

Seção de NEUROPEDIATRIA

Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne

Duchenne Muscular Dystrophy: lack of early symptoms recognition on primary care and diagnosis delay.

Andreia de Santana Silva Moreira^{*}
Alexandra Prufer de Q. C. Araújo^{**}

Resumo

OBJETIVO. Estudar os fatores que, na opinião dos familiares, levam à demora no diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Caracterizar o primeiro sintoma da doença como atraso de desenvolvimento psicomotor ou como dificuldades motoras após o segundo ano de vida. Determinar o intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo da doença.

MÉTODOS. Estudo observacional, descritivo transversal, em amostra de conveniência composta por responsáveis pelos pacientes com diagnóstico de DMD, consecutivamente atendidos nos ambulatórios de neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de 1989 a 2005.

RESULTADOS. Participaram do estudo 40 responsáveis de pacientes com DMD, confirmado por achado de deleção no gene da distrofina e/ou ausência de distrofina na biópsia muscular com imuno-histoquímica. A idade média dos primeiros sintomas foi de 2 anos e 11 meses (DP: 1 ano e 9 meses). A idade média do diagnóstico definitivo foi de 6 anos e 10 meses (DP: 2 anos e 7 meses). Tempo médio entre os sintomas e diagnóstico foi de 3 anos e 10 meses (DP: 2 anos e 7 meses). Dentre os fatores alegados pelos responsáveis relacionados com a demora no diagnóstico, predomina a falta de reconhecimento da doença pelos médicos.

CONCLUSÕES. O desconhecimento médico da doença e a conseqüente falta de reconhecimento dos primeiros sintomas, aliados a encaminhamentos errados e tardios ao especialista, estão relacionados com a demora no diagnóstico definitivo de DMD, segundo a visão da família. Sendo assim, torna-se importante e recomendável a divulgação da doença e a necessidade da utilização do exame de triagem nos casos suspeitos, especialmente entre os profissionais cuidadores de crianças.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Acessibilidade aos Serviços de Saúde, Diagnóstico

Abstract

OBJECTIVE. Study the factors that lead to Duchenne Muscular Dystrophy diagnosis delay according the opinion of family members. Characterize the first symptom of the disease as either developmental delay or motor disabilities after the second year of life. Determine lapse of time from first symptom to final diagnosis.

METHODS. Crosssectional descriptive study on a convenience sample of parents from DMD diagnosed boys followed at the Neuropediatric Unit of the Institute of Pediatrics from the Federal University of Rio de Janeiro, from 1989 to 2005.

RESULTS. Forty parents of DMD boys, diagnosed either through deletion on the dystrophin gene and/or absence of dystrophin on immunohistochemistry biopsy sample was included. Mean age of first symptoms was of 2 years and 11 months (SD 1 year and 9 months). Final diagnosis was reached at mean age of 6 years and 10 months (SD 2 years and 7 months). Mean time from symptoms to diagnosis was of 3 years and 10 months (SD 2 years and 7 months). Among the issues pointed as related to diagnosis delay by the family members stands as most frequent lack of recognition of the disease by the medical doctors.

CONCLUSIONS. The lack of knowledge of the disease and therefore of the first by medical doctors, together with wrong and late referrals, are related to the diagnosis delay of DMD according to family members. Therefore, more exposure to the disease and the utility of the screening test for the ones responsible for the child health care is important and advisable.

Keywords: Muscular Dystrophy, Duchenne; Health Services Accessibility; Diagnosis

^{*} Professora da Faculdade de Medicina de Teresópolis, doutoranda na Faculdade de Medicina da UFRJ
^{**} Professora Associada de Neuropediatria da UFRJ

Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais freqüente na faixa etária pediátrica, com incidência de 1 para cada 3500 recém-nascidos do sexo masculino. É uma doença progressiva que leva a importante limitação motora, com perda da deambulação por volta da segunda década de vida e óbito em torno de 20 anos de idade. (1,2,3,4,5,6)

