura 8). Os objetos foram apresentados aleatoriamente à criança que foi solicitada a olhá-los, manipulá-los com ambas as mãos e nomeá-los. Após nomear e reconhecer os objetos, a visão da criança foi ocluída (Figura 9) e os objetos foram aleatoriamente colocados na mão dominante, sendo somente permitida a exploração unilateral. O teste foi repetido com a mão não

dominante da criança. Foi cronometrado o tempo total da identificação dos seis objetos em cada mão.

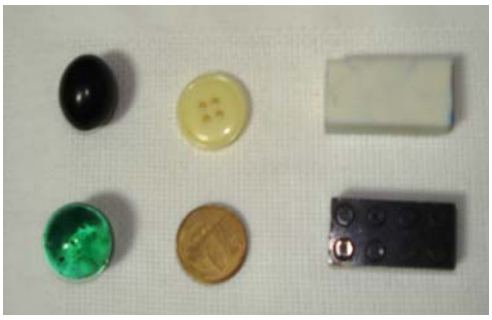

Figura 8: Objetos para o teste de estereognosia.

Figura 9: Teste de estereognosia.

3.3.3 Teste do erro de localização (Sá et al., 2004): avalia a precisão na identificação de um ponto estimulado sobre a pele e na sobreposição do mesmo. A criança permaneceu com a visão ocluída. Com uma caneta, o examinador tocava a polpa digital do indicador e a criança foi orientada a sobrepor exatamente, segurando uma caneta com a mão oposta, o mesmo ponto que foi estimulado pelo examinador. Se a criança não conseguisse sobrepor exatamente, a diferença entre os pontos realizados pelo examinador e pela criança foi mensurada em milímetros através de um paquímetro. O procedimento foi realizado dez vezes e depois repetido no polegar e palma da mão, primeiro com a criança segurando a caneta com a mão não dominante e, posteriormente, com a dominante (Figura 10).

Figura 10: Teste erro de localização.

3.3.4 Pick up teste de Moberg (Amirjani et al., 2007): utilizado para avaliar a coordenação visuomotora (condição olhos abertos) e a coordenação sem a visão (condição olhos fechados). O teste consistiu na utilização de dez cubos de madeira, medindo 10 milímetros de cada lado, que foram colocados em uma caixa pequena (128 x 128 x 15 milímetros) e a criança foi solicitada a pegar os cubos, um de cada vez, e colocá-los o mais rápido possível em outra caixa similar (120 × 120 x 40 milímetros) (Figura 11) e o tempo foi cronômetro em segundos. O teste foi realizado, primeiramente, com os olhos abertos. A criança escolheu a mão que queria iniciar o teste. O teste foi repetido três vezes com uma mão, e três vezes com a outra mão. Posteriormente, a visão da criança foi ocluída e o mesmo procedimento foi realizado na condição visão ocluída (Figura 12).

Figura 11: Materiais do Pick up teste de Moberg

Figura 12: Pick up teste de Moberg com a visão ocluída.

3.4 Análise Estatística

Os resultados de cada tentativa de cada teste foram submetidos pela análise de variância (ANOVA), tendo como fatores o grupo (GC e GD) e o lado (dominante e não dominante). Para análise dos testes de discriminação entre dois pontos e erro de localização foram consideradas as regiões da mão (indicador, polegar e palma da mão) e para o Pick up test de Moberg, as condições (olhos abertos e fechados). Para verificar os efeitos entre gupos e condições, utilizou-se o teste *post hoc* de Duncan. Foi considerado estatisticamente significante valor de $p<0,05$.

4. RESULTADOS

Os resultados demonstraram que não houve diferença entre GC e GD na discriminação tátil, através do teste de discriminação entre dois pontos (Figura 13), região do indicador (F=0,85; p=0,359), polegar (F=1,11; p=0,296) e palma (F=1,20; p=0,276), nem entre os lados dominante e não dominante no indicador (F=0,35; p=0,555), polegar (F=0,90; p=0,345) e palma (F=0,09; p=0,761). Não houve interação entre grupo e dominância na região do indicador (F=0,02; p=0,880), no polegar (F=0,37; p=0,546) e na palma da mão (F=0,31; p=0,579).

Como esperado, a sensibilidade da palma da mão foi significativamente menor que a do polegar e indicador, em ambos os lados e grupos.

