

# Funcionalidade de membro superior em pacientes deambuladores e não deambuladores com distrofia muscular de Duchenne

*Upper limb function in ambulatory and non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy*

*Funcionalidad de los miembros superiores en pacientes caminantes y no caminantes con distrofia muscular de Duchenne*

Ana Lúcia Yaeko da Silva Santos<sup>1</sup>, Flaviana Kelly de Lima Maciel<sup>2</sup>, Francis Meire Fávero<sup>3</sup>, Luís Fernando Grossklauss<sup>4</sup>, Cristina dos Santos Cardoso de Sá<sup>5</sup>

**RESUMO** | Novos tratamentos propostos para os pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) têm sua eficácia avaliada por testes de membros inferiores. Contudo, os testes funcionais de membros superiores (MMSS) avaliam tanto deambuladores (D) como não deambuladores (ND). Assim, este estudo se propôs a comparar a funcionalidade de MMSS de pacientes D e ND com DMD e correlacionar o estadiamento da doença e a função de MMSS. Trata-se de um estudo transversal no qual os pacientes foram divididos em D e ND de acordo com a escala Vignos. Posteriormente, a funcionalidade dos MMSS foi avaliada pela escala *performace of upper limb* (PUL). Foi realizado o teste t independente, teste qui-quadrado, teste Mann-Whitney, regressão linear e teste de correlação de Spearman pelo programa SPSS, versão 22. A pesquisa foi composta de 51 pacientes, sendo 20 D e 31 ND. Houve diferença entre os grupos em relação à idade ( $p=0,001$ ), ao índice de massa corporal (IMC) ( $p=0,016$ ), à escolaridade ( $p=0,011$ ), quanto ao escore na escala Vignos ( $p<0,001$ ) e na função dos MMSS ( $p<0,001$ ). Na análise de regressão linear observamos que o paciente ser D ou ND influencia na função dos MMSS em 18 pontos na escala PUL. Houve forte correlação entre o estadiamento da doença e a função de MMSS

( $r^2=-0,769$ ,  $p<0,001$ ). A condição funcional dos MMSS depende se o paciente é D ou ND, sendo pior nos ND. Concluiu-se que a função de MMSS tem forte correlação com o estadiamento da doença.

**Descritores** | Distrofia Muscular de Duchenne; Extremidade Superior; Fisioterapia.

**ABSTRACT** | New treatments proposed for patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) have their efficacy evaluated by lower limb tests. However, upper limb function tests evaluate both ambulatory (A) and non-ambulatory (NA) people. Thus, this work aimed to compare the upper limb function of patients A and NA with DMD and to correlate disease staging and upper limb function. This is a cross-sectional study in which patients were divided into A and NA according to the Vignos scale. Subsequently, the upper limb function was evaluated by the performance of upper limb (PUL) scale. The independent t-test, chi-square test, Mann-Whitney test, linear regression and Spearman's correlation test were performed by SPSS, version 22. The research dealt with 51 patients, 20 A and 31 NA. There were differences between the groups reference age ( $p=0.001$ ), body mass index (BMI) ( $p=0.016$ ), schooling ( $p=0.011$ ), Vignos score ( $p<0.001$ ) and upper limb function ( $p<0.001$ ). The linear

Estudo realizado no Departamento de Neurologia/Neurocirurgia da Unifesp, São Paulo (SP), Brasil. Trabalho apresentado e premiado no V Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional.