É uma doença genética, com a herança recessiva ligada ao X, manifestando-se nos indivíduos do sexo masculino, sendo os do sexo feminino, portadores. O diagnóstico precoce é fundamental para evitar novos casos da doença, pois tratando-se de doença sem cura, as famílias devem ser encaminhadas para aconselhamento genético. O diagnóstico precoce só é possível com o reconhecimento dos sintomas, solicitação do teste de triagem dosagem sérica de creatinofosfoquinase e encaminhamento para especialistas capazes de realizarem o diagnóstico definitivo, por meio de análise molecular e/ ou biópsia muscular com imuno-histoquímica. (1,2,3,4,5,6)

A demora no diagnóstico definitivo de DMD é uma realidade não só no Brasil, mas em outros países do mundo. Araújo e colaboradores, em estudo realizado no Brasil – Rio de Janeiro encontraram a idade de diagnóstico definitivo 7,5 anos. (2) Thong e colaboradores, na Malásia, encontraram a idade de diagnóstico definitivo de 7,1 anos. (7) Nos EUA, Crisp e colaboradores reviram 31 pacientes e a idade do diagnóstico definitiva encontrada foi de 4,7 anos. (8) No Chile, Avaria e colaboradores reviram 61 pacientes e encontraram idade média de diagnóstico dos primeiros sintomas de 2 anos e a idade média de diagnóstico definitivo de 5,7 anos, gerando um intervalo entre a idade dos primeiros sintomas e a idade do diagnóstico definitivo de 3,7 anos. (9) No México, Leal e colaboradores reviram 22 pacientes e encontraram a idade média de início dos sintomas de 2,4 anos e a idade média de diagnóstico definitivo de 4,9 anos. (5) No Reino Unido, Bushby e colaboradores reviram 25 pacientes e encontraram a idade média de diagnóstico de 4 anos e 10 meses. (10) Em outro estudo do Reino Unido, Mohamed e colaboradores reviram 21 pacientes e encontraram uma idade média de diagnóstico definitivo de 3,2 anos com intervalo de 1,9 anos. (11)

O presente estudo tem como objetivo estudar os fatores que, na opinião dos familiares, levam à demora no diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, descritivo transversal. A amostra foi de conveniência, sendo o principal critério de inclusão ser responsável por menino com diagnóstico definitivo de DMD, consecutivamente atendido nos ambulatórios de neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no período de 1989 a 2005. O diagnóstico definitivo de DMD necessariamente confirmado ou por achado de deleção no gene da distrofina ou por ausência de distrofina na biópsia muscular ou por caso confirmado na família por estes métodos era critério adicional, sendo excluídos aqueles que não aceitassem participar do estudo.

Os responsáveis foram chamados por carta ou na consulta para participar da pesquisa, que foi feita através de entrevista, baseada em um questionário semi-estruturado com perguntas claras e objetivas, abordando as seguintes questões: idade dos primeiros sintomas e caracterização destes como atraso psicomotor e/ou como outras dificuldades motoras; idade do diagnóstico definitivo; a existência de demora ou não no diagnóstico definitivo da doença na opinião dos responsáveis; levantamento dos fatores alegados como relacionados pela demora; existência de acompanhamento por pediatra, por ocasião dos primeiros sintomas e do diagnóstico; existência ou não de demora no atendimento com especialista e dificuldades para realização dos exames complementares.

Os dados foram coletados em formulário específico, que foram armazenados e analisados pelo programa Excel e epiinfo.

O projeto ao qual se vincula este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG em 31 de maio de 2005, e foram cumpridas as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

Resultados

Preencheram os critérios de inclusão 90 pacientes dos 118 pacientes com Distrofia Muscular, atendidos nos ambulatórios de neuropediatria do IPPMG. Destes, 40 responsáveis aceitaram participar do trabalho.

A idade média dos primeiros sintomas foi de 2 anos e 11 meses (+/- 1 ano e 9 meses), a do diagnóstico definitivo, de 6 anos e 10 meses (+/- 2 anos e 7 meses), gerando um intervalo médio entre a idade dos

primeiros sintomas e a idade do diagnóstico definitivo, tempo para o diagnóstico, de 3 anos e 10 meses (+/- 2 anos e 7 meses).