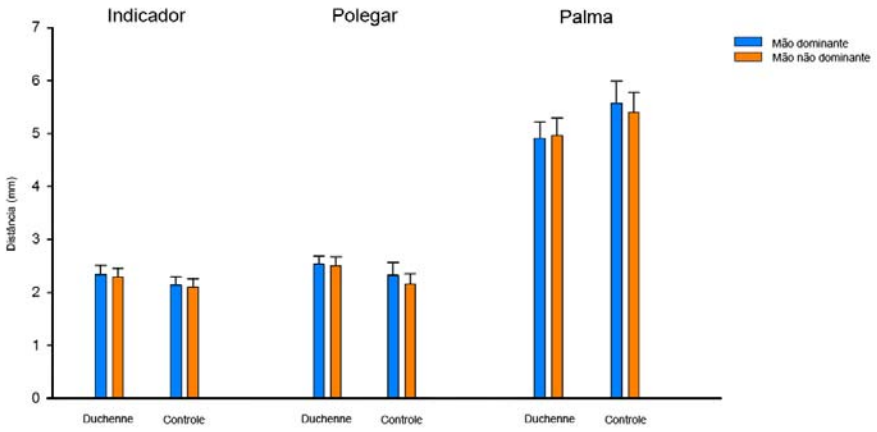

Figura 13: Média (expressa em milímetros) e desvio padrão do teste discriminação entre dois pontos dos grupos Duchenne e Controle nas regiões do indicador, polegar e palma da mão, lado dominante e não dominante.

Por outro lado, no teste de Estereognosia (Figura 14), foi possível verificar que o GD demorou mais tempo para reconhecer os objetos do que o GC, tanto com a mão dominante quanto com a não dominante (*F*= 29,32; *p*<0.0001). Entretanto, não houve diferença entre os lados dominante e não dominante (*F*=0,17; *p*=0,684) e nem interação entre lado e grupo (*F*=1,34; *p*=0,250).

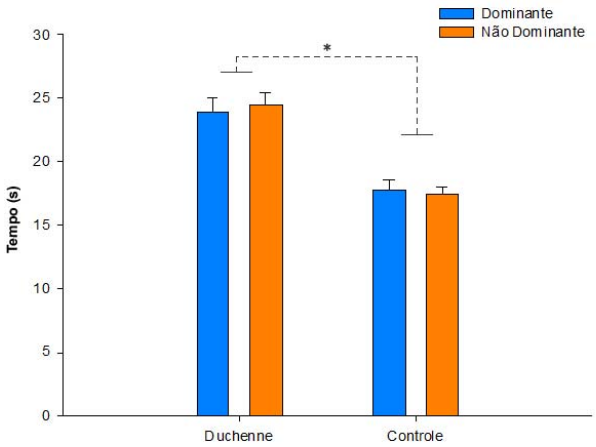

Figura 14: Média e desvio padrão do tempo (expressa em segundos) dos grupos Duchenne e Controle, lado dominante e não dominante no teste de estereognosia. * *p*<0.0001.

Os resultados de destreza manual demonstraram que no teste erro de localização, as distâncias entre os pontos foi maior no GD do que no GC nas regiões do indicador (*F*=18,38; *p*<0,0001), polegar (*F*=35,99; *p*<0,0001) e palma da mão (*F*=43,91; *p*<0,0001). Não houve diferença entre os lados no indicador (*F*=2,55; *p*=0,114), polegar (*F*=3,89; *p*=0,052) e palma (*F*=0,95; *p*=0,332), e nem interação entre grupo e dominância na região do indicador (*F*=0,01; *p*=0,935), assim como polegar (*F*=2,35; *p*=0,128) e palma da mão (*F*=0,08; *p*=0,782) (Figura 15).

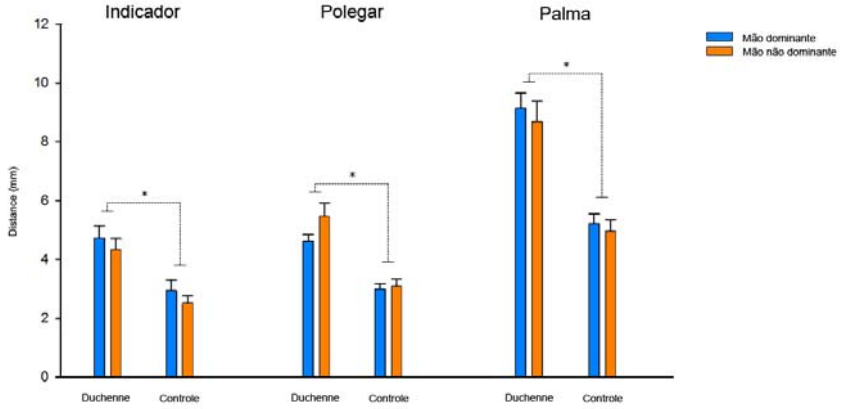

Figura 15: Média (expressa em milímetros) e desvio padrão dos grupos Duchenne e Controle nas regiões do indicador, polegar e palma da mão, lado dominante e não dominante. * $p<0.0001$.