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Santos (SP), Brasil. E-mail: anayaneko@gmail.com. Orcid: 0000-0001-7169-3797

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Santos (SP), Brasil. E-mail: flavianakelly.lima@gmail.com. Orcid: 0000-0002-2610-3871

<sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil. E-mail: francis.nexp@latoneuro.com.br. Orcid: 0000-0001-8063-8167

<sup>4</sup>Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil. E-mail: lfgrossklauss@uol.com.br. Orcid: 0000-0002-7531-6857

<sup>5</sup>Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Santos (SP), Brasil. E-mail: cristina.sa@uol.com.br. Orcid: 0000-0002-0920-6668

Endereço para correspondência: Cristina dos Santos Cardoso de Sá – Av. Ana Costa, 95, Vila Mathias – Santos (SP), Brasil – CEP: 11050-240 – E-mail: cristina.sa@uol.com.br – Fonte de financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Conflito de interesses: nada a declarar – Apresentação: 17 maio 2019 – Aceito para publicação: 4 mar. 2020 – Aprovado pelo Comitê de Ética: nº 2.252.364.

regression analysis showed that whether the patient was A or NA influenced the upper limb function in 18 points on the PUL scale. There was a strong correlation between disease staging and upper limb function ( $r^2=-0.769$ ,  $p<0.001$ ). The functional condition of the upper limb depends on whether the patient is A or NA, being worse function in NA patients. We concluded that the upper limb function has a strong correlation with the staging of the disease.

**Keywords** | Muscular Dystrophy, Duchenne ; Upper Extremity; Physical therapy.

**RESUMEN** | Se evalúa la eficacia de los nuevos tratamientos propuestos para pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) mediante pruebas de miembros inferiores. Sin embargo, las pruebas funcionales de las extremidades superiores (MMSS) evalúan tanto a los caminantes (C) como a los no caminantes (NC). Este estudio tuvo como objetivo comparar la funcionalidad de MMSS de pacientes C y NC con DMD y correlacionar la estadificación de la enfermedad y la función de MMSS. Este es un estudio transversal en el cual se dividieron a los pacientes en

C y NC, según la escala de Vignos. Posteriormente, se evaluó la funcionalidad de las extremidades superiores utilizando la escala de rendimiento de la extremidad superior (PUL). La prueba t independiente, la prueba de chi-cuadrado, la prueba de Mann-Whitney, la regresión lineal y la prueba de correlación de Spearman se realizaron utilizando el programa SPSS, versión 22. Participaron 51 pacientes, de los cuales 20 C y 31 NC. Hubo una diferencia entre los grupos con respecto a la edad ( $p=0,001$ ), índice de masa corporal (IMC) ( $p=0,016$ ), nivel de estudios ( $p=0,011$ ), con respecto al puntaje en la escala de Vignos ( $p < 0,001$ ) y la función de los MMSS ( $p<0,001$ ). En el análisis de regresión lineal, observamos que ser C o NC influye en la función de las extremidades superiores en 18 puntos en la escala PUL. Hubo una fuerte correlación entre la estadificación de la enfermedad y la función de los MMSS ( $r^2=-0.769$ ,  $p<0,001$ ). La condición funcional de los MMSS depende si el paciente es C o NC, empeorando cuando NC. Se concluyó que la función de los MMSS tiene una fuerte correlación con la estadificación de la enfermedad.

**Palabras clave** | Distrofia Muscular de Duchenne; Extremidade Superior; Fisioterapia.

## INTRODUÇÃO

Com o avanço da tecnologia e da atuação multidisciplinar, houve melhora na qualidade e na expectativa de vida de pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD)<sup>1,2</sup>. Os tratamentos propostos têm retardado a progressão da doença, ou seja, têm atrasado a dependência funcional e o acometimento cardiorrespiratório<sup>2,3</sup>.

Entretanto, os estudos que propõem tratamentos para essa população avaliam a proposta terapêutica por meio do desempenho dos membros inferiores (MMII), comumente avaliados pelo teste de caminhada de 6 minutos<sup>4,5</sup>. No entanto, tais estudos limitam-se a expressar a eficácia terapêutica em pacientes deambuladores (D).

Apesar de existir uma ferramenta específica que avalia a função dos membros superiores (MMSS), estudos nacionais<sup>6</sup> e internacionais<sup>2,3</sup> enfatizam a atenção para os MMSS somente na fase em que o paciente perde a marcha, orientando o diagnóstico e o tratamento de pacientes com DMD.