Os primeiros sintomas foram caracterizados como atraso de desenvolvimento psicomotor por 3 responsáveis, como dificuldade motora por 31 responsáveis e por ambos por 6. Em 3 meninos, que eram irmãos de pacientes com o diagnóstico de DMD não havia sintomas por ocasião do diagnóstico. Em 87% dos casos o primeiro sintoma foi reconhecido por um familiar.

A maioria dos responsáveis acharam que houve demora no diagnóstico (60%, 24/40). Dentre os responsáveis que alegam não ter havido demora no diagnóstico, 75% (12/40) dos pacientes apresentavam história familiar.

Os fatores alegados pelos responsáveis como relacionados à demora do diagnóstico, estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Fatores alegados como relacionados à demora do diagnóstico.

Fatores responsáveis	n	percentual
Médicos não reconhecem a doença	16	66,7%
Demora nos exames	2	8,3%
Desconhecimento da família	2	8,3%
Não levavam ao médico	2	8,3%
Não sabem informar	2	8,3%

Na época dos primeiros sintomas 35 pacientes (87,5) eram acompanhados por pediatra. As causas atribuídas pelos pediatras aos primeiros sintomas, relatadas pelos responsáveis estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Causas atribuídas pelos pediatras aos primeiros sintomas da doença.

Varição normal do desenvolvimento	16 responsáveis
Falta de vitamina	2 responsáveis
Preguiça	6 responsáveis
Falta de estímulo	2 responsáveis
Obesidade	2 responsáveis
Mimo	2 responsáveis
Pirraça	2 responsáveis
Medo	1 responsável
Problema ortopédico	5 responsáveis
Problema neurológico	7 responsáveis

As recomendações feitas pelo pediatra, segundo os responsáveis estão descritas na tabela 3.

Tabela 3. Recomendações do pediatra devido ao sintoma.

Nenhuma recomendação	4 responsáveis
Procurar neurologista	8 responsáveis
Procurar ortopedista	7 responsáveis
Aguardar	11 responsáveis
Estimular	1 responsável
Administrar vitaminas	1 responsável
Fazer exames	3 responsáveis
Não esquentar a cabeça	1 responsável

Nos 8 pacientes, em que o pediatra recomendou a procura por neurologista, a história familiar era positiva para DMD.

Entre os responsáveis entrevistados 37 (92,5%) afirmaram não ter havido dificuldade em conseguir atendimento com especialista. Dos responsáveis que alegaram dificuldades, 2 disseram que existem poucos locais de referência e 1 afirmou que os locais de referência são longe de casa.

Entre os responsáveis entrevistados 32 (80%) afirmaram não ter havido dificuldade na realização dos exames complementares. As dificuldades alegadas foram: exames não eram feitos no hospital onde eram acompanhados, resultados demoravam para chegar ou demora em marcar os exames.

Discussão

Estudos anteriores, especulam os motivos de demora no diagnóstico de DMD, o presente estudo apresenta dados que confirmam a existência da mesma. Na visão dos responsáveis, o principal fator relacionado à demora é o desconhecimento médico da doença. Apesar da precariedade de nosso sistema de saúde, dado esse confirmado pelo Conselho Federal de Medicina, (12) não há segundo os responsáveis dificuldades em conseguir atendimento com o especialista ou na realização dos exames complementares, levando-nos a crer que talvez a principal dificuldade esteja no atendimento primário dos pacientes.

No presente trabalho detectamos uma idade média de 6 anos e 10 meses para o diagnóstico definitivo, sendo que a média da idade dos primeiros sintomas

foi de 2 anos e 11 meses, o que gera um intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo muito grande. Esta demora no diagnóstico não é restrita ao Brasil, outros países tais como os Estados Unidos da América e países da Europa, (11) já relataram esta demora, porém a marca atingida nesse estudo supera a desses países. No Chile, Avaria e colaboradores fizeram um estudo semelhante e encontraram uma idade média de diagnóstico de 5 anos e 7 meses e um intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de 2 anos e 7 meses. (9) A marca encontrada nesse estudo, só não supera a marca de um estudo feito neste mesmo ambulatório, no período de 1989 a 2000, onde a idade média de diagnóstico foi de 7,5 anos de idade. (2)