No Pick up test de Moberg o GD demorou mais tempo que o GC na condição olhos abertos (F= 22.10; $p<0.0001$) e olhos fechados (F= 283.43; $p<0.0001$), em ambas as mãos e grupos, sendo que na condição olhos fechados a demora foi mais exacerbada do que olhos abertos. Houve interação entre grupos e condições (F= 20.28; $p<0.0001$), mas não houve diferença entre os lados (F=1.43; p=0.235). Não foi visto interação entre dominância e grupo (F=0.15; p=0.698), ou condição olhos abertos e olhos fechados (F=1.14; p=0.287), nem interação entre os grupos versus dominância e condição (F=1.32; p=0.253) (Figura 16).

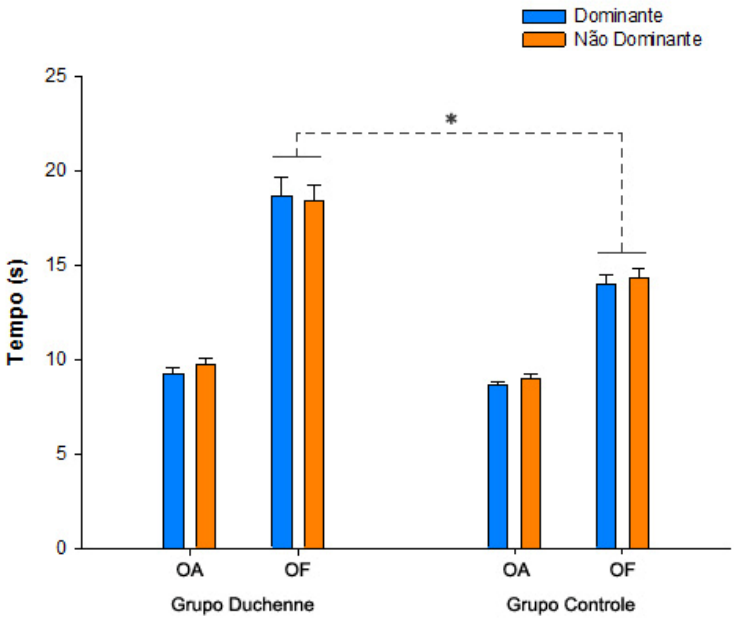

Figura 16: Média (expressa em segundos) e desvio padrão do Pick up test de Moberg dos grupos Duchenne e Controle das variáveis olhos abertos (OA) e olhos fechados (OF) e nas condições dominante e não dominante.

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a sensibilidade tátil e a coordenação motora fina em crianças com diagnóstico de DMD, de forma comparativa com crianças normais. Nossa hipótese era que crianças com DMD apresentariam comprometimento da destreza manual e da somestesia tátil, devido a alterações da proteína distrofina em regiões do sistema nervoso central relacionadas com a coordenação motora e integração sensoriomotora, como o córtex motor primário, o córtex somatossensorial e, principalmente, o cerebelo.

Os testes escolhidos para serem utilizados neste trabalho, mesmo não sendo específicos para DMD, são comumente utilizados para avaliar a somestesia e a destreza manual em diferentes populações de crianças com e sem alterações neurológicas (Herman et al. 1996; Menier et al. 1996; Hasue e Xavier, 2005). Em especial, os testes de discriminação entre dois pontos, Pick up teste de Moberg, estereognosia e erro de localização, têm sido utilizados em crianças com paralisia cerebral (Bolanos et al., 1989; Gordon e Duff, 1999; Krumlinde-Sundholm e Eliasson, 2002; Sá et al., 2004), em indivíduos com comprometimento da sensibilidade (Moberg, 1964; Polatkan et al., 1998; Herold, 2006), e em crianças saudáveis (Herman et al, 1996; Menier e tal., 1996; Amirjani et al., 2007).

Os principais resultados deste estudo fornecem evidências que suportam a hipótese inicial do estudo, visto que o GD apresentou pior desempenho nas tarefas que dependiam da integração da informação tátil, a saber, a estreognosia, o teste do erro de localização e o Pick up teste de

Moberg. Além disso, quando a tarefa dependia primordialmente da integração somestésica, ou seja, Pick up teste com olhos fechados e teste erro de localização, o desempenho foi pior. Entretanto, apesar da diminuição do metabolismo de glicose no giro pós-central (Lee et al., 2002), a localização espacial de um estímulo tátil parece estar preservada nas crianças com DMD, pois elas não apresentaram alteração no teste de discriminação entre dois pontos.

