

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Nathália Mussi Monteze

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, ELETROCARDIOGRÁFICA E DO SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMO DE PACIENTES COM DÍSTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE**

**Belo Horizonte – MG
2022**

Nathália Mussi Monteze

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, ELETROCARDIOGRÁFICA E DO SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMO DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE**

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

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rose Mary
Ferreira Lisboa da Silva

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Juliana Gurgel
Giannetti

Belo Horizonte - MG

2022

M781a Monteze, Nathália Mussi.
Avaliação clínica, eletrocardiográfica e do Sistema Nervoso Autônomo de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne [manuscrito]. / Nathália Mussi Monteze. - - Belo Horizonte: 2022.
101f.: il.
Orientador (a): Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.
Coorientador (a): Juliana Gurgel Giannetti.
Área de concentração: Saúde da Criança e Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Distrofia Muscular de Duchenne. 2. Eletrocardiografia. 3. Eletrocardiografia Ambulatorial. 4. Frequência Cardíaca. 5. Sistema Nervoso Autônomo. 6. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa da. II. Giannetti, Juliana Gurgel. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 559

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora

Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Professor Fabio Alves da Silva Junior

Pró-reitor de Pesquisa

Professor Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Pediatria

Professora Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

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

Coordenadora

Professora Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora

Professora Débora Marques de Miranda

Membros:

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof.^a Débora Marque de Miranda -Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof.^a Cláudia Regina Lindgren Alves – titular

Prof.^a Zilma Silveira Nogueira Reis – Suplente

Prof.^a Juliana Gurgel Giannetti -Titular

Prof.^a Ivani Novato Silva – Suplente

Prof.^a Lêni Márcia Anchieta -Titular

Prof.^a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Suplente

Roberta Maia de Castro Romanelli –Titular

Luana Caroline dos Santos – Suplente

Sérgio Veloso Brant Pinheiro –Titular

Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Laura Rangel Drumond de Menezes (Disc. Titular) / janeiro de 2021 a dezembro / 2020

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais,
João Batista e Mércia, minhas irmãs,
Thaiana e Nayara, a minha avó
Aparecida, tia Rosely e ao meu marido
Igor, por serem o alicerce da minha vida
e os exemplos do que é o amor, o
respeito e a confiança.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO CLÍNICA, ELETROCARDIOGRÁFICA E DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO DE
PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.

NATHÁLIA MUSSI MONTEZE

Dissertação de Mestrado defendida no dia 09 de fevereiro de 2022, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva - Orientadora (UFMG), Henrique de Assis Fonseca Tonelli (UFMG), Maria da Glória Cruvinel Horta (Faculdade de Medicina de Itaúna) e Juliana Gurgel Giannetti - Coorientadora (UFMG).

Belo Horizonte, 09 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Maria da Glória Cruvinel Horta, Usuário Externo**, em 09/02/2022, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 09/02/2022, às 17:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique de Assis Fonseca Tonelli, Médica**, em 09/02/2022, às 21:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Gurgel Giannetti, Membro de comissão**, em 11/02/2022, às 18:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1245360** e o código CRC **93888344**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, força que me protege e me ilumina em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, João Batista Monteze e Mércia Maria Mussi Monteze, pelo apoio, torcida e confiança em todas as etapas de minha vida. Bases da minha vida.

As minhas irmãs, Nathália e Thaiana, pela amizade e confiança incomparáveis.

A minha avó, Aparecida, pelas orações, pelo amor e torcida para que meu objetivo seja sempre alcançado. A minha tia e madrinha Rosely por todo apoio e admiração.

Ao Igor meu companheiro, pela paciência e incentivo para completar mais uma etapa da minha formação.

À UFMG, pela oportunidade da realização desse trabalho, pelo conhecimento e pela concessão desse título.

À excelente equipe da Cardiologia Pediátrica e Neurologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, e a todos os profissionais do setor da Cardiologia do 5º andar do Hospital das Clínicas da UFMG pelo apoio e conhecimentos adquiridos e compartilhados

Vocês foram fundamentais.

À minha orientadora, Dra Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, pela excelente orientação, dedicação e paciência dispensadas a mim para realização deste trabalho.

À minha coorientadora, Dra Juliana Gurgel Giannetti, pelo apoio e oportunidade de desenvolver este projeto.

Aos pacientes integrantes do estudo e seus responsáveis, que mesmo diante de grandes dificuldades, estiveram presentes e colaboraram frente a todas as etapas da pesquisa.

À turma do mestrado, pela amizade e troca de experiências.

À banca examinadora, Dr Henrique de Assis Fonseca Tonelli e Dra Maria da Glória Cruvinel Horta e Dra Rosália Morais Torres, pelo tempo dispensado à apresentação deste trabalho e pelas sugestões fundamentais para a melhoria do mesmo.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo.

“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção”. (Paulo Freire)

RESUMO

Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular degenerativa hereditária rara. Esse distúrbio recessivo é ligado ao cromossomo X, com alterações no gene da distrofina e acometimento muscular esquelético e cardíaco. Dada a paucidade sobre esse tema, há relevância de estudos acerca do mesmo. **Objetivos:** avaliar o perfil clínico, as alterações eletrocardiográficas e autonômicas de crianças e adolescentes com DMD, e comparar as últimas alterações com as de um grupo saudável pareado por idade. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e transversal com 27 pacientes com DMD (média de idade de 11,9 anos), os quais foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, além do monitoramento digital pelo Holter. O eletrocardiograma (ECG) com aumento de 200% foi avaliado por dois observadores independentes. A variabilidade da frequência cardíaca (FC) foi feita no domínio do tempo em 24 h e da frequência (pela transformação de Fourier) durante 10 min na posição supina e na posição sentada. O grupo saudável foi composto de nove, também do sexo masculino, com média de idade de 11,0 anos. **Resultados:** A média de idade do diagnóstico foi de 5,6 anos, 12 pacientes (44,4%) necessitavam de cadeira de rodas e 8 (29,6%) de suporte ventilatório. As médias das variáveis foram de 99,3 bpm para FC; 101,8/68,5 mmHg para pressão arterial; 21,5 kg/m² para o índice de massa corporal e de 0,60 para fração de ejeção do ventrículo esquerdo (0,34 a 0,71). Estavam em uso de inibidor da enzima de conversão de angiotensina 18 pacientes (66,6%), carvedilol 11 (40,7%), corticoide 22 (81,4%), espironolactona quatro (14,8%) e colecalciferol 13 (48,1%). O coeficiente de Pearson para as medidas do ECG variou de 0,43 a 0,94. A relação R/S foi aumentada em 5 pacientes (18,5%); dispersão do intervalo QT de 35,6 ms e o intervalo QT corrigido (Bazett) de 413,8 ms. Alterações de QRS fragmentado nas regiões inferior e lateral alta foram observadas em 6 pacientes (22,2%), onda Q patológica nas mesmas regiões em 8 (29,6%), e distúrbio de condução do ramo direito em 4 (14,8%). Na mudança da posição supina para sentada, houve aumento de 10% da FC ($p=0,004$), sem alteração da análise espectral da FC, tanto em unidades normalizadas quanto em ms² (teste pareado). Não houve influência do tratamento na variabilidade da FC em ambos os domínios. Comparando pacientes com DMD com o grupo saudável, as médias foram de 877,2 e 1826,0 ms², respectivamente, para o componente de baixa frequência ($p=0,03$, teste t de Student); 488,7 e 2188,5 para o de alta frequência ($p<0,0001$) e de 2,7 e 0,7 para relação entre os componentes ($p=0,002$). **Conclusões:** Pacientes com DMD apresentaram alterações nas regiões inferior e lateral alta (onda Q e QRS fragmentado), ondas R proeminentes e razão R/S aumentada em V1. Houve disfunção autonômica, com menor tônus vagal. Apesar com aumento da FC, não houve resposta adequada com a mudança de posição. O tratamento com medicamentos considerados cardioprotetores não influenciou a VFC.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Eletrocardiografia, Eletrocardiografia Ambulatorial, Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Introduction: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a rare inherited degenerative neuromuscular disease. This recessive disorder is X-linked, with alterations in the dystrophin gene and skeletal muscle and cardiac involvement. Given the paucity of this topic, there is a relevance of studies on it. **Objectives:** To assess the clinical profile, electrocardiographic and autonomic changes in children and adolescents with DMD, and to compare the latest changes with those of a healthy age-matched group. **Methods:** This is an observational, prospective and cross-sectional study with 27 patients with DMD (mean age 11.9 years), who underwent clinical and laboratory evaluation, in addition to digital monitoring by Holter. The electrocardiogram (ECG) with a 200% increase was evaluated by two independent observers. Heart rate variability (HRV) was performed in the domain of time in 24 h and of frequency (by Fourier transformation) for 10 min in the supine and sitting positions. The healthy group was composed of 9, also male, with a mean age of 11.0 years. **Results:** The mean age at diagnosis was 5.6 years, 12 patients (44.4%) required a wheelchair and 8 (29.6%) required ventilatory support. The means of the variables were 99.3 bpm for HR; 101.8/68.5 mmHg for blood pressure; 21.5 kg/m² for body mass index and 0.60 for left ventricular ejection fraction (0.34 to 0.71). 18 patients (66.6%), carvedilol 11 (40.7%), corticoids 22 (81.4%), spironolactone 4 (14.8%) and cholecalciferol 13 were using (48.1%). Pearson's coefficient for ECG measurements ranged from 0.43 to 0.94. The R/S ratio was increased in 5 patients (18.5%); QT interval dispersion of 35.6 ms and the corrected QT interval (Bazett) of 413.8 ms. Fragmented QRS alterations in the inferior and high lateral regions were observed in 6 patients (22.2%), pathological Q wave in the same regions in 8 (29.6%), and right bundle branch conduction disorder in 4 (14.8 %). When changing from the supine to sitting position, there was a 10% increase in HR ($p=0.004$), with no change in the HRV spectral analysis, both in normalized units and in ms² (paired test). There was no influence of treatment on HRV in both domains. Comparing DMD patients with the healthy group, the means were 877.2 and 1826.0 ms², respectively, for the low frequency (LF) component ($p=0.03$, Student's t test); 488.7 and 2188.5 for the high frequency (HF) ($p<0.0001$) and 2.7 and 0.7 for the ratio between the components ($p=0.002$). **Conclusions:** Patients with DMD presented alterations in the inferior and high lateral regions (Q wave and fragmented QRS), prominent R waves and increased R/S ratio in V1. There was autonomic dysfunction, with lower vagal tone. Despite the increase in HR, there was no adequate response with the change in position. Treatment with cardioprotective drugs did not influence HRV.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, Electrocardiography, Ambulatory Electrocardiography, Heart Rate, Autonomic Nervous System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Organização genômica do gene da distrofina, localizado em Xp21	18
Figura 2: Estrutura da célula muscular	19
Figura 3: Potencial de ação da célula do nó sinusal	29
Figura 4: Fórmula de Bazett	49
Figura 5: Eletrocardiograma de 12 derivações realizado em um paciente de 15 anos com Distrofia Muscular de Duchenne	59
Figura 6: Eletrocardiograma de 12 derivações realizado em um paciente de 6 anos com Distrofia Muscular de Duchenne	59
Figura 7 Representação da variabilidade da frequência cardíaca de paciente de 6 anos de idade na posição supina	63
Figura 8 Representação da variabilidade da frequência cardíaca de paciente de 6 anos de idade na posição sentada	63
Gráfico 1 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação ao componente LF (ms^2) no eixo da ordenada	65
Gráfico 2 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação ao componente HF (ms^2) no eixo da ordenada	66
Gráfico 3 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação à razão LF/HF no eixo da ordenada	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Amplitude de onda Q definidos por Davignon e cols e Rijnbeek e cols: média (percentil 98) em mm – adaptado	49
Tabela 2 Análise de concordância das medidas do ECG entre dois observadores independentes	60
Tabela 3: Medidas do QT em derivações frontais	60
Tabela 4: Medidas do QT em derivações precordiais	60
Tabela 5 Valores de pressão arterial obtidos durante a avaliação clínica (em mmHg)	61
Tabela 6 Variáveis obtidas por meio do Holter digital de 24 h no domínio do tempo	62
Tabela 7: Valores das variáveis obtidas através do Holter digital 24h no domínio da frequência em posição supina	62
Tabela 8: Valores das variáveis obtidas através do Holter digital 24h no domínio da frequência em posição sentada	62
Tabela 9 Correlação entre as medidas derivadas do QT (dispersão QT, QTc calculado pelas fórmulas de Bazett, Hodges e Framingham) e VFC no domínio do tempo e da frequência	64
Tabela 10 Valores dos componentes da VFC na posição supina do grupo de estudo comparado ao grupo controle	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP – adenosina-trifosfato
AT1R - receptor da angiotensina II tipo 1
bpm – batimentos por minuto
BRA – bloqueadores de receptor de angiotensina
CDG – complexo distrofina-glicoproteína
CK – creatinaquinase
DCRD – distúrbio de condução do ramo direito
DMB – Distrofia muscular de Becker
DMD – Distrofia muscular de Duchenne
DPE – densidade de potência espectral
ECG – eletrocardiograma
ECO – ecocardiograma
eNOS – óxido nítrico sintase endotelial
FE – fração de ejeção
FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HF - *high frequency* (alta frequência)
IECA - inibidores da enzima de conversão de angiotensina
irpm – incursões respiratórias por minuto
LF - *low frequency* (frequência baixa)
MLPA - *multiplex ligation-dependent probe amplification*
mmHg – milímetros de mercúrio
MSD – membro superior direito
MSE – membro superior esquerdo
ms – milissegundos
ms² – milissegundos ao quadrado
NN - intervalo de normal a normal
NN50 - número de diferenças de intervalo NN sucessivos maiores que 50ms
NO – óxido nítrico
NOS – óxido nítrico sintase
nNOS – óxido nítrico sintase neuronal
NOX 2 - fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase 2
n.u. - unidades normalizadas
PA - pressão arterial
PAD - pressão arterial diastólica
PAS - pressão arterial sistólica
pNN50 - proporção derivada da divisão de NN50 pelo número total de intervalos NN
QTc – intervalo QT corrigido para frequência cardíaca
RMC - ressonância magnética cardíaca
rMSSD - raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos
ROS - espécies reativas de oxigênio
SDNN - desvio padrão de todos os intervalos NN
SDANN - desvio padrão das médias dos intervalos NN normais (calculado em períodos curtos, de 5 minutos)
SDNNi - média do desvio padrão dos intervalos NN normais, calculados a cada 5 min, ao longo de 24h;
SNA - sistema nervoso autônomo
SNP – sistema nervoso parassimpático
SNS – sistema nervoso simpático