Ainda, entende-se que pacientes com DMD apresentam dependência funcional de seus cuidadores para tarefas de vestuário, higiene pessoal e locomoção<sup>7</sup> – tarefas que exigem desempenho dos MMSS. Assim, há escassez de estudos que demonstrem a importância da função de MMSS para pacientes com DMD.

Portanto, a hipótese deste estudo é que pacientes D e não deambuladores (ND) apresentem funcionalidade diferente de MMSS, e que há correlação entre a função de MMSS e o estadiamento da doença.

Diante do exposto, o objetivo foi comparar a funcionalidade de MMSS de pacientes D e ND com DMD, e correlacionar o estadiamento da doença e a função de MMSS.

## METODOLOGIA

### Participantes

Trata-se de um estudo transversal no qual foram selecionados pacientes diagnosticados com DMD por testes genéticos (*multiplex ligation-dependent*

*probe amplification* ou sequenciamento) ou biópsia muscular, atendidos no ambulatório do setor de doenças neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), que concordaram em participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou do Termo de Assentimento (TA). Porém, foram excluídos os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos prévios ou com deformidade nos MMSS, MMII e/ou na coluna vertebral; que tivessem outro diagnóstico além do DMD; dificuldade para compreensão de comandos verbais simples; déficits cognitivos (MEEM $\leq$ 10 pontos), visuais e/ou auditivos que impossibilitem a aplicação do protocolo de pesquisa ou quem, por qualquer razão, tenha se recusado a continuar com o protocolo de avaliação.

## Procedimentos

A aplicação dos instrumentos de avaliação foi realizada no Setor de Investigações nas Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Unifesp. Dividimos os pacientes em D e ND de acordo com a escala Vignos. Pacientes com Vignos  $\geq$ 7 foram considerados ND, e com Vignos  $\leq$ 6, D. O cálculo amostral realizado por meio do site OpenEpi foi de 18 pacientes em cada grupo, com poder de 0,8 e nível de significância de 0,05. Posteriormente, avaliamos o aspecto cognitivo pelo miniexame do estado mental (MEEM) e a funcionalidade de MMSS, pela *performance of upper limb* (PUL).

A escala Vignos, escala de estadiamento clínico das distrofias musculares, foi utilizada com intuito de caracterizar o nível de funcionalidade de MMII dos pacientes. A pontuação varia de 0 a 10, e quanto maior a pontuação, pior o desempenho funcional do paciente<sup>8</sup>.

O MEEM avalia funções cognitivas específicas, como: a orientação temporal (5 pontos), a orientação espacial (5 pontos), a memória (3 pontos), a atenção e o cálculo (5 pontos), a recordação das três palavras (3 pontos), a linguagem (8 pontos) e a capacidade construtiva visual (1 ponto)<sup>9</sup>. A pontuação máxima do teste é de 30 pontos, e a sua classificação se dá de acordo com a escolaridade do paciente, ainda que, neste caso, pacientes com escore  $\leq$ 10 pontos<sup>10</sup> tenham sido excluídos em razão do paciente não entender comandos verbais simples.

A PUL, versão 1.2, foi desenvolvida com o intuito de avaliar tanto pacientes D como ND, com base na progressão natural da DMD<sup>11</sup>. Dividida no nível proximal (ombro), intermediário (cotovelo) e distal (punho), compreende 22 itens, sendo o primeiro como definição do nível funcional do paciente, ou seja, se neste item o paciente obtivesse pontuação  $<$ 4 pontos, a avaliação seria iniciada no nível intermediário. A pontuação em cada item varia com a tarefa, pode ser de 0 a 1, como no item M, “abrir pote”, ou até de 0 a 5, no item H, “mover o peso sobre a mesa”. A pontuação máxima da escala compreende 74 pontos, indicando melhor performance dos MMSS<sup>12</sup>. Os pacientes ND foram avaliados sentados em suas cadeiras de rodas, e os D, sentados em cadeira com encosto. Todos os pacientes foram posicionados com 90° de flexão de quadril, joelho e tornozelo. Para a melhor avaliação dos dados, uma câmera foi posicionada a 2 metros do paciente, e a filmagem foi analisada para pontuação.