Tomados em conjunto, esses dados sugerem que a alteração da destreza manual vista em nosso estudo provavelmente não se deve a um comprometimento da via sensorial ou no processamento cortical do córtex sensorial primário. Também não foram causadas pelo recrutamento muscular ineficiente, característico das crianças com DMD, uma vez que todos os meninos apresentavam funcionalidade preservada nos membros superiores (classificação 1 na escala de Brooke; Brooke, 1981).

O teste de post hoc de Duncan indicou que no Pick up teste de Moberg não houve diferença entre o desempenho das crianças com DMD na condição olhos abertos mão dominante, entretano o desempenho dessas crianças foi pior na condição olhos abertos mão não dominante e olhos fechados em ambas as mãos. Trabalhos anteriores identificaram alterações na destreza manual em tarefas que dependiam da integração visuomotora. É possível que esta discrepância com os nossos dados se explique pela escolha do grupo controle nos trabalhos anteriores. No estudo do Lee et al. (2002) que avalia a destreza manual, as crianças com DMD (média de idade = 11,8 anos) foram comparadas com adultos (média de idade = 27,6 anos),

devido a razões técnicas. Apesar de a acuidade do alcance de uma criança de 11 anos já ser semelhante à de um adulto (Shumway-Cook e Woollacott, 2003), o desempenho do grupo com DMD pode ter sido pior que o do controle devido ao atraso no desenvolvimento motor detectado nestas crianças (Essex e Roper, 2001; Cyrulnik *et al.*, 2007; 2008).

Já Cyrulnik et al. (2008) compararam a destreza manual de meninos com DMD com controles da mesma faixa etária, porém, incluindo meninas. A presença de crianças do sexo feminino dentre o grupo controle poderia ser uma explicação para o pior desempenho dos meninos com DMD, uma vez que dados normativos indicam que mulheres adultas, independente da faixa etária, apresentam melhor destreza manual no Pick up teste de Moberg (Amirjani et al., 2007). Portanto, os dados do nosso estudo, baseados na comparação com um grupo do mesmo sexo e faixa etária, devem ser considerados.

Mesmo o grupo DMD tendo apresentado um pior desempenho no Pick up teste de Moberg com a mão não dominante e os olhos abertos, na condição de olhos fechados este prejuízo foi mais evidente e incluiu a mão dominante. Esse fato sugere que estas crianças são menos prejudicadas quando elas podem utilizar a informação visual (coordenação visuomotora).

O alcance e tarefas de manipulação não dependem exclusivamente da precisão e exatidão da transmissão de uma única informação sensorial, mas também sobre a capacidade de integrar várias modalidades sensoriais (visual, tátil e proprioceptiva). A modalidade sensorial predominante utilizada durante o alcance em crianças menores de 3 anos de idade é a visual. Entre

as idades de 4 e 6, há uma transição para a integração multissensorial, ao passo que o uso das informações proprioceptivas aumenta entre 7 e 10 anos de idade (King et al., 2010). Em nosso estudo, o desempenho foi pior no Pick up teste de Moberg com os olhos fechados, mas não com a mão dominante na condição os olhos abertos, sugerindo que a informação visual é ainda amplamente utilizada. Como a idade média está próxima dos 10 anos, este resultado pode ser devido a alguma imaturidade na integração multissensorial, corroborando com a hipótese do atraso no desenvolvimento motor (Essex e Roper,2001; Cyrulnik et al., 2007).

A precisão do alcance e da preensão melhora durante o desenvolvimento motor até aproximadamente os 9 anos de idade (Paré e Dugas, 1998), e depende de modelos internos envolvendo o controle cerebelar (Kawato, 1999). Em especial, o núcleo interpósito do cerebelo, e não o córtex cerebral parece estar envolvido no controle antecipatório de ajuste de força da preensão (Monzee e Smith, 2004; para revisão ver Witney et al., 2004).

O fato de que os meninos com DMD não apresentaram prejuízo na sensibilidade tátil (discriminação entre dois pontos), reforça a idéia que distúrbios somestésicos podem ocorrer em etapas posteriores da integração sensorial, que envolve regiões hierarquicamente superiores do sistema nervoso, e não propriamente dos receptores táteis ou via sensorial primária, incluindo o córtex sensorial primário. Especificamente, a tarefa de estereognosia causa grande ativação do núcleo denteado, o que não ocorre na percepção passiva, se estímulos táteis são aplicados sobre a mão ou se

a mão se move sem a intenção de coletar informações sensoriais (Ghez e Thach, 2003). Além disso, Parsons e colaboradores (2007) também demonstraram que a discriminação tátil aumenta expressivamente a atividade do núcleo denteado, simultaneamente ou não aos movimentos dos dedos.