TALE - termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
VE - ventrículo esquerdo
VFC - variabilidade da frequência cardíaca
VLF - *very low frequency* (frequência muito baixa)

SUMÁRIO

I – ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	17
1. Distrofia muscular de Duchenne	17
1.1. Introdução	17
1.2. Quadro clínico	20
1.3. Diagnóstico	21
1.4. Prognóstico	21
2. Acometimento cardíaco na distrofia muscular de Duchenne	22
2.1. Eletrocardiograma	25
2.2. Ecocardiograma	26
2.3. Ressonância magnética cardíaca	26
2.4. Propostas terapêuticas	27
3. Variabilidade da frequência cardíaca	28
3.1. Histórico	28
3.2. Métodos	30
3.3. Aplicação clínica da variabilidade da frequência cardíaca na DMD	31
4. Referências bibliográficas	34
II – OBJETIVOS	45
III – METODOS	46
1. Desenho do estudo	46
2. População	46
3. Critérios de inclusão	46
4. Critérios de exclusão	46
5. Aspectos éticos	47
6. Coleta de dados	47
6.1 Exame clínico	47
6.1.1 Pressão arterial	48
6.2 Eletrocardiograma	48
6.3 Variabilidade da frequência cardíaca	50
7. Análise estatística	51
8. Referências Bibliográficas	52
IV – ARTIGO (RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO)	53
Introdução	55
Métodos	56
Análise estatística	57
Resultados	58
1. Características gerais da casuística	58
2. Achados eletrocardiográficos	58

3. Comportamento hemodinâmico _____	61
4. Comportamento autonômico, incluindo mudança de posição _____	62
5. Correlação entre QT e VFC _____	64
6. Comparação da variabilidade da frequência cardíaca (análise espectral) na posição supina dos pacientes com DMD (grupo de estudo) com as do grupo controle pareado por idade _____	64
7. Influência farmacológica e de suporte ventilatório _____	66
7.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA): _____	66
7.2 Betabloqueador: _____	67
7.3 Corticosteroides _____	67
7.4 Outros medicamentos _____	67
7.5 Suporte ventilatório _____	67
7.6 Escoliose _____	68
Discussão _____	68
Limitações _____	76
Conclusões _____	76
Referências bibliográficas _____	78
V- CONSIDERAÇÕES FINAIS _____	86
VI – APÊNDICES _____	87
APÊNDICE A: Distribuição da casuística _____	87
APÊNDICE B: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 6-8 anos) __	88
APÊNDICE C: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 9-12 anos) _	90
APÊNDICE D: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 13-18 anos)	92
APÊNDICE E: Termo de consentimento livre e esclarecido _____	94
APÊNDICE F: Ficha clínica _____	96
VII - ANEXO _____	97
ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP _____	97

I – ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1. Distrofia muscular de Duchenne

1.1. Introdução

A distrofia muscular é um grupo de doenças hereditárias associadas a um defeito muscular primário, caracterizado por graus variáveis de perda de massa muscular e fraqueza¹⁻³. É classificada de acordo com achados clínicos, de biópsia, idade de início e subdividida em distrofias musculares congênitas forma dominante e forma recessiva^{3,4}. Dentre as distrofinopatias ligadas ao cromossomo X destaca-se a distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (DMB) e cardiomiopatia dilatada associada a DMD⁵.

A distrofia muscular de Duchenne foi descrita originalmente por Edward Meryon em 1851. Em 1868, Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (1806–75) forneceu um relato detalhado sobre clínica e histologia muscular da patologia, inicialmente descrita por ele como “*paralysie musculaire pseudohypertrophique*”. Atualmente a mesma é conhecida pelo epônimo Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)⁶.

A DMD é uma doença muscular degenerativa hereditária rara, sendo a forma mais severa e comum da infância⁶. Sua incidência ocorre em cerca de 1 para cada 3500 a 6000 meninos nascidos vivos^{7,8}, com prevalência de nascimento de 15,9-19,5 casos por 100.000 nascidos do sexo masculino^{9,10}.

Caracteriza-se por um distúrbio genético recessivo ligado ao cromossomo X, gerando deleções (cerca de 65%), duplicações (em torno de 10%) ou mutações (presentes em torno de um quarto dos casos) no gene da distrofina localizado no locus Xp21.2 do braço curto do cromossomo X^{7,10-16} (figura 1). Seu fenótipo e comprometimento é mais grave quando comparado a DMB, uma vez que o defeito genético existente (deleção, duplicação ou mutação) causa interrupção ou não codificação, com produção quase indetectável de proteínas instáveis e não funcionais, ocasionando a ausência da proteína distrofina¹⁷⁻¹⁹.

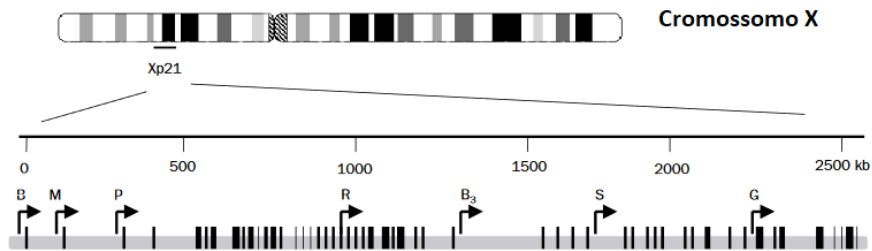


Figura 1: Organização genômica do gene da distrofina, localizado em Xp21. As linhas pretas verticais representam os 79 exons da distrofina distribuídos em cerca de 2,5 milhões de bases. As setas indicam os vários promotores: cérebro (B), músculo (M) e Purkinje (P); Retina (R); Células de Schwann (S) e Geral (G). Fonte: Adaptado Muntoni e cols. *The Lancet*, 2003, pg 731-40.

O gene que codifica a proteína distrofina, envolvida, é considerado um dos maiores genes descritos em seres humanos, composto 99% por íntrons, com sequência de codificação de 79 éxons^{11, 19, 20}. A distrofina tem a forma de bastonete, seu gene possui regiões promotoras originando isoformas, com expressão predominantemente no músculo esquelético e cardíaco, além de pequenas quantidades no cérebro^{19, 21, 22} (Figura 1). Esta proteína encontra-se associada a face citoplasmática no sarcolema do músculo cardíaco e esquelético adquirindo função mecânica, ao interagir com as proteínas integrais presentes na membrana formando o complexo distrofina-glicoproteína (CDG) e, também, função de sinalização transmembrana desempenhada pela composição do CDG^{11, 23-29}.

Assim, a distrofina é uma proteína citoesquelética que possui um terminal N ligando-se a actina e um terminal C que se liga a proteína transmembrana β -dystroglicana, pertencente ao subcomplexo dystroglicano (formando o complexo distrofina-glicoproteína – CDG) além de ancorar, na porção final do domínio carboxi-terminal, as sintrofinas [que se ligam a óxido nítrico sintase (NOS)]^{26, 30, 31} (Figura 2).

Este complexo formado regula a sinalização celular e a distrofina, ao integrar-se, ajuda também na preservação da estabilidade da membrana, garantindo força durante a contração muscular. Um componente mecânico entre o citoesqueleto interno das miofibras e a matriz extracelular se forma, protegendo as fibras musculares de danos e necrose induzidos por contrações musculares ao longo do tempo^{23, 26, 28, 29, 32}.

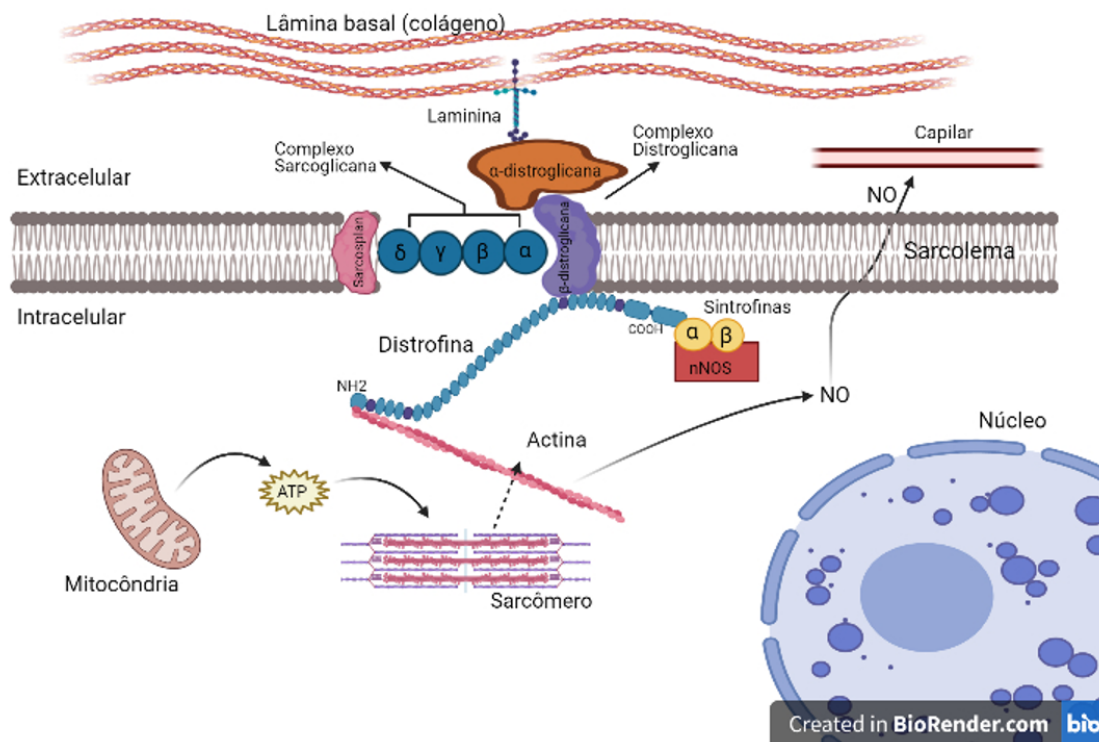


Figura 2: Estrutura da célula muscular. Composta por sarcolema, complexo distrofino-glicoproteico (formado pelo complexo sarcoglicano, complexo distroglicano e distrofina), distrofina (com terminal N, ligado a actina e C, ligado a β -distroglicano); presença de sintrofinas ancoradas a distrofina e ligadas a nNOS), mitocôndria (produzindo ATP – fonte de energia para o sarcômero), sarcômero composto por actina gerando a molécula de NO, que atua na regulação capilar (vasodilatação ou vasoconstrição) e núcleo. Observa-se ainda a ligação presente entre α -distroglicano e laminina, que se conecta a lâmina basal (colágeno) auxiliando no processo de contração muscular. ATP: adenosina trifosfato. NO óxido nítrico. nNOS óxido nítrico sintetase neuronal.