## Análise estatística

A análise foi realizada por meio do programa SPSS, versão 22. O teste Kolmogorov-Smirnov verificou a normalidade das variáveis. As variáveis numéricas foram comparadas pelo teste t-Student independente ou pelo teste de Mann-Whitney, e as categóricas nominais, pelo teste qui-quadrado. A fim de ajustar as variáveis que poderiam influenciar a variável dependente, PUL, foi realizado uma análise de regressão linear. O teste de Spearman demonstrou a correlação entre a escala Vignos e a PUL ( $r \geq 0,9$ : correlação muito forte;  $0,7 \geq r \leq 0,89$ : correlação forte;  $0,5 \geq r \leq 0,69$ : correlação moderada;  $0,3 \geq r \leq 0,49$ : correlação fraca;  $0 \geq r \leq 0,29$ : correlação muito fraca)<sup>13</sup>. O nível de significância foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram avaliados 62 pacientes. Entretanto, 17,7% foram excluídos, pois 1 apresentou agenesia em membro superior (MS); 4 tinham MEEM  $<$ 10 pontos; outros 4 apresentaram outros diagnósticos além de DMD, como autismo; e 2 não concordaram em participar da pesquisa. Então, 51 pacientes (82,3%) foram incluídos e divididos entre D (n=21) e ND (n=31).

Tabela 1. Valores apresentados em média±desvio-padrão para as variáveis numéricas comparadas pelo teste t; em porcentagem (%) para as variáveis categóricas, comparadas pelo teste qui-quadrado; em mediana e [intervalo interquartil] para as variáveis com distribuição não normal comparadas pelo teste de Mann-Whitney

Característica da amostra	Deambuladores (n=20)	Não deambuladores (n=31)	p
Idade (anos)	10,3±3,6	13,5±2,8	0,001*
Idade da perda de marcha (anos)	-	10,5±1,9	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,1±4,1	22,2±6,7	0,016*
Escolaridade paciente (anos)	4,8±3,4	6,8±2,3	0,011*
Escolaridade cuidador (anos)	9,9±3,7	8,7±3,9	0,260
Escore Vignos	4 [1-6]	7 [7-9]	<0,001*
MEEM	24 [10-30]	25 [10-30]	0,636
Norte (%)	1 (5)	3 (9,7)	
Nordeste (%)	0 (0)	1 (3,2)	
Sul (%)	1 (5)	0 (0)	0,467
Sudeste (%)	18 (90)	27 (87,1)	
Fisioterapia (%)	12 (60)	26 (83,9)	0,056
Hidroterapia (%)	5 (25)	6 (19,4)	0,632
Corticoterapia (%)	18 (90)	22 (71)	0,107

IMC: índice de massa corpórea; MEEM: miniexame do estado mental; \*: p<0,05.

As características da amostra estão representadas na Tabela 1 e indicam que tanto deambuladores (18,1±4,1) como os não deambuladores (22,2±6,7) foram classificados com sobrepeso, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC), com diferença na idade (p=0,001) e o IMC (p=0,016) entre os grupos. A idade média de perda da marcha foi de 10,5 anos (±1,9). A escolaridade dos pacientes demonstrou que ambos os grupos não concluíram o ensino fundamental: D (4,8±3,4) e ND (6,8±2,3), sendo esta diferente entre os grupos (p=0,011). Contudo, não houve diferença com relação à escolaridade do cuidador (p=0,26), sendo que os responsáveis pelos pacientes D completaram o ensino fundamental. A avaliação cognitiva não apresentou diferença entre D e ND (p=0,636). Em relação ao estadiamento da doença (Vignos), nota-se que os D não subiam escadas (Vignos 4), e os pacientes ND sentavam-se eretos na cadeira de rodas, podiam tocá-la, e eram independentes na execução de suas atividades de vida diária (AVD) (Vignos 7) (Tabela 1). No que se refere à região de residência, 90% dos D e 87,1% dos residem na região sudeste do Brasil. Os grupos não diferem em relação ao tratamento fisioterapêutico (p=0,056). No entanto, há tendência dos pacientes ND (83,9%) realizarem mais fisioterapia do que os D (60%) (Tabela 1).