A discriminação baseada na manipulação ativa de objetos envolve uma maior variedade e quantidade de informação a ser adquirida e integrada ao longo do tempo e do espaço, incluindo informações sobre a posição dos dedos, disposição espacial tridimensional, forma e informação tátil sobre superfícies específicas, que reflete um papel direto do cerebelo na modulação do controle motor para reposicionar a área sensorial tátil dos dedos (Parsons et al.1997).

Assim, uma vez que os meninos com DMD apresentaram um prejuízo nas tarefas que exigem a exploração tátil de um objeto, sem o uso da visão, e apresentam uma diminuição do metabolismo de glicose no cerebelo (Lee et al., 2002), é possível que os mesmos apresentem um comprometimento cerebelar (Cyrulnik et al., 2007; 2008).

Outros dados que reforçam a idéia do comprometimento cerebelar repousam sobre as evidências recentes indicando que crianças com DMD podem apresentar comorbidades como perturbações de desordem autista (Hinton et al., 2009; Erturk et al., 2010; Ricotti et al., 2011), e déficit de atenção e hiperatividade (Ricotti et al., 2011). Em ambos os casos, a fisiopatologia das alterações cognitivas e comportamentais envolve a função verebelar uma vez que os autistas apresentam uma redução da densidade

das células de Purkinje no córtex cerebelar e as crianças com déficit de atenção e hiperatividade apresentam diminuição do volume do vermis cerebelar (Gillig e Sanders, 2010).

Considerando que a realização do Pick up teste de Moberg com os olhos fechados e o teste erro de localização depende também da estereognosia (Sá et al. 2004; Amirjani et al., 2007), podemos depreender que, novamente, a coordenação motora a partir da integração do estímulo tátil esteja alterada na criança com DMD. As estratégias cognitivas e perceptivas em tarefas que evolvem memória visuo-espacial, reconhecimento de objetos ou de demanda atencional irá melhorar durante o desenvolvimento e contribuir para a aprendizagem motora (Yusawa et al., 2001; Sullivan et al., 2008). Por isso, a alteração da integração somestésicas alterados pode estar relacionada em algum grau com o atraso no desenvolvimento motor em crianças com DMD.

Já em relação à dominância, no presente estudo não houve diferença entre a mão dominante e não dominante em todos os testes e em ambos os grupos, estando de acordo com Mernier e colaboradores (1996), que relatam que a lateralidade tem pouco ou nenhum impacto na percepção sensorial. O único teste que revelou alguma diferença entre os lados foi o do erro de localização, onde ambos os grupos apresentaram pior desempenho na mão dominante. É importante ressaltar que ao testarmos a capacidade de localizar um ponto na mão dominante, estamos também avaliando a destreza manual da mão não dominante. Sabemos que a coordenação motora, geralmente é menor na mão não dominante do que na mão

dominante, e, pelo fato de o teste do erro de localização permitir uma mensuração milimétrica, uma possível diferença entre os lados tornou-se detectável.

Tomados em conjunto, nossos resultados fornecem a evidência de que meninos com DMD podem apresentar um distúrbio na integração tátil durante tarefas motoras e cognitivas, reforçando a hipótese que pacientes com DMD podem apresentar uma disfunção cerebelar (Cyrulnik et al., 2007; 2008). Neste cenário, abordagens terapêuticas específicas podem, assim, ser delineadas para melhorar a função motora em pacientes com DMD

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que meninos com DMD apresentam comprometimento da percepção sensorial durante o reconhecimento ativo de objetos e no controle do alcance e preensão, principalmente na ausência das informações visuais, corroborando a hipótese da disfunção cerebelar nestes pacientes.

7. ANEXOS

1. Escala de Vignos

Graduação	Fases da Evolução
1	Alteração detectável na postura ou marcha; sobe escada sem auxílio do corrimão
2	Anda, mas sobe escada apenas com auxílio do corrimão
3	Anda, mas sobe oito degraus com auxílio por mais de 25 segundos
4	Anda, mas não sobe escadas
5	Anda sem auxílio externo, mas não sobe escadas ou levanta da cadeira
6	Anda apenas com auxílio externo (uso de órteses)
7	Não anda; senta ereto na cadeira sem encosto; consegue conduzir a cadeira de rodas; bebe e come sozinho
8	Senta sem suporte na cadeira; não consegue conduzir a cadeira de rodas; não bebe sozinho
9	Não senta sem suporte na cadeira; não consegue beber ou comer sem assistência
10	Confinado à cama; requer auxílio para todas as atividades