A ausência de distrofina, observada em pacientes com DMD, gera maior suscetibilidade a ação de citocinas com sinalização celular alterada além induzir rupturas e mudanças conformacionais da membrana durante a contração muscular com consequente fragilidade da fibra muscular^{11,16 e 28}. Uma das consequências é o aumento na concentração de cálcio no espaço intracelular, induzindo ativação de proteases, resposta inflamatória, estresse oxidativo (pelo aumento de espécies reativas de oxigênio) e morte celular contribuindo para ocorrência de inflamação, fibrose, seguida de necrose segmentar e degeneração, com posterior substituição destas áreas acometidas por tecido fibrogorduroso^{11, 12, 33, 34}. Conseqüentemente, um processo progressivo de fibrose e perda da fibra muscular, com perda de massa muscular e fraqueza muscular se desenvolve^{11, 12, 16, 28, 35-39}.

1.2. Quadro clínico

Na DMD a fraqueza muscular é insidiosa, inicia-se a partir do momento em que parte significativa do músculo degenera e ocorre a substituição por tecido fibrogorduroso¹². O envolvimento muscular é bilateral e simétrico, acomete inicialmente os membros inferiores, posteriormente membros superiores e músculos proximais¹².

A suspeita do diagnóstico clínico normalmente ocorre na primeira infância em torno de 4 ou 5 anos, faixa etária na qual os pacientes apresentam atraso ou uma marcha desajeitada, com andar “gingado” instável (devido fraqueza de musculatura pélvica), tendência a queda, incapacidade de correr ou pular, andar na ponta dos pés, progredindo com a dificuldade para se levantar do chão, conhecida como manobra de Gowers (criança “sobe” pelas coxas para estender os quadris e empurrar o tronco para cima)^{12, 40, 41}. Devido a esta dificuldade de andar um dos pilares no tratamento é o uso de corticoides, atuando na melhoria da função muscular e força, postergando para a perda de deambulação⁴²⁻⁴⁴.

Um dos sinais mais marcantes é a pseudo-hipertrofia muscular, aumento da “musculatura” da panturrilha, por excesso de tecido adiposo e conjuntivo^{12, 45}. A deterioração motora segue em torno de 7 ou 8 anos de idade, com o dano muscular progressivo, com a perda de deambulação na adolescência, cerca de 13 anos de idade. Em sequência ocorre atrofia, contraturas musculares e deformidades esqueléticas^{12, 44, 46}.

A partir deste momento cerca de 90% dos meninos desenvolvem escoliose, com predominante lordose lombar⁴⁴. A necessidade da cadeira de rodas e a presença de escoliose contribuem para o envolvimento de músculos respiratórios, gerando hipoventilação noturna e até insuficiência respiratória, aumentando o uso de suporte ventilatório assistido durante a adolescência^{12, 41, 47}.

O envolvimento cardíaco está tipicamente presente em torno de 14 a 15 anos e decorre de alterações musculares que irão culminar com miocardiopatia dilatada⁴⁸. A maioria dos pacientes são assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, cerca de 2-10% terão sintomas de disfunção cardíaca^{44, 49, 50}.

Adicionado as manifestações mencionadas, há possibilidade de comprometimento na fala, linguagem, dificuldade de aprendizagem e problemas comportamentais, presença de osteoporose com risco aumentado de fraturas^{45, 47, 51, 52}.

1.3. Diagnóstico

A suspeita quanto ao diagnóstico da DMD deve ser considerada pela herança genética e, também, independentemente dela^{12, 49}, por intermédio de um exame clínico bem detalhado, identificando sinais de fraqueza muscular ou alteração de marcha em crianças do sexo masculino, associadas a alterações cognitivas^{12, 52}. Com o crescimento dos meninos e aumento dos danos musculares há presença cada vez maior dos níveis séricos de creatinaquinase (CK), secundária ao aumento de permeabilidade celular, cerca 50-100 vezes em crianças com idade sintomática e 10 vezes maior em recém-nascidos^{7, 53}. Outras enzimas que aumentam são as transaminases (produzidas pelos músculos e também por células hepáticas), contribuindo para a suspeita diagnóstica da doença nos meninos^{46, 47}.

Associada a clínica e a história familiar, a confirmação do diagnóstico é instituída na presença de alterações genéticas que confirme a ausência da expressão da distrofina, observadas em biópsias musculares e testes genéticos⁴⁶. Em biópsias musculares são realizadas técnicas de imunocitoquímica e “immunoblotting” para distrofina, fornecendo informação sobre quantidade e tamanho molecular da distrofina, desde que presente⁴⁶. Histopatologicamente observa-se presença de nucleação central indicando regeneração muscular, fibrose, necrose de miócitos, acúmulo de gordura e infiltração celular⁵³.

Aproximadamente 70% dos pacientes com DMD possuem duplicação ou deleção de um ou múltiplos éxons do gene da distrofina. Assim os testes genéticos são comumente utilizados para o diagnóstico. O teste atualmente mais indicado é amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (“*multiplex ligation-dependent probe amplification*” MLPA) ou matriz de hibridização genômica comparativa, que detecta deleções e duplicações, cobrindo todos os éxons^{47, 54, 55}. Tem-se ainda o PCR multiplex, mais barato, porém detecta apenas deleções e não cobre todo o gene e, também, o sequenciamento genético utilizado para rastrear mutações relacionadas ao DMD, presente em cerca de 25-30% dos pacientes, pode ser utilizado no caso do MLPA não se alterar⁴⁹. Se um destes testes identificar e caracterizar a mutação da distrofina, não será necessário outro para confirmação e, se o teste genético for negativo, é indicado a realização biópsia muscular^{49, 52}.

1.4. Prognóstico

A progressão da doença com respectivo aumento de fraqueza muscular, torna os pacientes dependentes de cadeiras de rodas e, com isso, observam-se mais contraturas musculares, piora da escoliose, agravamento dos problemas respiratórios, piora gradual da função pulmonar devido a fadiga muscular, presença de atelectasias, pneumonia e insuficiência respiratória ^{12, 47}.

Com os avanços atuais e cuidados multidisciplinares, maior suporte ventilatório, tratamento com corticoides e cirurgias de escoliose, tem sido observada uma expectativa de vida maior destes pacientes até, em média, 30 anos ^{45, 56-59}. A DMD é uma doença presente na passagem da adolescência para idade adulta sendo necessário apoio aos pacientes e familiares para essa transição ^{47, 60}.

Atualmente uma das principais causas de mortalidade e morbidade é a relacionada a cardiomiopatia, geradora de arritmias e insuficiência cardíaca ^{45, 61}.

2. Acometimento cardíaco na distrofia muscular de Duchenne

O avanço do suporte ventilatório, a estabilização da coluna (com cirurgias de escoliose) e a terapia com corticoides desmascara a cardiomiopatia como principal causa de morbidade e mortalidade dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne no século 21 ^{34, 53, 56, 62}.

O reconhecimento do comprometimento cardíaco pode ser retardado pela inatividade física (uso de cadeira de rodas), reduzindo a sintomatologia e, também, devido às queixas respiratórias, que podem ser confundidas com queixas cardíacas como dispneia, cansaço ^{45, 53}. Estima-se que a incidência de cardiomiopatia aos 6 anos de idade seja de 25%, aos 10 anos, 59%, e mais de 90% acima dos 18 anos ^{45, 62}.

A fisiopatologia da cardiomiopatia também envolve a distrofina, proteína presente nas membranas tubulares T dos miócitos cardíacos, que possui dupla função tanto como estabilizador mecânico como no processo de sinalização celular ⁶³⁻⁶⁵.

Estudos evidenciam que vários mecanismos estão associados a fisiopatologia da cardiomiopatia na DMD, destacando-se a prejudicada homeostase de íon cálcio (Ca^{2+}) celular, o aumento do estresse oxidativo (através de espécies reativas de oxigênio), a disfunção mitocondrial, a diminuição da sinalização de óxido nítrico e o aumento da permeabilidade de biomarcadores, como troponina cardíaca do miocárdio ^{53, 63-67}.

A ausência da distrofina contribui para maior fragilidade e sensibilidade do sarcolema. A membrana sarcolemal frágil está sujeita a rupturas durante a contração do miócito; com isso ocorre um aumento do influxo de cálcio que, juntamente a mudanças de canais iônicos e proteínas de manuseio de cálcio, contribuem para sobrecarga citosólica deste íon. Seu aumento interfere na contração muscular e elétrica, ativando a proteólise e auxiliando no agravamento do dano muscular, morte celular e arritmias^{11, 31, 36, 38, 53, 64, 66, 68}. Em resposta ao dano, células satélites tentam regenerar as fibras, mas à medida que a doença avança o reparo não consegue ser compensado de maneira adequada e o músculo acaba sendo substituído por tecido fibrogorduroso^{31, 65}.

As espécies reativas de oxigênio (ROS) têm como principal fonte geradora a enzima fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase 2 (NOX 2). Com a contração muscular/estiramento muscular, há um aumento da expressão da NOX 2 no sarcolema e túbulos T^{36, 69, 70}. O aumento das ROS, sem seu balanço negativo, contribui ainda mais para o aumento de cálcio dentro de miócitos, e podem estar relacionadas ao processo de oxidação de proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos, peroxidação de lipídeos, contribuindo para disfunção celular e assim, remodelação cardiovascular, inflamação e fibrose^{36, 69, 53, 71}. Além disso, a NOX 2 atua como receptor da angiotensina II tipo 1 (AT1R), cuja ativação pode ser desencadeada pela ligação da angiotensina II ou em razão do estiramento muscular, favorecendo ocorrência de fibrose, aumento de espécies reativas de oxigênio, morte de cardiomiócitos e, conseqüentemente, disfunção miocárdica^{53, 69, 71}.

Outro importante sinalizador molecular, participante da fisiopatologia da cardiomiopatia, é o óxido nítrico que auxilia na vasorregulação e cuja produção é regulada pela oxido nítrico sintase (NOS). Suas isoformas NOS endotelial (eNOS) e neuronal (nNOS) estão presentes no coração com ação na contratilidade de cardiomiócitos^{69, 72}. Sem a distrofina a isoforma nNOS prejudica difusão de NO pela membrana, contribuindo para isquemia muscular^{16, 34, 73, 74}.

Por fim, a mitocôndria, importante organela do metabolismo celular e contração muscular saudável, também se encontra envolvida no processo de morte celular por necrose e apoptose, auxiliando nessa fisiopatologia^{1, 16, 53, 75}. Um músculo distrófico caracteriza-se pela fragilidade e fatigabilidade aumentando o estresse oxidativo das células e demandando mais energia (cuja principal fonte é a adenosina trifosfato – ATP) produzida pelas mitocôndrias^{16, 53}. Essa organela também possui maior permeabilidade ao

cálcio, cujo aumento induz abertura de canais iônicos na membrana mitocondrial gerando edema mitocondrial^{16,53,71}. Dessa forma o estresse oxidativo gerado pela contração associado a uma desregulação gerada pelo íon cálcio colaboram com o processo de disfunção mitocondrial, que se torna incapaz de suprir as necessidades energéticas, evoluindo com necrose mitocondrial e, assim, necrose de miofibras^{16,75,76}.

Na cardiomiopatia os pacientes com DMD inicialmente apresentam um estágio pré-clínico (assintomático), no qual pode ser possível identificar hipertrofia de cardiomiócitos; segue-se a fase de fibrose, com apoptose de cardiomiócitos, resultando em dilatação progressiva das câmaras cardíacas, instalando-se a cardiomiopatia dilatada, com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo^{11,50}. Nesse estágio os pacientes podem se tornar sintomáticos, tendo maior risco de arritmias e morte súbita^{11,50}.

A ausência da distrofina gera danos progressivos nos miócitos, acometendo principalmente a parede inferolateral ventricular, evoluindo para doença cardíaca a partir da disfunção miocárdica de ventrículo esquerdo (VE) com consequente insuficiência cardíaca^{42,49,77,78}.

A insuficiência cardíaca ocorre com queda da fração de ejeção ventricular desencadeando ativação neuro-humoral, do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina aldosterona, os quais contribuem para aumento do trabalho cardíaco, taquicardia e retenção de líquidos⁷⁸. Progressivamente, há dilatação e dissincronia do VE, aumentando ainda mais a disfunção ventricular⁷⁸.