Em relação a funcionalidade de MMSS, houve diferença entre os pacientes D e ND (t=8,29, DF=49, p<0,001), sendo que os pacientes D demonstraram melhor função de MMSS (média=50,6) quando comparados aos ND (média=29,1).

A regressão linear indicou que não houve influência da idade (t=0,64, p=0,53), do IMC (t=-1,59, p=0,13) e da fisioterapia (t=0,77, p=0,46) em relação à diferença

encontrada na funcionalidade dos MMSS entre os grupos (Tabela 2); mas o fator grupo interfere na funcionalidade dos MMSS desses pacientes (t=6,00, p<0,001). Há uma diferença de 18 pontos entre D e ND na avaliação da função de MMSS pela escala PUL.

Tabela 2. Resultados da análise de regressão linear com as variáveis da escala *performance of upper limb*

Variáveis	Coeficientes	IC 95%		R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	p
		Limite superior	Limite inferior			
Constante	61,861					
Grupo	-18,24	-12,193	-24,29			0,001*
Idade (anos)	-0,381	0,444	-1,206	0,622	0,589	0,358
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,305	0,142	-0,752			0,176
Fisioterapia (%)	-3,047	2,937	-9,03			0,311

IC: intervalo de confiança; \*: p<0,05.

Quando à correlação entre a escala de funcionalidade de MMSS e o estadiamento (Vignos) da DMD, observa-se correlação forte (r<sup>2</sup>=0,769, p<0,001) na equação quadrática e na equação linear (r<sup>2</sup>=0,723, com p<0,001). Então, quanto pior a função de MMSS, mais avançada a doença se encontra.

## DISCUSSÃO

As características gerais e clínicas da amostra estudada estão de acordo com a população de DMD. Os resultados

constaram que pacientes D e ND são diferentes no que se refere à idade, ao IMC, à escolaridade, ao estadiamento da doença e à funcionalidade de MMSS.

A progressão do acometimento muscular foi continuamente relatada com início em MMIII, com relato das crianças e de seus pais de dificuldade de correr, subir escadas e levantar-se do chão, e, posteriormente, com o prejuízo funcional dos MMSS<sup>14</sup>. Entretanto, este estudo encontrou que mesmo os pacientes deambuladores apresentam dificuldade em executar as tarefas funcionais com os MMSS, o que corrobora com os estudos de Mattar e Sobreira<sup>15</sup>, Pane et al.<sup>16</sup> e Janssen et al.<sup>17</sup>.

Os autores do estudo de Brogna et al.<sup>18</sup> evidenciaram, por meio da ressonância magnética, que quanto menor a pontuação obtida na escala PUL, versão 2.0, maior o comprometimento dos músculos estabilizadores da escápula, do ombro, dos flexores de ombro, do cotovelo, do punho e dos dedos e dos pronadores e supinadores de antebraço, indicando, ainda, que os músculos extensores foram menos afetados<sup>18</sup>. Os autores notaram que quanto menor a pontuação na escala PUL, maior o acometimento muscular – assim como os resultados deste estudo, no qual a menor pontuação da PUL foi percebida no grupo ND, indicando maior comprometimento da função dos MMSS.