No presente estudo as dificuldades motoras, ou seja, quedas freqüentes, dificuldades para subir escadas, marcha diferente e dificuldades para levantar-se do chão, predominaram. Portanto esses sintomas devem ser valorizados, quando referidos na anamnese e é de extrema importância que as crianças sejam observadas durante a consulta de rotina na idade pré-escolar, especialmente a marcha e a forma como se levantam do chão. O ideal seria para crianças com estes sintomas fosse solicitada a dosagem sérica de CPK. As primeiras manifestações clínicas da DMD podem ser atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldades motoras após o segundo ano de vida. (5) Cerca de 30% dos pacientes com DMD, apresentam também retardo mental (1,13) e por isso quando se investiga atraso de desenvolvimento neuropsicomotor é importante constar da anamnese a idade em que a criança começou a pronunciar as primeiras palavras e demais marcos do desenvolvimento da linguagem. (11,14) Esse atraso mais abrangente do desenvolvimento já foi levantado como causa de demora no diagnóstico, em outros estudos, por poder sugerir acometimento no sistema nervoso central e não doença neuromuscular.

A maioria dos responsáveis afirmou que o principal fator relacionado com a demora no diagnóstico definitivo da DMD é a falta de reconhecimento da doença pelos médicos, muitos referiram que levaram seus filhos em vários médicos antes de serem encaminhados ao especialista. Estaria o pediatra mais preocupado com outros aspectos do atendimento primário que não os relacionados ao desenvolvimento psicomotor? A atenção dos pediatras em relação ao desenvolvimento motor terminaria com a marcha independente mesmo que esta não fosse totalmente

normal? Ou com aquisição da marcha mesmo em idade superior ao esperado?

A história familiar abrevia o diagnóstico definitivo de DMD, haja vista que dos 16 responsáveis que negam demora no diagnóstico, 12 tinham história familiar. Três crianças, entre essas 12, foram diagnosticadas ainda assintomáticas devido à história familiar. A relação da presença da história familiar com um diagnóstico mais precoce já foi explorada anteriormente (x). Todavia, em cerca de 30% dos casos de DMD, não se observa história familiar, ou seja, são esporádicos e podem corresponder a mutações novas do gene. Portanto, a atenção aos parâmetros de desenvolvimento se fazem necessários e o diagnóstico diferencial de desvios no desenvolvimento é um dos pilares para que se obtenha um encaminhamento de exames e avaliações especializadas pertinente.

Avaria e colaboradores, concluem em seu estudo, que a demora no diagnóstico definitivo se deve, em parte à família que levam seus filhos ao médico tardiamente. (9) No presente estudo, em 87% dos casos o primeiro sintoma foi reconhecido pela família. Apenas 2 responsáveis que afirmam demora no diagnóstico, não levavam seus filhos ao médico. O acesso fácil a atenção básica gratuita no nosso meio não dificulta a avaliação pediátrica.

Donabedian definiu acessibilidade aos serviços de saúde como a oferta de serviços e a sua capacidade de atender às necessidades de saúde de uma determinada população. Esta acessibilidade apresenta duas grandes dimensões: a sócio-organizacional e a geográfica. Acessibilidade sócio-organizacional inclui todas as ofertas de serviços e geográfica tudo que possa ser medido por distância linear, como por exemplo: distância e tempo de locomoção e custo da viagem. (15) Sabemos o quão precária é a acessibilidade ao atendimento especializado em saúde no estado do Rio de Janeiro, e isto poderia representar um fator determinante de demora no diagnóstico definitivo de DMD. Apesar disso, a maioria dos responsáveis negou dificuldades em conseguir atendimento com o especialista. Dos responsáveis que afirmam dificuldades, 2 referem que existem poucos locais de referência para o atendimento, ou seja, a dificuldade estaria relacionada com a acessibilidade sócio-organizacional e 1 afirma que os locais de referência são longe de casa, ou seja, relacionada com a acessibilidade geográfica. Tratando-se de amostra já com diagnóstico definitivo e que

conseguiu atendimento especializado, podemos atribuir este achado a um viés de seleção. Julgamos mesmo assim que a oferta de serviços de neuropediatria estejam aquém da demanda.