Como a maioria dos pacientes com DMD não têm sintomas durante maior parte da vida, a identificação de precursores, de marcadores de insuficiência cardíaca pode auxiliar no manejo desses pacientes, na qualidade e expectativa de vida.

É recomendado, segundo Birnkrant e cols⁴² e Bushby e cols⁴⁶, uma história clínica cardiológica detalhada, com exame físico abrangente e a realização de eletrocardiograma para todos os pacientes a partir do diagnóstico. Naqueles com idade menor que 6 ou 7 anos, recomenda-se a realização de ecocardiograma; já nos pacientes maiores de 7 anos a ressonância magnética cardíaca é considerada o padrão ouro. O segmento é realizado anualmente com os exames supracitados; caso os pacientes se tornem sintomáticos o intervalo entre as avaliações será menor de acordo com a necessidade de cada um^{42, 49}.

2.1. Eletrocardiograma

As anormalidades encontradas no eletrocardiograma (ECG) são comuns em todos os pacientes com DMD, identificadas em ECG de jovens portadores da distrofia, indicando, dessa forma, o acometimento cardíaco precoce em período assintomático^{79,80}.

As alterações eletrocardiográficas podem ocorrer secundárias a presença da doença miocárdica, das alterações iônicas geradas, da cardiomiopatia dilatada e, também, da fibrose miocárdica. As principais variações eletrocardiográficas encontradas em pacientes com DMD são hipertrofia de ventrículo direito e ondas Q proeminentes^{80,81}.

Os pacientes com DMD geralmente apresentam aumento da razão R/S em derivações precordiais direitas (razão > 1), com presença de ondas R altas em V1^{82,83}.

Com frequência observam-se ondas Q profundas em paredes inferior e/ou lateral alta, nas derivações I, aVL, V5 e V6 ou nas derivações II, III, aVF, V5 e V6^{82,83}. A presença de intervalo PR curto foi documentada em até 50% dos pacientes^{82,83}, sendo relatado caso com Wolf-Parkinson-White por Fayssoil e cols⁸⁴.

Inversão da onda T também está presente em derivações precordiais (principalmente direitas), refletindo possível dano seletivo da porção posterobasal do ventrículo esquerdo com extensão lateral⁸⁵. Anormalidade de condução e arritmias, principalmente supraventricular, mas também ventricular, são documentadas^{34,83}.

O complexo QRS pode ser estreito ou alargado⁸². Há estudos relatando presença de QRS fragmentado, conhecido como marcador de ativação ventricular heterogênea presente ao redor de áreas de cicatrização do miocárdio, estando associado ao aumento de eventos cardíacos adversos em pacientes com DMD⁸⁶⁻⁸⁸. Estudo realizado por Cho e cols⁸⁷ correlacionou a presença de QRS fragmentado a baixa fração de ejeção ventricular, arritmias ventriculares e quantidade de fibrose miocárdica em ressonância magnética cardíaca. Por definição o QRS fragmentado é observado quando se tem uma onda R adicional com ou sem ondas Q, sem bloqueio de ramo típico, em duas derivações contíguas ou presença de entalhe da onda R ou no nadir da onda S. É considerado QRS fragmentado de segmento anterior, quando de sua presença de V1-V5, de segmento lateral quando em DI, aVL, V6 e de derivações inferiores quando acomete DII, DIII e aVF^{86,87}.

Thrush e cols⁸³ avaliaram intervalo QT corrigido, mas não encontraram prolongamento do mesmo. Taquicardia sinusal em repouso, perda do ritmo circadiano do

coração e variabilidade da frequência cardíaca como consequência do aumento da atividade simpática são achados descritos em Holter 24h^{82,83,88}. Estudo realizado por Villa e cols⁸⁹, utilizando Holter 24h, associou a disfunção cardíaca, considerada como fração de ejeção do VE (FEVE) < 35% com mais arritmias, dentre elas taquicardia atrial não sustentada, contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular não sustentada.

Apesar de todas essas descrições, as alterações do ECG são classificadas como independente da presença de cardiomiopatia dilatada e, por isso, não são utilizadas para acompanhamento de progressão de disfunção cardíaca^{82,83,87}.

2.2. Ecocardiograma

De acordo com as recomendações atuais de seguimentos dos pacientes com DMD, até os 10 anos de idade sugere-se realização anual de eletrocardiograma e imagens não invasivas. Em pacientes até 6-7 anos, a imagem não invasiva recomendada é o ecocardiograma (ECO)⁴⁸.

A ecocardiografia convencional é realizada então nestes pacientes utilizando modo M, modo 2D, doppler para avaliar estruturas, funções cardioanatômicas e contratilidade do VE por meio da FEVE^{78,90}. Como já exposto, a disfunção cardíaca subclínica se inicia mais precocemente, e o que se observa é que a função sistólica muitas vezes mostra-se normal, principalmente em pacientes com idade inferior a 12 anos, tornando-se detectável somente quando problemas cardíacos são mais evidentes^{78,87}.

Apesar de a DMD ser uma doença genética na qual se presume afetar o coração de maneira difusa, observa-se em estágios iniciais uma lesão segmentar, sendo que o segmento acometido mais precoce e extensamente é o subepicárdico da parede inferolateral^{34,78}. Uma nova tecnologia ecocardiográfica utilizada para rastrear envolvimento miocárdico regional, baseando-se em uma avaliação da deformação miocárdica segmentar, por intermédio da alteração percentual no comprimento miocárdico do estado relaxado para o contrátil, é o ecocardiograma com *strain*⁹¹. O cálculo desta deformação supera limitações da FEVE⁹¹.

2.3. Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca é um método não invasivo de imagem, considerada de escolha nos pacientes com distrofia muscular de Duchenne, realizados em pacientes após 6-7 anos, idade na qual espera-se maior cooperação dos pacientes⁴⁷.

Uma das primeiras características clínicas da cardiopatia distrófica é a presença de fibrose que surge em resposta a inflamação, sinais mecânicos e de sinalização celular consequente ao estresse de miócitos e a morte necrótica^{53,92-94}. O exame padrão ouro na identificação e quantificação dessa fibrose é a ressonância magnética cardíaca (RMC)^{92,93}.

Este exame é capaz de determinar estas áreas fibróticas a partir da técnica de realce tardio, utilizando contraste baseado em gadolínio⁹². A localização predominante é em região subepicárdica e mesocárdica, em segmentos laterais ou inferolaterais, já sendo observada em pacientes menores de 10 anos de idade⁹². Possui caráter progressivo, aumentando com a idade, e contribuindo para diminuição da FEVE^{53,63,67,92,93}.

2.4. Propostas terapêuticas

Diretrizes atuais recomendam uso de medicamentos cardioprotetores já para pacientes em torno de 6 a 10 anos, uma vez que trabalhos relatam primeiros sinais de doença cardíaca por volta desta faixa etária e melhores resultados cardíacos a longo prazo com o uso desses medicamentos^{52,53,63}.

Independentemente da idade, o uso de medicamentos deve ser iniciado nos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca ou quando são identificadas anormalidades como redução da FEVE ou dimensões anormais das câmaras, ao ecocardiograma, ou presença de fibrose miocárdica na RMC^{52,63}.

Para orientar o tratamento é importante identificar em que fase do acompanhamento o paciente se encontra. Na fase inicial, pré-clínica, o ecocardiograma identifica uma FE $\geq 50\%$; nesse grupo o objetivo principal é postergar o início de disfunção ventricular. Dentre os principais medicamentos utilizados estão os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), com função de contrapor-se aos efeitos deletérios da angiotensina, atuando na cardioproteção, ou seja, retardando a remodelação cardíaca^{42,49,95,96}.

Sugere-se a adição da espironolactona na terapia quando há o início do declínio da função cardíaca, na tentativa de atenuar o comprometimento da função sistólica do VE^{42,53,96}.

Com a evolução para disfunção ventricular sistólica, com queda da FEVE, recomenda-se uso de bloqueadores β -adrenérgicos que, em associação a IECA, tem mostrado melhora das taxas de sobrevida e função ventricular a longo prazo^{7,42,53,97,98}. Os receptores β -adrenérgicos são expressos no coração nas células do marca-passo, no sistema de condução e restante do miocárdio e sua ativação auxilia no aumento da frequência cardíaca, acelerando fluxo de cálcio nos miócitos e contribuindo para arritmogênese^{53,99}. Pacientes com DMD têm como característica comum a taquicardia, refletindo disfunção autonômica no coração distrófico predispondo arritmias^{53,63,101}.

3. Variabilidade da frequência cardíaca

3.1. Histórico

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) descreve as oscilações entre batimentos cardíacos (intervalos R-R) e entre as frequências cardíacas instantâneas consecutivas¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Em 1965, Hon e Lee descreveram relevância clínica da VFC ao notar relação entre angústia fetal e alterações nos intervalos entre batimentos antes que qualquer outra mudança ocorresse¹⁰⁶. Na década de 70, Ewing e cols desenvolveram testes para detectar neuropatia autonômica em pacientes diabéticos¹⁰⁷. Em 1977 Wolf e cols demonstraram associação entre maior risco de mortalidade pós-infarto com redução da VFC¹⁰⁸. A importância clínica tornou-se aparente no final dos anos 80 quando foi confirmado que a VFC era preditor forte e independente de mortalidade após infarto agudo do miocárdio^{103,109-111}. Akselrod e cols em 1981 introduziram a influência do sistema nervoso autônomo (SNA) na análise espectral da VFC para avaliar quantitativamente o controle cardiovascular a cada batimento¹¹².

O nó sinusal é conhecido como marca-passo cardíaco. Em características usuais, o estímulo elétrico se origina nessa estrutura e se propaga para todo o coração, determinando, assim, sua principal característica, a de automaticidade cardíaca (ou seja, geração de potenciais de ação espontaneamente) em razão de uma espontânea

despolarização na fase 4 do potencial de ação¹¹³. O potencial de ação do nó sinusal (Figura 3) é composto por fase 0 (fase rápida de despolarização da membrana, com abertura de canais de cálcio e sódio ativados por potenciais mais baixos em torno de -90 a -70mV), fase 3 (fases de repolarização, com entrada de potássio para o meio intracelular e saída de sódio e cálcio para o extracelular até o potencial de repouso) e fase 4 [despolarização lenta até o limiar, com atuação da corrente conhecida como corrente de *funny* (I_f) modulada pelo sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP)]. Estímulos simpáticos, com liberação de epinefrina e norepinefrina em receptores adrenérgicos, aumentam a intensidade da corrente I_f , enquanto estímulos parassimpáticos, com liberação de acetilcolina em receptores muscarínicos, com estimulação vagal, diminuem-na. Nessa fase, 4, há produção de novo potencial espontaneamente, fenômeno denominado despolarização diastólica.

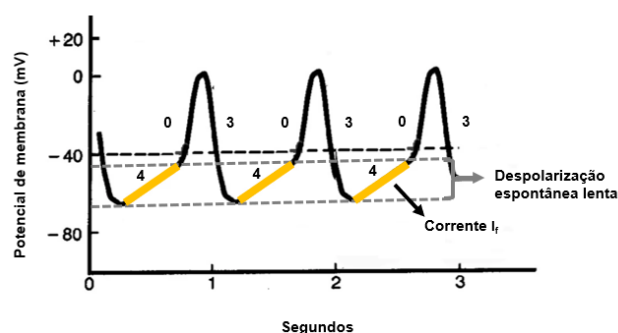


Figura 3: Potencial de ação da célula do nó sinusal. Fase 0 (despolarização rápida), fase 3 (repolarização) e fase 4 (despolarização lenta). Linha amarela = corrente I_f (I de corrente, f de funny, ativada durante a hiperpolarização da membrana celular).

Embora o nó sinusal tenha essa automaticidade cardíaca, o ritmo e frequência cardíacas são controlados pelo sistema nervoso central e áreas no tronco cerebral, por meio da atividade do SNA (sistema nervoso simpático e parassimpático) e influenciado por ações de barorreceptores, quimiorreceptores, hormônios circulantes e metabolismo local^{103,104,114}.

Desse modo, o sistema nervoso central realiza o controle da frequência cardíaca através de fibras do sistema nervoso autônomo, com terminações nervosas simpáticas causando aumento da frequência cardíaca, acelerando a despolarização lenta, e parassimpática, reduzindo a frequência de despolarização lenta¹⁰³.

Para compreender o mecanismo de controle do SNA no sistema cardiovascular, desenvolveu-se a análise da VFC, que tem se tornado um marcador precoce de comprometimento da saúde do indivíduo^{103,114}.