O estudo de Janssen et al.<sup>19</sup> encontrou presença de gordura e tecido conjuntivo, medida por meio do z score de ecogenicidade do exame de ultrassonografia, nos músculos trapézio, deltoide, bíceps e tríceps braquial, flexores e extensores de punho. A ausência da distrofina ou sua disfunção aumenta o influxo de cálcio, o que causa degeneração e apoptose de células do tecido muscular, com substituição deste por tecido adiposo e conjuntivo<sup>20</sup>. A escala PUL, versão 1.2, teve moderada correlação com a ultrassonografia<sup>19</sup>. Tais resultados informam que o declínio das funções musculares é acompanhado de limitações funcionais, que os pacientes apresentam ao longo da progressão da doença.

Este estudo demonstrou forte correlação entre a função de MMSS e o estadiamento da doença, e que o fator grupo interfere na funcionalidade dos MMSS desses pacientes, indicando que há diferença de 18 pontos entre D e ND na escala PUL. Ainda, foi observado que o grupo ND demonstrou dificuldade no nível proximal e intermediário, ou seja, os itens que necessitam de estabilidade de cintura escapular e ombro, bem como de movimentos do ombro e cotovelo, especialmente os que envolvem peso e os de empilhar latas, foram difíceis para esse grupo que, em sua maioria, não conseguiu cumprir a função. Dessa forma,

todos os itens do nível proximal e os itens de levar o copo à boca (peso), mover peso sobre a mesa, empilhar latas leves e empilhar latas pesadas, do nível intermediário, provavelmente diferenciam o grupo ND do grupo D. Ambos os grupos apresentaram facilidade em executar os itens do nível distal. Portanto, as avaliações clínicas como a PUL são capazes de detectar a fraqueza muscular e permitem intervenções preventivas para contraturas, minimizando o declínio funcional.

A PUL versão 2.0 é diferente da PUL versão 1.2 pela sua pontuação total (42 pontos, variando de 0 a 2 ou 0 a 1, dependendo do item); por sua subdivisão do nível proximal (sem peso, 500 g e 1000 g); do item “mover peso sobre a mesa” (100 g, 500 g e 1000 g); do item de “empilhar latas pesadas”; da inserção do item “levantar uma lata pesada na diagonal”, “levar mão à boca” e “retirar o peso de 200 g”; o item de “levantar lata leves”, “empilhar latas leves” e pinça tridigital e adução do polegar<sup>21</sup>. Apesar da atualização da versão da PUL, permaneceram itens de peso, os itens sem peso tendo sido retirados.

Neste estudo foi notória a dificuldade dos pacientes ao tentarem executar os itens com peso, principalmente os ND. Pane et al.<sup>22</sup> relatam que a PUL 1.2 é considerada confiável, reprodutível e adequada para estudos multicêntricos internacionais, ou seja, trata-se de instrumento sensível para medir a eficiência de medicamentos como corticoides, relacionando-se ao teste de caminhada de seis minutos.

A PUL 1.2 não permite compensação para executar as tarefas: caso o voluntário compense, ele pontuará zero ou terá uma pontuação mais baixa, dependendo da tarefa. Todavia, Janssen et al.<sup>19</sup> apresentaram níveis aumentados da eletromiografia em pacientes com DMD, ou seja, utilizam mais da capacidade muscular do que os voluntários saudáveis, o que pode estar relacionado com as estratégias que os pacientes realizam para manter a função. Estudos futuros com a PUL 2.0, a qual permite e pontua as compensações, possibilitarão a melhor compreensão da amplitude do sinal eletromiográfico de pacientes com DMD.