2. Escala de Brooke

Pontuação	Descrição
1	Iniciando com os MMSS paralelo ao corpo, paciente é capaz de abduzir os braços em uma ADM completa até alcança-los acima da cabeça*
2	Paciente é capaz de levantar os MMSS acima da cabeça apenas flexionando os cotovelos ou utilizando musculatura acessória*.
3	Não é capaz de levantar as mãos acima da cabeça mas pode levantar um copo de 237ml até a boca (utilizando ambas as mão se necessário)
4	É capaz de levar a mão à boca, mas não é capaz de levantar o copo de água
5	Não é capaz de levar a mão à boca, mas pode utilizar a mão para segurar uma caneta ou pegar moedas em cima da mesa
6	Não é capaz de levar a mão à boca, sem função manual

* se os itens 1 e 2 forem completados, quantos kg podem ser colocados em uma prateleira acima do nível dos olhos, com uma mão.

3. 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 **"Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne."**
PESQUISADOR: **Renata Hydee Hasue Vilibor**

CARGO/FUNÇÃO: **Professor Doutor** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **21.370-F**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Fisioterapia – Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiogia e TO - FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO X RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

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

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

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

Crianças com distrofia muscular de Duchenne podem apresentar diminuição da proteína distrofina em algumas áreas do Sistema Nervoso Central. Não sabemos se essa diminuição da proteína distrofina irá prejudicar a coordenação motora que pode estar associadas a alterações da sensibilidade e da percepção do próprio corpo (somestesia). O objetivo deste estudo é saber o quanto a sensibilidade e a percepção do próprio podem interferir na coordenação motora, e se isto está ou não

relacionado com a falta de distrofina em crianças com distrofia muscular de Duchenne.

A criança realizará alguns testes para avaliar sua sensibilidade tátil e a coordenação motora. Também será avaliada a história e/ou o prontuário de cada criança para verificar como ocorrou o seu desenvolvimento motor. Em momento algum a criança será machucada ou prejudicada. Todos os testes serão realizados com a criança em posição confortável, em uma sala arejada e bem iluminada na própria escola (ou em um consultório, no caso das crianças atendidas no hospital) e ela não será obrigada a realizar os procedimentos caso não queira.

Com estes testes, poderemos saber se há alguma alteração da coordenação motora, e se isto é causado pela alteração na sensibilidade e na percepção do próprio corpo. Com estes resultados, podemos planejar tratamentos mais específicos e eficazes para as crianças com distrofia muscular de Duchenne que têm alterações no desenvolvimento da coordenação.

Durante a pesquisa a criança poderá continuar com todas as suas atividades, e nenhuma atividade que a criança venha a desenvolver poderá interferir nos resultados.

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

Em qualquer caso de dúvida ou informações, procurar a Profa. Dra. Renata Hydee Hasue Vilibor no telefone: 3091-8423. A qualquer momento, a criança ou o responsável está livre para deixar de participar do estudo sem prejuízo à assistência e serviços que recebe na instituição. Os resultados desta pesquisa poderão ser enviados para a publicação em meio científico, porém, nem o nome ou qualquer outra informação onde a criança ou seu responsável possam ser reconhecidos pelo público será revelada. Não está previsto que ocorra nenhum risco ou dano à saúde causado pela participação nesta pesquisa. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 30696442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

---

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

Professora Doutora Renata Hydee Hasue Vilibor
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP
Rua Cipotânea, 51 - 2º andar CEP:05360-160 – Cidade Universitária – Tel:3091-7451/3091-7464

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Fui informado (a) pelo fisioterapeuta abaixo assinado sobre os propósitos do estudo “Avaliação da somestesia e coordenação motora em crianças com distrofia muscular de Duchenne.”, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação da criança sob minha responsabilidade é isenta de despesas e não irá interferir na assistência e nos serviços que ela receba. Concordo voluntariamente com a participação da criança sob minha responsabilidade neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perdas de qualquer benefício que eu ou meu dependente possa ter adquirido nesta isntituição.

Recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada e tive oportunidade suficiente para fazer perguntas, não tendo mais dúvidas no momento.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto que a criança sob minha responsabilidade participe da presente pesquisa.

São Paulo, de de 20___.

_____	_____
assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal	assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

4.

HC

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15/07/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0377/09**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA SOMESTESIA E COORDENAÇÃO MOTORA EM CRIANÇAS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**" apresentado pelo Departamento de **FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Profa. Dra. Renata Hydee Hasue Villibor**

Pesquisador (a) Executante: **Denise Caldeira Troise**

CAPPesq, 16 de Julho de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

8. REFERÊNCIAS

Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain 2002;* 125: 4-13.