Apesar dos exames para diagnóstico definitivo de DMD, análise molecular e/ou biópsia muscular, só estarem disponíveis em centros terciários de Medicina, a maioria dos responsáveis nega dificuldades em realizá-los. A mesma observação sobre possível viés de seleção se coloca neste aspecto. Da mesma forma reconhecemos que seria interessante um aprimoramento do sistema de referência e contra-referência para garantir maior acessibilidade a estes serviços quando necessário.

Pelo presente estudo, podemos sugerir que possivelmente existam problemas na formação do médico generalista, que justificaria não só a falta de reconhecimento dos primeiros sintomas, bem como encaminhamentos equivocados e tardios ao especialista. Tais fatores podem de fato retardar o diagnóstico. Novos estudos seriam necessários a fim de averiguar a capacidade de reconhecimento dessa doença por médicos generalistas e pediatras. O diagnóstico precoce de DMD é de suma importância, pois é a única forma de garantir para essas famílias um planejamento de vida mais realístico e permitir o aconselhamento genético. Sendo assim, torna-se importante a divulgação da doença e a necessidade da utilização do exame de triagem nos casos suspeitos, especialmente entre os profissionais cuidadores de crianças.

Referências

1. REED, U.C. Doenças Neuromusculares. *Jornal de Pediatria*. São Paulo. Volume 78. Suplemento 1. S99-S100. Jul 2002.
2. ARAÚJO, A.P.Q.C.; DECO, M.C.; KLOH, B.S.; COSTA, M.R.; GÓIS, F.V.; GUIMARÃES, A.F. Diagnosis delay of Duchenne muscular dystrophy. *Rev Bras Saúde Materno Infantil*. Rio de Janeiro. 4(2):179-183. 2004.
3. FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. *Compêndio de Neurologia Infantil*. Primeira edição. Minas Gerais: MEDSI, 2002. 41:544-545.
4. DIAMENT, A.; CYPEL, S. *Neurologia Infantil*. Quarta edição. São Paulo: Atheneu, 2005. 79:1390-1397.
5. LEAL, M.A.; AGUILERA, A.M.; ZUNO, J.A.P.; ROMERO, S.S.; GÓNGORA, M.C.Q.; GARCIA, A.P. Relacion entre el retraso del diagnóstico y las formas de inicio de la Distrofia Muscular de Duchenne. *Gac. Méd. México*. México. 130:459-464. 1994.
6. ZATZ, M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciências e Saúde Coletiva*. São Paulo. 7(1) 85-99. 2002.
7. THONG, M.K.; BAZLIN, R.I.R.; WONG, K.T. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy in developing country over a 10 year period. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 47:474-477. 2005.
8. CRISP, D.E.; ZITER, F.A.; BRAY, P.F. Diagnostic delay in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA*. 247:478-480. 1982.
9. AVARIA, M.A.; KLEINSTEUBER, K.S.; HERRERA, L.; CARVALHO, P. Tardanza en el diagnóstico de la Distrofia muscular de Duchenne em Chile. *Rev. Méd. Chile*. Chile. 127:65-70. 1999.
10. BUSHBY, K.M.D.; HILL, A.; STELLE, I.G. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet*. 353:557-558. Feb 1999.
11. MOHAMED, K.; APPLETON, R.; NICOLAIDES, P. Delayed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 4:219-223. 2000.
12. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Jornal do Conselho Federal de Medicina*. 167:2-7. Dez 2007.
13. TAKATA, R.I. *Estudos de deleções moleculares com sondas de cDNA ao longo do gene da distrofina*. São Paulo. Tese de doutorado. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. 1994.
14. ESSEX, C.; ROPER, H. Late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *British Medical Journal*. Volume 323: 37. Jul 2001.
15. TRAVASSOS, C.; MARTINS, M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Caderno de Saúde Pública*. Suplemento 2. S190-S198. 2004.
16. SILVA, C. M. C.; PEREIRA, A. C.; ARAÚJO, A.P.Q.C. Distrofia Muscular de Duchenne: fatores da história associados ao diagnóstico precoce. *Rev. Bras. Neurol*, 42 (4):35-39, 2006.