Embora tenhamos notado prejuízo da função de MMSS em pacientes deambuladores, limitamos a avaliar somente pacientes com DMD. Então, sugerimos aos futuros estudos que avaliem crianças sem distrofinopatias, e que comparem com pacientes deambuladores. De modo similar, recomendamos estudos de ensaios clínicos com métodos de avaliação dos MMSS para analisar a eficácia da proposta terapêutica. Dessa forma, esses estudos estarão abrangendo maior número e estágios da doença dessa população. Outro fato importante a se incentivar é a

preservação dos MMSS e sua atenção pelos fisioterapeutas, a fim de manter a independência funcional e a qualidade de vida desses pacientes<sup>22</sup>, visto a forte correlação que a PUL tem com o escore Vignos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A condição funcional dos membros superiores depende do paciente ser deambulador ou não deambulador, sendo a função dos membros superiores pior nos não deambuladores. Por fim, vale ressaltar a forte correlação da função de membros superiores com o estadiamento da doença.

## REFERÊNCIAS

- Suthar R, Sankhyan N. Duchenne Muscular Dystrophy: A Practice Update. *Indian J Pediatr.* 2018;85:276-81. doi: 10.1007/s12098-017-2397-y
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30024-3
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):177-89. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70271-6.
- Victor RG, Sweeney HL, Finkel R, McDonald CM, Byrne B, Eagle M, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2017;89(17):1811-20. doi: 10.1212/wnl.0000000000004570
- McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10101):1489-98. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31611-2
- Araujo A, Nardes F, Fortes C, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: Rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(7):481-9. doi: 10.1590/0004-282x20180062
- Santos NM, Rezende M, Terni A, Hayashi MCB, Fávero FM, Quadros AAJ, et al. Perfil clínico e funcional dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). *Rev Neurociênc.* 2006;14(1):15-22.
- Vignos PJ Jr, Archibald KC. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *J Chronic Dis.* 1960;12(2):273-90. doi: 10.1016/0021-9681(60)90105-3
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81. doi: 10.1590/S0004-282X2003000500014
- Voos M, Fávero FM, Dias K, Artiheiro M, Oliveira A, Caromano F. Dissociation between motor and cognitive skills in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(Suppl 2):S306-23. doi: 10.1016/j.nmd.2015.06.427
- Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, Duong T, Ash M, Decostre V, et al. Development of the performance of the upper limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(11):1038-45. doi: 10.1111/dmcn.12213
- Pane M, Mazzone ES, Fanelli L, de Sanctis R, Bianco F, Sivo S, et al. Reliability of the performance of upper limb assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(3):201-6. doi: 10.1016/j.nmd.2013.11.014.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* 3 ed. São Paulo: Artmed; 2008.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002;359(9307):687-95. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07815-7
- Mattar FL, Sobreira C. Hand weakness in Duchenne muscular dystrophy and its relation to physical disability. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(3):193-8. doi: 10.1016/j.nmd.2007.11.004
- Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Fanelli L, de Sanctis R, D'Amico A, et al. The 6 minute walk test and performance of upper limb in ambulant Duchenne muscular dystrophy boys. *PLoS Curr.* 2014;6. doi: 10.1371/currents.md.a93d9904d57dcb08936f2ea89bca6fe6
- Janssen MM, Hendriks JC, Geurts AC, de Groot IJ. Variables associated with upper extremity function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol.* 2016;263(9):1810-8. doi: 10.1007/s00415-016-8193-1
- Brogna C, Cristiano L, Tartaglione T, Verdolotti T, Fanelli L, Ficociello L, et al. Functional levels and MRI patterns of muscle involvement in upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199222. doi:10.1371/journal.pone.0199222
- Janssen M, Harlaar J, Koopman B, de Groot IJM. Dynamic arm study: Quantitative description of upper extremity function and activity of boys and men with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):[14 p]. doi:10.1186/s12984-017-0259-5
- Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: Current hypotheses. *Pediatr Neurol.* 2007;36(1):1-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016
- Pane M, Coratti G, Brogna C, Mazzone ES, Mayhew A, Fanelli L, et al. Upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: 24 month longitudinal data. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199223. doi:10.1371/journal.pone.0199223
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):445-55. doi:10.1016/s1474-4422(18)30026-7