Amirjani N, Ashworth NL, Gordon T, Edwards DC, Chan KM. Normative values ant the effects of age, gender, and handedness on the Moberg Pick-Up Test. *Muscle & Nerve 2007;* 35:788-92.

Bell- Krotoski JA. Advances in sensibility evaluation. *Hand Clinc 1991;* 7:527- 46.

Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Dev Med Child Neurol 1998; 40:12-20.

Bleyenheuft Y., Thonnard JL. Grip control in children before, during, and after impulsive loading. *J Mot Behav 2010;* 42:169-177.

Bolanos AA, Bleck EE, Firestone P, Young L. Comparison of stereognosis and the hands of children with cerebral palsy two-point discrimination testing of deficiencies. *Dev Med Child Neurol 1989;* 31:371-76.

Brooke MH. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle & Nerve 1981;* 4:186-97.

Carreta D, Santarelli M, Vanni D, Ciabatti S, Sbriccoli A, Pinto F, et al. Cortical and brainstein neurons containing calcium-binding proteins in a murine model of Duchenne's muscular dystrophy: selective changes in the sensorimotor cortex. *J Comp Neurol 2003;* 59:456-59.

Costa MF, Oliveira AG, Feitosa-Santana C, Zatz M, Ventura DF. Red-green color vision impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2007; 80:1064-75.

Culligan K, Ohlendieck K. Diversity of the brain dystrophin-glicoprotein complex. *J Biomed Biotechnol 2002;* 2:31-6.

Cyrulnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32:486-96.

Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldestein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptative deficits in young chidren with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc 2008;* 14:853-61.

Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne´s muscular dystrophy. *J Pediatr 2007;* 150:474-78.

Di Lazzaro V. *et al.* Functional involvement of cerebral cortex in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve 1998;* 21:662-64.

Dooley J, Kevin E, Dodds L.G., Macsween J. Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Year Population-Based Incidence Study. *Clin Pediatr (Phila) 2010;* 49:177-79.

Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood.* 2nd ed. London: W B Saunders, 1995: 34-133.

Emery, AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey. *Neuromuscul Disord 1991;* 1:19-29. Review.

Erturk O et al. A patient with Duchenne muscular dystrophy and autism demonstrates a hemizygous deletion affecting dystrophyn. *Am J Med Gent 2010.* Part A 152A:1039-42.

Essex C, Roper H. Late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *BMJ 2001;* 323:37-8.

Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science 1996;* 272: 545-47.

Gardner EP, Kandel ER. *Tato. In Princípios da Neurociência.* 4ª Ed. São Paulo: Manole, 2003, 451-471.

Ghez C, Thach WT. Kandel ER. *O Cerebelo. In Princípios da Neurociência.* 4ª Ed. São Paulo: Manole, 2003, 832-852.

Gillig PM, Sanders RD. Psychiatry, neurology, and the role of cerebellum. *Psychiatry 2010;* 7:38-43.

Gordon AM, Duff SV. Relation between clinical measures and fine manipulative control in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol 1999;* 41: 586-91.

Haenggi T, Fritschy JM. Role of dystrophin and utrophin for assembly and function of the dystrophin glycoprotein complex in non-muscle tissue. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:1614-31.

Hasue RH, Xavier GF. *Experimentando as sensações (temperatura, tato e pressão). In Praticando a Fisiologia.* São Paulo: Manole, 2005: p. 135-146.

Herman RP, Novak CM, Mackinnon SE. Establishing normal values of moving two-point discrimination in children and adolescents. *Develop Med Child Neurol 2006;* 38:255-61.

Herold CJ. A a study of the relative responsiveness of five sensibility tests for assessment of recovery after median nerve injury and repair. *Journal of Hand Surgery 2003.* 28B: 3: 255–60.

Hinton VJ, Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel JM, Goldstein EM, Kaufmann P, De Vivo DC. Association of autistic spectrum disorders with dystrophinopathies. *Pediatr Neurol 2009;* 41:339-346.

Hoekzema E, Carmona S, Themols V, Gispert JD, Guitard M, Fauquet J et al. Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010; 31:1942-50.

Kawato M. Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol 1999;* 9:718–27.

King BR, Pangelinan MM, Kagerer FA, Clark JE. Improvements in proprioceptive functioning influence multisensory-motor integration in 7-13-years-old children. *Neuroscience Letters 2010;* 483:36-40.

Krumlinde-Sundholm L, Eliasson AC. Comparing tests of tactile sensibility: aspects relevant to testing children with spastic hemiplegia. *Dev. Med. Child. Neurol 2002;* 44:604-12.

Lee JS et al. Altered regional brain metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a PET study. *Muscle & Nerve 2002;* 26:506-12.