Este marcador pode ser obtido por meio de gravadores eletrocardiográficos digitais de alta frequência e multicanais de 24 horas, o Holter 24 horas¹⁰³. Estudos sugerem que uma alta VFC indica que o paciente está bem adaptado, com os mecanismos autonômicos bem regulados. Já a presença de baixa VFC, geralmente, reflete uma baixa adaptação com funcionamento anormal do SNA, indicando com isso uma investigação para possíveis diagnósticos^{105,115}. A redução da VFC já foi relatada em infarto do miocárdico, neuropatia diabética, pacientes com transplante cardíaco, disfunção miocárdica, tetraplegia, entre outros¹⁰³.

3.2. Métodos

Por meio de registros longos da frequência cardíaca, como o Holter 24h, há possibilidade de cálculos da VFC, obtidos a partir de métodos lineares (no domínio do tempo e no domínio da frequência) e não lineares^{103,105}.

Os métodos lineares são divididos em análises no domínio do tempo e no domínio da frequência¹⁰⁵. De modo padronizado, as medidas no domínio do tempo são obtidas durante 24h de gravação, enquanto as medidas no domínio da frequência obtidas por gravações de curto prazo, padronizadas em 5 minutos¹⁰³.

A medida no domínio do tempo é expressa em milissegundos. Mede-se a frequência cardíaca em qualquer ponto no tempo ou os intervalos entre os sucessivos complexos QRS normais (são chamados intervalos de normal a normal - NN) durante um determinado intervalo de tempo, sendo idealmente utilizadas gravações de longo prazo, em pelo menos 18h¹⁰³.

Com base em métodos estatísticos ou geométricos ocorrem os cálculos das variações na duração dos ciclos cardíacos¹⁰⁵. Dentre as medidas utilizadas, há as seguintes: o desvio padrão de todos os intervalos NN (SDNN) normais gravados em um intervalo de tempo; o SDANN, desvio padrão das médias dos intervalos NN normais (calculado em períodos curtos, de 5 minutos); o índice SDNN (SDNNi) que representa a média do desvio padrão dos intervalos NN normais, calculados a cada 5 min, ao longo de 24h; o rMSSD, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos; o NN50 número de diferenças de intervalo NN sucessivos maiores que 50ms; e o pNN50, proporção derivada da divisão de NN50 pelo número total de intervalos NN^{103,105}.

Quanto as variáveis geométricas no domínio do tempo destacam-se o índice triangular e a plotagem de Lorenz (Plot de Poincaré), que são inadequados para avaliação da VFC de curto prazo¹⁰³.

Em relação as medidas no domínio da frequência a densidade de potência espectral (DPE) é a mais utilizada atualmente. Para análise da densidade espectral o método mais utilizado é o conjunto de transformadas de Fourier aplicada sobre uma interpolação por Spline cúbica com um janelamento de Hanning dos intervalos RR (entre um complexo QRS considerado de origem sinusal e outro) agrupados em intervalos de 5 minutos, de acordo com a padronização proposta¹⁰³.

Os componentes espectrais resultantes, em gravações de curto prazo (5 minutos), são os três principais: componente de frequência muito baixa (VLF, do inglês *very low frequency*, com frequências $\leq 0,04\text{Hz}$), frequência baixa (LF, do inglês *low frequency*, com frequências de 0,04 a 0,15Hz) e componentes de frequência alta (HF, do inglês *high frequency*, frequências de 0,15Hz a 0,40Hz). Suas medições são feitas em valores absolutos de potência (ms^2), mas os componentes LF e HF também podem ser medidos em unidades normalizadas (n.u.), representando o valor relatado de cada componente de potência em proporção a potência total, enfatizando, assim, uma atuação controlada e equilibrada dos dois ramos do SNA¹⁰³.

Já os métodos não lineares, medidos no domínio da frequência, são determinados por complexas interações hemodinâmicas, eletrofisiológicas e variáveis humorais, autonômicas centrais. Embora sejam ferramentas poderosas para caracterização de vários sistemas complexos, não ocorreram avanços em suas aplicações^{103,105}.

3.3. Aplicação clínica da variabilidade da frequência cardíaca na DMD

A aplicabilidade clínica da VFC tem se tornado uma opção e ferramenta interessante, refletindo ser um método de avaliação da modulação da automaticidade do nó sinusal, através dos componentes simpáticos e parassimpático do SNA^{101,103}.

Seu emprego na determinação de prognóstico pós-infarto do miocárdio e risco de morte súbita é bem conhecido, assim como na previsão de deterioração fetal, deterioração por sepse, sinal precoce de neuropatia diabética, além de vários estudos demonstrando sua importância em pacientes com disfunção ventricular, com arritmias para prever morte súbita cardíaca^{101,103,104}. Em estados de doença, acredita-se que ocorra um

“desacoplamento” dos sistemas de órgãos, levando a alterações na “comunicação entre órgãos” e uma redução clinicamente detectável na VFC¹⁰⁴.

Através da análise espectral há uma compreensão dos efeitos modulatórios dos mecanismos neurais sobre o nó sinusal. A atividade vagal é um dos principais contribuintes para o componente HF, já o componente LF é considerado por alguns como marcador de modulação simpática, principalmente, e também relacionado com sensibilidade barorreflexa; o componente VLF representa vários fatores como termorregulação, fatores endoteliais e sistema renina-angiotensina, sendo considerado medida de atividade simpática; e a relação LF/HF reflete o equilíbrio simpático/vagal^{102, 103, 116}.

Muitas variáveis do domínio do tempo e frequência são correlacionáveis entre si. Os índices rMSSD, pNN50 estão relacionados com o componente HF, ou seja, representam atividade parassimpática, enquanto os índices SDNN, SDANN e SDNNi estão relacionados a atividades parassimpática e simpática^{103, 110, 116}. O índice SDNN tem sido considerado padrão ouro para risco de cardíaco; valores abaixo de 50ms foram associados a risco cinco vezes maior de mortalidade em sobreviventes de infarto do miocárdio de acordo com estudo conduzido por Kleiger e cols¹¹¹.

Outros estudos avaliaram relação entre diminuição da VFC e progressão de insuficiência cardíaca e mortalidade por cardiomiopatias^{102, 117, 118}. Em 1995, Yotsukura e cols¹¹⁹ descreveram a existência de baixa VFC em pacientes com DMD, por meio de valores dos índices pNN50 e HF mais baixos, e razão LF/HF mais elevada em comparação a um grupo controle, e com a progressão da doença^{119, 120}. A partir desse, outros estudos surgiram observando menor influência da atividade parassimpática e maior da atividade simpática em crianças com DMD, já no início do processo de doença, quando apresentavam função cardiopulmonar normal, aumentando com sua progressão, com anormalidade principalmente no SDNN, considerado padrão ouro para risco cardiovascular^{89, 119-123}.

A causa da presença de baixa VFC nesses pacientes ainda é desconhecida, sendo provável ser resultado de vários componentes, como influência da taquicardia, observada nos pacientes, infiltração do nó sinusal por tecido adiposo (interferindo na automaticidade), associação com alguma mutação genética específica ou desregulação autonômica central¹²¹.

Desse modo surgiu o questionamento se esta associação, entre baixa VFC e DMD, poderia ser utilizada para estratificar risco de eventos cardiovasculares (morte súbita e arritmias), como ocorre em pacientes pós-infarto, por exemplo; uma vez que portadores de DMD possuem envolvimento progressivo do SNA, tendo acometimento já em estágios iniciais da doença^{102,121,124}.

Por conseguinte, estudos sobre essa doença muscular degenerativa hereditária rara, sua apresentação eletrocardiográfica e a VFC são de suma importância em razão da escassa literatura sobre esses aspectos específicos, assim como sobre o comportamento da VFC com a mudança de posição, a qual influencia a regulação reflexa da frequência cardíaca. Portanto, o presente estudo pode contribuir de maneira relevante para essa área do conhecimento, com impacto na abordagem racional dos pacientes com DMD.

4. Referências bibliográficas

1. Gawlik KI. At the Crossroads of Clinical and Preclinical Research for Muscular Dystrophy-Are We Closer to Effective Treatment for Patients? *Int J Mol Sci.* 2018; 16;19(5):1490. doi: 10.3390/ijms19051490. PMID: 29772730; PMCID: PMC5983724.
2. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002; 23;359(9307):687-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7. PMID: 11879882.
3. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet.* 2013; 9;381(9869):845-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2. PMID: 23465426.
4. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet.* 2019; 30;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1. PMID: 31789220.
5. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [updated 2018 Apr 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301298.
6. Jay V, Vajsar J. The dystrophy of Duchenne. *Lancet.* 2001; 17;357(9255):550-2. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04052-6. PMID: 11229686.
7. Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 16;10(10):CD009068. doi: 10.1002/14651858.CD009068.pub3. PMID: 30326162; PMCID: PMC6517009.
8. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, Kneile K, Dunn DM, Duval B, Aoyagi A, Hamil C, Mahmoud M, Roush K, Bird L, Rankin C, Lilly H, Street N, Chandrasekar R, Weiss RB. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012;71(3):304-13. doi: 10.1002/ana.23528. PMID: 22451200.
9. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 15, 141 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>
10. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 26;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3. PMID: 28446219; PMCID: PMC5405509.
11. D'Amario D, Gowran A, Canonico F, Castiglioni E, Rovina D, Santoro R, Spinelli P, Adorisio R, Amodeo A, Perrucci GL, Borovac JA, Pompilio G, Crea F. Dystrophin Cardiomyopathies: Clinical Management, Molecular Pathogenesis and Evolution towards Precision Medicine. *J Clin Med.* 2018; 19;7(9):291. doi: 10.3390/jcm7090291. PMID: 30235804; PMCID: PMC6162458.
12. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan RCM. *Duchenne Muscular Dystrophy.* 4 ed. ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199681488.001.0001/med-9780199681488>.
13. Forrest SM, Cross GS, Speer A, Gardner-Medwin D, Burn J, Davies KE. Preferential deletion of exons in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Nature.* 1987; 15-21;329(6140):638-40. doi: 10.1038/329638a0. PMID: 2821406.
14. Gardner RJ, Bobrow M, Roberts RG. The identification of point mutations in Duchenne muscular dystrophy patients by using reverse-transcription PCR and the

protein truncation test. *Am J Hum Genet.* 1995; 57(2):311-20. PMID: 7668256; PMCID: PMC1801547.

15. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell.* 1987; 31;50(3):509-17. doi: 10.1016/0092-8674(87)90504-6. PMID: 3607877.

16. Van Westering TL, Betts CA, Wood MJ. Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules.* 2015; 15;20(5):8823-55. doi: 10.3390/molecules20058823. PMID: 25988613; PMCID: PMC6272314.

17. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, Meng G, Müller CR, Lindlöf M, Kaariainen H, de la Chapelle A, Kiuru A, Savontaus ML, Gilgenkrantz H, Récan D, Chelly J, Kaplan JC, Covone AE, Archidiacono N, Romeo G, Liechti-Gailati S, Schneider V, Braga S, Moser H, Darras BT, Murphy P, Francke U, Chen JD, Morgan G, Denton M, Greenberg CR, Wrogemann K, Blonden LA, van Paassen MB, van Ommen GJ, Kunkel LM. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet.* 1989; 45(4):498-506. PMID: 2491009; PMCID: PMC1683519.

18. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* 1988; 2(1):90-5. doi: 10.1016/0888-7543(88)90113-9. PMID: 3384440.

19. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003; 2(12):731-40. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00585-4. PMID: 14636778.

20. Sironi M, Bardoni A, Felisari G, Cagliani R, Robotti M, Comi GP, Moggio M, Bresolin N. Transcriptional activation of the non-muscle, full-length dystrophin isoforms in Duchenne muscular dystrophy skeletal muscle. *J Neurol Sci.* 2001; 1;186(1-2):51-7. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00502-0. PMID: 11412872.

21. Bies RD, Phelps SF, Cortez MD, Roberts R, Caskey CT, Chamberlain JS. Human and murine dystrophin mRNA transcripts are differentially expressed during skeletal muscle, heart, and brain development. *Nucleic Acids Res.* 1992; 11;20(7):1725-31. doi: 10.1093/nar/20.7.1725. PMID: 1579466; PMCID: PMC312263.

22. Lambert M, Chafey P, Hugnot JP, Koulakoff A, Berwald-Netter Y, Billard C, Morris GE, Kahn A, Kaplan JC, Gilgenkrantz H. Expression of the transcripts initiated in the 62nd intron of the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord.* 1993.

23. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature.* 1989; 16;338(6212):259-62. doi: 10.1038/338259a0. PMID: 2493582.

24. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000; 23(10):1456-71. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1456::aid-mus2>3.0.co;2-t. PMID: 11003781.

25. Constantin, Bruno. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes.* Volume 1838, Issue 2. 2014, Pages 635-642. ISSN 0005-2736. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.08.023>.

26. Davies KE, Nowak KJ. Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(10):762-73. doi: 10.1038/nrm2024. Epub 2006 Sep 13. PMID: 16971897.

27. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature*. 1990; 24;345(6273):315-9. doi: 10.1038/345315a0. PMID: 2188135.
28. Petrof BJ. Molecular pathophysiology of myofiber injury in deficiencies of the dystrophin-glycoprotein complex. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81(11 Suppl):S162-74. doi: 10.1097/00002060-200211001-00017. PMID: 12409821.
29. Rando TA. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2001; 24(12):1575-94. doi: 10.1002/mus.1192. PMID: 11745966.
30. Ibraghimov-Beskrovnya O, Ervasti JM, Leveille CJ, Slaughter CA, Sernett SW, Campbell KP. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature*. 1992; 20;355(6362):696-702. doi: 10.1038/355696a0. PMID: 1741056.
31. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:37-57. doi: 10.1146/annurev.physiol.010908.163216. PMID: 18808326.
32. Straub V, Campbell KP. Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. *Curr Opin Neurol*. 1997; 10(2):168-75. doi: 10.1097/00019052-199704000-00016. PMID: 9146999.
33. Jung C, Martins AS, Niggli E, Shirokova N. Dystrophic cardiomyopathy: amplification of cellular damage by Ca²⁺ signalling and reactive oxygen species-generating pathways. *Cardiovasc Res*. 2008; 1;77(4):766-73. doi: 10.1093/cvr/cvm089. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18056762.
34. Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(1):67-76. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960740. PMID: 21245364; PMCID: PMC3057042.
35. Allen DG, Whitehead NP. Duchenne muscular dystrophy--what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2011; 43(3):290-294. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.11.005.
36. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca²⁺, Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. *Physiol Rev*. 2016; 96(1):253-305. doi: 10.1152/physrev.00007.2015. PMID: 26676145; PMCID: PMC4698395.
37. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002; 82(2):291-329. doi: 10.1152/physrev.00028.2001. PMID: 11917091.
38. Shin J, Tajrishi MM, Ogura Y, Kumar A. Wasting mechanisms in muscular dystrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2266-79. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.001. Epub 2013 May 11. PMID: 23669245; PMCID: PMC3759654.
39. Wilson K, Faelan C, Patterson-Kane JC, Rudmann DG, Moore SA, Frank D, Charleston J, Tinsley J, Young GD, Milici AJ. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Review of Animal Models, Clinical End Points, and Biomarker Quantification. *Toxicol Pathol*. 2017; 45(7):961-976. doi: 10.1177/0192623317734823. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28974147; PMCID: PMC5788182.
40. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, Mathews KD, Miller TM, Matthews DJ, Miller LA, Cunniff C, Druschel CM, Moxley RT. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*.

- 2009; 155(3):380-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394035; PMCID: PMC5884059.
41. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, van Ommen GJ, Kunkel LM. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:281-308. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025003. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26048046.
42. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4):347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29395990; PMCID: PMC5889091.
43. Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016; 2;86(5):465-72. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337. PMID: 26833937; PMCID: PMC4773944.
44. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003725. PMID: 15106215.
45. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 31;67(21):2533-46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081. PMID: 27230049.
46. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945913.
47. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, Cripe L, Herron AR, Kennedy A, Kinnett K, Naprawa J, Noritz G, Poysky J, Street N, Trout CJ, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. 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):445-455. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29398641; PMCID: PMC5902408.
48. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2012; 1;110(1):98-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.064. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22463839.
49. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. 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)70272-8. Epub 2009 Nov 27. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2010 Mar;9(3):237. PMID: 19945914.
50. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, Bruno P, Massetti M, Ferlini A, Pane M, Niccoli G, Porto I, D'Angelo GA, Borovac JA, Mercuri E, Crea F. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart.*

- 2017; 103(22):1770-1779. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311269. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28668906.
51. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, Moroni I, Hartley L, Pera MC, Baranello G, Catteruccia M, Casalino T, Romeo DM, Graziano A, Gandioli C, Bianco F, Mazzone ES, Lombardo ME, Scoto M, Sivo S, Palermo C, Gualandi F, Sormani MP, Ferlini A, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23(6):451-5. doi:
52. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Epub 2018 Feb 3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Apr 4; PMID: 29395989; PMCID: PMC5869704.
53. Meyers TA, Townsend D. Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2019; 22(17):4098. doi: 10.3390/ijms20174098. PMID: 31443395; PMCID: PMC6747383.
54. Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat*. 2008; 29(9):1091-9. doi: 10.1002/humu.20831. PMID: 18663755; PMCID: PMC2574813.
55. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet*. 2013; 51(3-4):189-201. doi: 10.1007/s10528-012-9554-9. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23224783.
56. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002; 12(10):926-9. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00140-2. PMID: 12467747.
57. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, Straub V, Bushby K. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007; 17(6):470-5. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.002. Epub 2007 May 8. PMID: 17490881
58. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019 30;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1. PMID: 31789220.
59. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013; 9;381(9869):845-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2. PMID: 23465426.
60. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, Rosaria Cecio M, Torre V, DE Luca F, Picillo E, Paciello O, Piluso G, Nigro G, Politano L. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012 Oct;31(2):121-5. PMID: 23097603; PMCID: PMC3476854.
61. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, Finder JD, Groh WJ, Hoffman EP, Judge DP, Kertesz N, Kinnett K, Kirsch R, Metzger JM, Pearson GD, Rafael-Fortney JA, Raman SV, Spurney CF, Targum SL, Wagner KR, Markham LW; Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015;n5;131(18):1590-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151.

62. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990; 26(3):271-7. doi: 10.1016/0167-5273(90)90082-g. PMID: 2312196.
63. Adorisio R, Mencarelli E, Cantarutti N, Calvieri C, Amato L, Cicienia M, Silvetti M, D'Amico A, Grandinetti M, Drago F, Amodeo A. Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *J Clin Med.* 2020; 1;9(10):3186. doi: 10.3390/jcm9103186. PMID: 33019553; PMCID: PMC7600130.
64. Esposito G, Carsana A. Metabolic Alterations in Cardiomyocytes of Patients with Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *J Clin Med.* 2019; 5;8(12):2151. doi: 10.3390/jcm8122151. PMID: 31817415; PMCID: PMC6947625.
65. Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Shinno S. Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients. *Brain Dev.* 2007; 29(8):496-501. doi: 10.1016/j.braindev.2007.01.009. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376624.
66. Ergul Y, Ekici B, Nisli K, Tatli B, Binboga F, Acar G, Ozmen M, Omeroglu RE. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(7):610-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02428.x. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22404693.
67. Hor KN, Johnston P, Kinnett K, Mah ML, Stiver C, Markham L, Cripe L. Progression of Duchenne Cardiomyopathy Presenting with Chest Pain and Troponin Elevation. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(4):307-314. doi: 10.3233/JND-170253. PMID: 28984614.
68. Vallejo-Illarramendi A, Toral-Ojeda I, Aldanondo G, López de Munain A. Dysregulation of calcium homeostasis in muscular dystrophies. *Expert Rev Mol Med.* 2014; 8;16:e16. doi: 10.1017/erm.2014.17. PMID: 25293420.
69. Münzel T, Gori T, Keaney JF Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2015; 7;36(38):2555-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv305. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26142467; PMCID: PMC7959410.
70. Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ. X-ROS signaling: rapid mechano-chemo transduction in heart. *Science.* 2011; 9;333(6048):1440-5. doi: 10.1126/science.1202768. PMID: 21903813.
71. Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-induced production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 1;19(10):1085-94. doi: 10.1089/ars.2012.4604. Epub 2012 May 21. PMID: 22443458; PMCID: PMC3771548.
72. Damy T, Ratajczak P, Shah AM, Camors E, Marty I, Hasenfuss G, Marotte F, Samuel JL, Heymes C. Increased neuronal nitric oxide synthase-derived NO production in the failing human heart. *Lancet.* 2004; 24;363(9418):1365-7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16048-0. PMID: 15110495.
73. Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, Pimental D, Malinski TA, Kapturczak M, Taha Z, Lowenstein CJ, Davidoff AJ, Kelly RA, Smith TW, Michel T. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes. Characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes in vitro. *J Biol Chem.* 1994; 4;269(44):27580-8. PMID: 7525557.
74. Simon JN, Duglan D, Casadei B, Carnicer R. Nitric oxide synthase regulation of cardiac excitation-contraction coupling in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 73:80-91. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.004. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24631761.

75. Timpani CA, Hayes A, Rybalka E. Revisiting the dystrophin-ATP connection: How half a century of research still implicates mitochondrial dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy aetiology. *Med Hypotheses*. 2015; 85(6):1021-33. doi: 10.1016/j.mehy.2015.08.015. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26365249.
76. Moore TM, Lin AJ, Strumwasser AR, Cory K, Whitney K, Ho T, Ho T, Lee JL, Rucker DH, Nguyen CQ, Yackly A, Mahata SK, Wanagat J, Stiles L, Turcotte LP, Crosbie RH, Zhou Z. Mitochondrial Dysfunction Is an Early Consequence of Partial or Complete Dystrophin Loss in mdx Mice. *Front Physiol*. 2020 19;11:690. doi: 10.3389/fphys.2020.00690. PMID: 32636760; PMCID: PMC7317021.
77. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord*. 1993; 3(3):201-6. doi: 10.1016/0960-8966(93)90060-w. PMID: 7691292.
78. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(1):17-23. doi: 10.3233/JND-160194. PMID: 28269790; PMCID: PMC5345647.
79. James J, Kinnett K, Wang Y, Ittenbach RF, Benson DW, Cripe L. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21(7):462-7. doi: 10.1016/j.nmd.2011.04.005. Epub 2011 May 14. PMID: 21571532.
80. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008; 39(6):399-403. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.006. PMID: 19027585.
81. Manning GW, Cropp GJ. The electrocardiogram in progressive muscular dystrophy. *Br Heart J*. 1958; 20(3):416-20. doi: 10.1136/hrt.20.3.416. PMID: 13560702; PMCID: PMC479686.
82. Mavrogeni SI, Mar/kousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Papadopoulos G, Kolovou G. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol*. 2018;1687:31-42. doi: 10.1007/978-1-4939-7374-3_3. PMID: 29067654.
83. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 15;103(2):262-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064. Epub 2008 Oct 30. PMID: 19121448.
84. Fayssoil A, Amara W, Annane D, Orlikowski D. Wolff-Parkinson-White syndrome in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*. 2013 10;167(3):e53-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.140. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23642616.
85. Santos MA, Costa FA, Travessa AF, Bombig MTN, Fonseca FH, Filho BL, Mussi A, Souza D, Oliveira A, Pova R. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 pacientes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2010, v. 94, n. 5 [Acessado 2 Junho 2021] , pp. 620-624. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000024>>. Epub 02 Abr 2010. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000024>.
86. Canga A, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, Cetin M, Erdoğan T, Kırış T, Erden M. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions. *Herz*. 2013;38(6):665-70. doi: 10.1007/s00059-012-3739-1. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23588600.