Lidov HG, Byers TJ, Watkins SC, Kunkel LM. Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons. *Nature* 1990 348:725-8.

Manto M, Taib NO, Luft AR. Modulation of excitability as an early change leading to structural adapatation in the motor cortex – Mini-Review. *J Neurosci Res 2006;* 83:177-80.

Manzur AY, Mutoni F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;* 80:706-14

Manzur AY, Kinali m, Mutoni F. Update on the management of Duchenne muscular Dystrophy. *Arch Dis Child 2008;* 93:986–90.

Marini A, Lorusso ML, D'Angelo MG, Civati F, Turconi AC, Fabbro F, Bresolin N. Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy. Brain and Language 2007; 102:1–12.

McNally EM, Pytel P. Muscle diseases: the muscular dystrophies. *Annu Rev Pathol Mech Dis 2007;* 2:87–109.

Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain *Research Reviews 2000;* 32:277-307.

Menier C, Forget R, Lambert J. Evaluation of two-point discrimination in children: reliability, effects of passive displacement and voluntary movement. *Develop Med Child Neurol 1996;* 38:523-37.

Moberg E, Sweden G. Aspects of Sensation in Reconstructive Surgery of the Upper Extremity. *J Bone Joint Surg Am 1964;* 46:817-82.

Monzée J, Smith AM. Responses of Cerebellar Interpositus Neurons to Predictable Perturbations Applied to an Object Held in a Precision Grip *J Neurophysiol 2004;* 91:1230-39.

Moura MC, Do Valle LE, Resende MB, Pinto KO. Visuospatial attention disturbance in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child. Neurol 2010;* 52:10-15.

Nakafuji A, Tsuji K. Learning and transfer in two perceptual-motor skills in Duchenne muscular dystrophy. *Percept Mot Skills 2001;* 93:339-52.

Paré M, Dugas C. Developmental changes in prehension during childhood *Exp Brain Res 1999;* 125:239–47.

Parsons LM, Bower JM, Gao JH, Xiong J, Li J, Fox PT. Lateral cerebellar hemispheres actively support sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Learn Mem 1997;* 4:49-62.

Piotrkiewicz M; Petrusewicz IH; Mierzejewska J. Motoneurons are altered in muscular dystrophy. *J Physiol 1999;* 93:167-73.

Polatkan S, Orhun E, Polatkan O, Nuzumlali E, Bayri O. Evaluation of the improvement of sensibility after primary median nerve repair at the wrist. *Microsurgey 1998;* 18:192-96.

Ranufo R, Salinas E. Touch and go: decision-making mechanisms in somatisensation. *Annu Rev Neurosci 2001;* 24:107-37.

Ricotti V, Roberts RG, Muntoni F. Dystrophin and brain. *Dev Med Child Neurol 2011;* 53:12.

Sá CSC; Santos FH; Xavier GF. Mudanças motoras, sensoriais e cognitivas em crianças com paralisia cerebral espástica diparética submetidas a intervenção fisioterapêutica pelas abordagens Kabat ou Bobath. *Rev Fisioter Univ São Paulo 2004;* 11:56-65.

Shumway-Cook A; Woollacott MH. *Controle Motor: teoria e aplicações práticas.* 2ª Ed. São Paulo: Manole, 2003, 592pp.

Srour M, Bejjani BA, Rorem EA, Hall N, Shaffer LG, Shevell MI. An instructive case of an 8-year-old boy with intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol 2008;* 15:154–56.

Sullivan KJ, Kantak SS, Burtner PA. Motor learning in children: feedback effects on skill acquisition. *Phys Ther* 2008; 88:720–732.

Taylor PJ, Bett GA, Maroulis S, Gilissen C, et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PloS One* 2010; 5: e8803.

Tracey I, Scott RB, Thompson CH, Dunn JF, Barnes PR, Styles P et al. Brain abnormalities in Duchenne muscular dystrophy: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study. *The Lancet 1995;* 345:1260-64.

Vaillend C., Billard JM, Laroche S. Impaired long-term spatial and recognition memory and enhanced CA1 hippocampal LTP in the dystrophin-deficient Dmd(mdx) mouse. *Neurobiol Dis*. 2004; 17:10-20.

Vignos PJ, Archibald, KC. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *J Chron Dis 1960;* 12:273-89.

Wells DJ, Ferrer A, Wells KE. Immunological hurdles in the path to gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Rev Mol Med 2002;* 4:1-23. Review.

Witney, AG; Wing A; Thonnard JL; Smith AM. The cutaneous contribution to adaptive precision grip. *Trends Neurosci 2004;* 27:637-43.

Yuzawa M. Effects of word length on young children's memory performance.

Mem Cognit 2001; 29:557–564.