87. Cho MJ, Lee JW, Lee J, Shin YB, Lee HD. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(5):1042-1048. doi: 10.1007/s00246-017-1616-7. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28456833.
88. Slucka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation.* 1968;38(5):933-40. doi: 10.1161/01.cir.38.5.933. PMID: 5697689.
89. Villa CR, Czosek RJ, Ahmed H, Khoury PR, Anderson JB, Knilans TK, Jefferies JL, Wong B, Spar DS. Ambulatory Monitoring and Arrhythmic Outcomes in Pediatric and Adolescent Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 2015 31;5(1):e002620. doi: 10.1161/JAHA.115.002620. PMID: 26722125; PMCID: PMC4859379.
90. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003 2;108(9):1146-62. doi: 10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9. PMID: 12952829.
91. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 1;20(6):605-619. doi: 10.1093/ehjci/jez041. PMID: 30903139; PMCID: PMC6529912.
92. Silva, Marly Conceição. Diagnóstico da cardiomiopatia na distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular - correlação com tratamento, prognóstico e preditores genéticos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2013 [citado 2021-06-02]. doi:10.11606/T.5.2013.tde-01112013-093410.
93. Silva MC, Magalhães TA, Meira ZM, Rassi CH, Andrade AC, Gutierrez PS, Azevedo CF, Gurgel-Giannetti J, Vainzof M, Zatz M, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):190-199. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4801. PMID: 27926769.
94. Tandon A, Villa CR, Hor KN, Jefferies JL, Gao Z, Towbin JA, Wong BL, Mazur W, Fleck RJ, Sticka JJ, Benson DW, Taylor MD. Myocardial fibrosis burden predicts left ventricular ejection fraction and is associated with age and steroid treatment duration in duchenne muscular dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 2015 26;4(4):e001338. doi: 10.1161/JAHA.114.001338. PMID: 25814625; PMCID: PMC4579941.
95. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 15;45(6):855-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.078. PMID: 15766818.
96. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Cardona A, He X, Halnon N, Markham L, Soslow JH, Puchalski MD, Auerbach SR, Truong U, Smart S, McCarthy B, Saeed IM, Statland JM, Kissel JT, Cripe LH. Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD Trial. *J Am Heart Assoc.*

- 2019;8(19):e013501. doi: 10.1161/JAHA.119.013501. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31549577; PMCID: PMC6806050.
97. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin JA. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation*. 2005 1;112(18):2799-804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528281. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16246949.
 98. Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K, Osawa M, Nakanishi T. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. *Circ J*. 2006;70(8):991-4. doi: 10.1253/circj.70.991. PMID: 16864930.
 99. Wagner S, Maier LS, Bers DM. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015 5;116(12):1956-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304678. PMID: 26044250; PMCID: PMC4458704.
 100. Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, Anderson JB, Gao Z, Benson DW, Hor KN, Cripe LH, Urbina EM. Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol*. 2015 ;36(3):561-8. doi: 10.1007/s00246-014-1050-z. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399404.
 101. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020; 24(2):91-102. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30852243; PMCID: PMC7082649.
 102. Cygankiewicz, Iwona & Zareba, Wojciech. (2013). Chapter 31. Heart rate variability. *Handbook of clinical neurology*. 117C. 379-393. 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
 103. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
 104. Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *Journal of the Intensive Care Society*. 2020;21(2):148-157. doi:10.1177/1751143719853744
 105. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery [online]*. 2009, v. 24, n. 2 [Acessado 3 Junho 2021] , pp. 205-217. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>>. Epub 14 Set 2009. ISSN 1678-9741. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.
 106. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87: 814-26.
 107. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985; 8: 491-8
 108. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2:52-3.
 109. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(1):164-71. doi: 10.1161/01.cir.85.1.164. PMID: 1728446
 110. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 ;13(4):299-307. PMID: 19694345.

111. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987 1;59(4):256-62. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8. PMID: 3812275.
112. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981 10;213(4504):220-2. doi: 10.1126/science.6166045. PMID: 6166045.
113. César, Luiz Antonio MachadoCorrente If e o controle da frequência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2007, v. 88, n. 4 [Acessado 24 Maio 2021] , pp. e99-e102. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400031>>. Epub 24 Maio 2007. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400031>.
114. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919. doi: 10.2165/00007256-200333120-00003. PMID: 12974657.
115. Pumplra J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002 ;84(1):1-14. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00057-8. PMID: 12104056.
116. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258. PMID: 29034226; PMCID: PMC5624990.
117. Boveda S, Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Dongay B, Benchendikh D, Massabuau P, Fauvel JM, Senard JM, Bounhoure JP. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001 Jun;5(2):181-7. doi: 10.1023/a:1011485609838. PMID: 11342756.
118. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003 4;107(4):565-70. doi: 10.1161/01.cir.0000047275.25795.17. PMID: 12566367.
119. Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 1995 1;76(12):947-51. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80267-7. PMID: 7484837.
120. Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J.* 1998;136(2):289-96. doi: 10.1053/hj.1998.v136.89737. PMID: 9704692.
121. Dhargave P, Nalini A, Abhishekh HA, Meghana A, Nagarathna R, Raju TR, Sathyaprabha TN. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(3):317-20. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.12.009. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24445161.
122. Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tataru K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Int.* 2009; 51(1):33-40. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02656.x. PMID: 19371275.
123. Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, Ricci E, Damiani A, Fumagalli G, De Martino G, Mangiola F, Bellocchi F. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J.* 2001;141(5):808-12. doi: 10.1067/mhj.2001.114804. PMID: 11320370.

124. Politano L, Palladino A, Nigro G, Scutifero M, Cozza V. Usefulness of heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death in muscular dystrophies. *Acta Myol.* 2008 ;27(3):114-22. PMID: 19472920; PMCID: PMC2858940.

II – OBJETIVOS

Analisar e verificar a associação do perfil clínico, das alterações eletrocardiográficas (onda Q patológica, relação R/S nas precordiais direitas, dispersão do intervalo QT) e da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência (análise espectral).

Verificar alteração da análise espectral com a mudança de posição.

Comparar a análise espectral com o grupo controle pareado por idade.

III – METODOS

1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e transversal. A pesquisa foi realizada no Serviço de Cardiologia e Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A seleção dos participantes e o convite aos pais ou responsáveis e aos participantes ocorreram no ambulatório São Vicente ou por telefone. Os exames, eletrocardiograma (ECG) e Holter 24 horas, foram executados no 5º andar do Hospital das Clínicas da UFMG.

2. População

Os pacientes com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne atendidos, na companhia dos pais ou responsáveis, foram convidados para realização dos exames ECG e Holter 24 horas. Imediatamente antes da realização dos exames e após o aceite, foi realizado o preenchimento de uma ficha clínica através de entrevista com o participante e seus pais ou responsáveis. A amostra totalizou 27 pacientes.

3. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de idade entre 5 e 18 anos e 18 anos no primeiro atendimento, com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne em acompanhamento regular com Cardiologia e Neurologia Pediátrica.

4. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes faltosos às consultas (mais que duas consultas no período de um ano), pacientes com marca-passo ou prótese valvar, pacientes com pobre adesão ao tratamento medicamentoso (uso irregular, ou uso de menor número de medicamentos que os prescritos) e pacientes com Distrofia muscular de Becker.

5. Aspectos éticos

O estudo faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras”. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP em 25 de abril de 2020, número do parecer 3.990.285 (CAAE 27491219.3.0000.5149) (Anexo A)

Os pacientes submetidos à pesquisa, conforme idade, assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assim como seus pais ou responsáveis que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme determinação do COEP (Apêndices B, C, D e E).

6. Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu de novembro 2020 a maio 2021. Inicialmente foi realizado o convite ao participante e aos pais ou responsáveis. Após a leitura e esclarecimentos dos termos pela pesquisadora, tanto os pais como os participantes, que sabiam ler e escrever, dataram e assinaram os termos. Na sequência foram realizados entrevista e exame clínico, com dados registrados em uma ficha clínica (Apêndice F) e anotação do resultado do último ecocardiograma realizado pelo paciente no intervalo de um ano. Posteriormente, realizado ECG e colocado o aparelho de Holter digital 24h. Após 24h o paciente comparecia novamente ao 5º andar do Hospital das Clínicas para retirada do aparelho com o diário de atividades preenchido.

6.1 Exame clínico

O exame clínico foi realizado em sala específica do setor de cardiologia do HC-UFMG e incluiu dados antropométricos (peso e estatura), ausculta respiratória e cardíaca, identificação de frequência respiratória e cardíaca, aferição de pressão arterial (PA) em membros superiores (direito e esquerdo) e palpação abdominal.

6.1.1 Pressão arterial

A pressão arterial foi medida conforme orientação do *Guideline for Screening and Management of high blood pressure in children and adolescents* da Academia Americana de Pediatria¹. Os participantes ficaram sentados por 3 a 5 minutos na sala específica, com braços na altura do coração apoiados e descobertos. O tamanho adequado foi obtido pelo comprimento do manguito de 80 a 100% da circunferência do braço, com largura de pelo menos 40%. Para a PA auscultatória foi utilizada a campânula do estetoscópio colocada sobre a artéria braquial na fossa antecubital com extremidade inferior do manguito a 2-3cm acima da fossa antecubital. O primeiro e último sons audíveis foram considerados, respectivamente, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD)¹.

6.2 Eletrocardiograma

Para a realização do eletrocardiograma foram utilizados eletrodos descartáveis. O exame foi obtido em 12 derivações, faixa de filtro de 0,16-100Hz, filtro AC 60Hz; em papel milimetrado com velocidade de 25mm/s e amplitude de 10mm/mV. Foi executado por meio do programa Windcardio® 11.1.0.0. Os traçados foram impressos em papel A4, formato retrato, e salvos em formato JPG.

A leitura do exame foi realizada com auxílio do aplicativo *Microsoft Paint* aumento de 200 vezes para análise mais precisa de possíveis ondas q patológicas, amplitudes das ondas R e S nas precordiais direitas para cálculo da relação R/S e cálculo do intervalo QT em 12 derivações ou, caso houvesse impossibilidade de medi-lo em razão de interferências elétricas ou achatamento importante da onda T, em pelo menos 8 derivações. A partir desses intervalos, foram calculados o intervalo QT corrigido (QTc) e a dispersão do intervalo QT. Além da presença de fragmentação do complexo QRS, definida como onda R adicional com ou sem ondas Q, sem bloqueio de ramo típico, ou presença de entalhe da onda R ou no nadir da onda S, em duas derivações contíguas correspondentes aos principais segmentos miocárdicos [anterior (V1-V5), inferior (DII, DIII e aVF) ou lateral (DI, aVL e/ou V6)]^{2,3}. Foi também avaliada a presença de distúrbio de condução do ramo direito, definida em adultos como duração do QRS de 110 a 120ms, 90 a 100ms em crianças de 8 a 16 anos e 86 a 90ms em crianças menores de 8 anos⁴.

Ondas Q podem ser observadas em qualquer derivação periférica e de V3 a V6, são consideradas patológica aquelas com duração maior ou igual a 40ms e amplitude maior ou igual a 1mm, qualquer onda Q maior ou igual a 20ms ou complexo QS em V2 e V3 ou presença de onda Q maior ou igual a 40ms em V1 e V2 e R/S maior ou igual a um⁵. Na população pediátrica limites de referência para as análises foram definidos em estudos realizados por Davignon A e cols.⁶ e Rijnbeek PR e cols.⁷. Desse modo, neste estudo, para os pacientes de 16 anos até 18 anos foram consideradas as referências de adulto e para pacientes abaixo de 16 anos foram utilizadas referências pediátricas. Na Tabela 1 encontra-se os valores de ondas q patológicas, aquelas acima do percentil 98.

Tabela 1: Amplitude de onda Q definidos por Davignon A e cols.⁶ e Rijnbeek PR e cols.⁷: média (percentil 98) em mm.

Idade (anos)	Davignon A e cols. ⁵		Rijnbeek PR e cols. ⁶			
	DIII	V6	DII	DIII	aVF	V6
5 a 8	0,9 (3,2) mm	0,7 (4,5) mm	1 (2,8) mm	1,5 (3,6) mm	1,2 (2,5) mm	1,2 (3,9) mm
8 a 12	0,5 (2,8) mm	0,6 (2,8) mm	0,9 (2,4) mm	1 (2,8) mm	0,9 (2,5) mm	1,1 (4,3) mm
12 a 16	0,4 (3,0) mm	0,4 (2,8) mm	0,8 (2,1) mm	1 (2,9) mm	0,8 (2,3) mm	1,1 (4,3) mm

A dispersão do intervalo QT é uma medida aproximada da repolarização ventricular refletindo anormalidades de repolarização da onda T.

A medida dos intervalos QT foi realizada em pelo menos 8 derivações dos eletrocardiogramas obtidos, e posteriormente efetuado o cálculo de sua dispersão. O intervalo QT foi medido do início do complexo QRS até o nadir da onda T (incluindo a onda U nos pacientes na qual estava presente). O cálculo do QTc foi obtido através da fórmula de Bazett (Figura 4), Hodges ($QTc = QT + 1,75 * (FC - 60)$) e Framingham ($QTc = QT + 0,154 * (1 - RR)$)⁸. As medidas do QT foram realizadas duas vezes por um mesmo pesquisador com um intervalo de uma semana, e por outro pesquisador sem o conhecimento das medidas iniciais, com o objetivo de avaliar a variabilidade intra e interobservador.

Fórmula de Bazett:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Figura 4: Fórmula de Bazett. QT = intervalo entre início do complexo QRS até o final da onda T (incluindo onda U caso esteja presente) medido em milissegundos (ms). QTc = intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca. RR = intervalo entre duas ondas R consecutivas medido em milissegundos (ms).

6.3 Variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é definida como oscilações fisiológicas entre batimentos cardíacos (frequência cardíaca). Sabendo que o controle da frequência cardíaca é realizado pelo sistema nervoso central por meio de combinações de ações do tônus simpático e parassimpático. Assim, a análise da VFC tem se tornado marcador precoce de comprometimento de saúde do indivíduo⁹.

Para o estudo foi utilizado o gravador digital de Holter Cardiolight 12 derivações, analisado por intermédio do programa CardioSmart CS 550 Versão 6.383, compilação 2.72.

Os pacientes e os pais ou responsáveis foram orientados em relação ao exame; compareciam em um dia para colocação do Holter e no dia seguinte para a retirada. Durante o período que o paciente estava com o aparelho, foi solicitado que se mantivesse por 10 minutos deitado, seguido de mais 10 minutos sentado para avaliação de VFC no domínio da frequência ou análise espectral.

Para análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram empregados métodos no domínio da frequência e do tempo. No domínio da frequência foi utilizado o conjunto de transformadas de Fourier aplicadas sobre uma interpolação por Spline cúbica e com um janelamento de Hanning dos intervalos RR (entre um complexo QRS considerado de origem sinusal e outro) agrupados em intervalos de 5 minutos. Foram avaliados os componentes: componente de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF), relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico; componente de alta frequência (HF, do inglês *high frequency*), que indicou a atividade parassimpática, e de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*), que indicou a atividade simpática, principalmente; e a relação entre o componente de baixa frequência e o de alta frequência (LF/HF), considerada uma medida do balanço simpático-vagal. Como grupo controle, para a análise da VFC no domínio da frequência em posição deitada, foram avaliados nove pacientes do sexo masculino, saudáveis e com idade entre 5 e 18 anos, pareados por idade em relação aos pacientes com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne.

Para a análise da VFC no domínio do tempo, foram usados os índices SDNN, SDANN e SDNNi, obtidos a partir de registros de longa duração (24 h) que representam as atividades simpática e parassimpática, e os índices rMSSD e pNN50, que representam

a atividade parassimpática⁹. A edição manual dos dados foi realizada, ou seja, correções das extrassístoles, pausas ou interferências, garantindo a correta identificação e classificação de cada complexo QRS.

7. Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 16.0. Os resultados foram expressos em números e proporções para variáveis categóricas e médias \pm desvio-padrão para variáveis contínuas. A confirmação de distribuição normal das variáveis foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Proporções foram comparadas por meio do teste χ^2 -quadrado ou de Fisher, quando apropriado. Para dados quantitativos, foi utilizado o teste t de Student. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar os componentes da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos caso e controle. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar esses componentes referentes às posições supina e sentada. O coeficiente de Pearson foi usado para verificar a concordância intra e interobservador quanto às medidas do eletrocardiograma e para correlação de variáveis contínuas. A concordância foi definida como muito fraca (0,00–0,20), fraca (0,21–0,40), moderada (0,41–0,60), forte (0,61–0,80) e muito forte (0,81–1,00). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

8. Referências Bibliográficas

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: *Pediatrics*. 2017 30;; Erratum in: *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3): PMID: 28827377.
2. Cho MJ, Lee JW, Lee J, Shin YB, Lee HD. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(5):1042-1048. doi: 10.1007/s00246-017-1616-7. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28456833.
3. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, Subbarao R, Bhakta D. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):74-80. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.065. Epub 2009 Oct 2. PMID: 20129288.
4. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 17;53(11):976-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013. PMID: 19281930.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehm355. PMID: 17951287.
6. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* **1**, 123–131 (1980). <https://doi.org/10.1007/BF02083144>.
7. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2001;22(8):702-11. doi: 10.1053/euhj.2000.2399. PMID: 11286528.
8. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RK. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr*. 2015;166(4):960-4.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.037. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25648293; PMCID: PMC4380641.
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068

IV – ARTIGO (RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO)

Título: Avaliação clínica, eletrocardiográfica e do sistema nervoso autônomo de pacientes com distrofia muscular de Duchenne

Title: Clinical, electrocardiographic and autonomic nervous system evaluation of patients with Duchenne muscular dystrophy

Resumo: Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular degenerativa hereditária rara. Esse distúrbio recessivo é ligado ao cromossomo X, com alterações no gene da distrofina e acometimento muscular esquelético e cardíaco. Dada a paucidade sobre esse tema, há relevância de estudos acerca do mesmo. **Objetivos:** avaliar o perfil clínico, as alterações eletrocardiográficas e autonômicas de crianças e adolescentes com DMD, e comparar as últimas alterações com as de um grupo saudável pareado por idade. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e transversal com 27 pacientes com DMD (média de idade de 11,9 anos), os quais foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, além do monitoramento digital pelo Holter. O eletrocardiograma (ECG) com aumento de 200% foi avaliado por dois observadores independentes. A variabilidade da frequência cardíaca (FC) foi feita no domínio do tempo em 24 h e da frequência (pela transformação de Fourier) durante 10 min na posição supina e na posição sentada. O grupo saudável foi composto de nove, também do sexo masculino, com média de idade de 11,0 anos. **Resultados:** A média de idade do diagnóstico foi de 5,6 anos, 12 pacientes (44,4%) necessitavam de cadeira de rodas e 8 (29,6%) de suporte ventilatório. As médias das variáveis foram de 99,3 bpm para FC; 101,8/68,5 mmHg para pressão arterial; 21,5 kg/m² para o índice de massa corporal e de 0,60 para fração de ejeção do ventrículo esquerdo (0,34 a 0,71). Estavam em uso de inibidor da enzima de conversão de angiotensina 18 pacientes (66,6%), carvedilol 11 (40,7%), corticoide 22 (81,4%), espironolactona quatro (14,8%) e colecalciferol 13 (48,1%). O coeficiente de Pearson para as medidas do ECG variou de 0,43 a 0,94. A relação R/S foi aumentada em 5 pacientes (18,5%); dispersão do intervalo QT de 35,6 ms e o intervalo QT corrigido (Bazett) de 413,8 ms. Alterações de QRS fragmentado nas regiões inferior e lateral alta foram observadas em 6 pacientes (22,2%), onda Q patológica nas mesmas regiões em 8 (29,6%), e distúrbio de condução do ramo direito em 4 (14,8%). Na mudança da posição supina para sentada, houve aumento de 10% da FC (p=0,004), sem alteração da análise espectral da FC, tanto em unidades normalizadas quanto em ms² (teste pareado). Não houve influência do tratamento na variabilidade da FC em ambos os domínios. Comparando pacientes com DMD com o grupo saudável, as médias foram de 877,2 e 1826,0 ms², respectivamente, para o componente de baixa frequência (p=0,03, teste t de Student); 488,7 e 2188,5 para o de alta frequência (p<0,0001) e de 2,7 e 0,7 para relação entre os componentes (p=0,002). **Conclusões:** Pacientes com DMD apresentaram alterações nas regiões inferior e lateral alta (onda Q e QRS fragmentado), ondas R proeminentes e razão R/S aumentada em V1. Houve disfunção autonômica, com menor tônus vagal. Apesar com aumento da FC, não houve resposta adequada com a mudança de posição. O tratamento com medicamentos considerados cardioprotetores não influenciou a VFC.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Eletrocardiografia, Eletrocardiografia Ambulatorial, Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo.

Abstract: Introduction: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a rare inherited degenerative neuromuscular disease. This recessive disorder is X-linked, with alterations in the dystrophin gene and skeletal muscle and cardiac involvement. Given the paucity of this topic, there is a relevance of studies on it. **Objectives:** To assess the clinical profile, electrocardiographic and autonomic changes in children and adolescents with DMD, and to compare the latest changes with those of a healthy age-matched group. **Methods:** This is an observational, prospective and cross-sectional study with 27 patients with DMD (mean age 11.9 years), who underwent clinical and laboratory evaluation, in addition to digital monitoring by Holter. The electrocardiogram (ECG) with a 200% increase was evaluated by two independent observers. Heart rate variability (HRV) was performed in the domain of time in 24 h and of frequency (by Fourier transformation) for 10 min in the supine and sitting positions. The healthy group was composed of 9, also male, with a mean age of 11.0 years. **Results:** The mean age at diagnosis was 5.6 years, 12 patients (44.4%) required a wheelchair and 8 (29.6%) required ventilatory support. The means of the variables were 99.3 bpm for HR; 101.8/68.5 mmHg for blood pressure; 21.5 kg/m² for body mass index and 0.60 for left ventricular ejection fraction (0.34 to 0.71). 18 patients (66.6%), carvedilol 11 (40.7%), corticoids 22 (81.4%), spironolactone 4 (14.8%) and cholecalciferol 13 were using (48.1%). Pearson's coefficient for ECG measurements ranged from 0.43 to 0.94. The R/S ratio was increased in 5 patients (18.5%); QT interval dispersion of 35.6 ms and the corrected QT interval (Bazett) of 413.8 ms. Fragmented QRS alterations in the inferior and high lateral regions were observed in 6 patients (22.2%), pathological Q wave in the same regions in 8 (29.6%), and right bundle branch conduction disorder in 4 (14.8 %). When changing from the supine to sitting position, there was a 10% increase in HR ($p=0.004$), with no change in the HRV spectral analysis, both in normalized units and in ms² (paired test). There was no influence of treatment on HRV in both domains. Comparing DMD patients with the healthy group, the means were 877.2 and 1826.0 ms², respectively, for the low frequency (LF) component ($p=0.03$, Student's t test); 488.7 and 2188.5 for the high frequency (HF) ($p<0.0001$) and 2.7 and 0.7 for the ratio between the components ($p=0.002$). **Conclusions:** Patients with DMD presented alterations in the inferior and high lateral regions (Q wave and fragmented QRS), prominent R waves and increased R/S ratio in V1. There was autonomic dysfunction, with lower vagal tone. Despite the increase in HR, there was no adequate response with the change in position. Treatment with cardioprotective drugs did not influence HRV.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, Electrocardiography, Ambulatory Electrocardiography, Heart Rate, Autonomic Nervous System

Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular degenerativa hereditária rara, mais comum e grave da infância com incidência de 1 para cada 3500 a 6000 meninos nascidos vivos^{1,2}. Caracteriza-se por um distúrbio genético recessivo ligado ao cromossomo X, gerando deleções, duplicações ou mutações no gene da distrofina localizado no locus Xp21.2 do braço curto do cromossomo X²⁻⁶.

A distrofina é uma proteína que se associa a face citoplasmática no sarcolema do músculo cardíaco e esquelético, possui função mecânica, ao interagir com proteínas da membrana formando o complexo distrofina-glicoproteína (CDG), e função de sinalização transmembrana^{3,7-9}. Sua ausência gera suscetibilidade a ação de citocinas, alteração da sinalização celular, além de induzir rupturas e mudanças conformacionais da membrana durante a contração muscular, em razão da ativação de proteases, resposta inflamatória, estresse oxidativo e morte celular gerando inflamação, fibrose, necrose segmentar e degeneração muscular^{5,7,9-12}. Posteriormente, há substituição de áreas acometidas por tecido fibrogorduroso, instalando um processo progressivo de fibrose, perda e fraqueza da fibra muscular^{3,4,6,8,10-12}.

A fraqueza muscular nesses pacientes é insidiosa, bilateral e simétrica; inicia-se na primeira infância com atraso ou uma marcha desajeitada, andar na ponta dos pés e dificuldade para se levantar do chão (Manobra de Gowers)^{4,13}. Um dos sinais marcantes é a pseudo-hipertrofia muscular em panturrilha, por excesso de tecido adiposo e conjuntivo^{4,14}. A deterioração motora continua aos 7 ou 8 anos de idade, com dano muscular progressivo e perda de deambulação em torno de 13 anos de idade^{4,15,16}.

Com os avanços dos cuidados multidisciplinares, ocorreu aumento da expectativa de vida desses pacientes, e a cardiomiopatia tem surgido como uma das principais causas de mortalidade e morbidade, gerando arritmias e insuficiência cardíaca^{7,14,16,17}.

Vários mecanismos se associam a fisiopatologia da cardiomiopatia na DMD como prejudicada homeostase de íon cálcio celular, aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, diminuição da sinalização de óxido nítrico e aumento da permeabilidade de biomarcadores cardíacos, contribuindo para proteólise e disfunção celular agravando dano muscular e morte celular induzindo inflamação, fibrose e remodelação cardiovascular^{3,6,9-12,18-20}. Assim, a ausência da distrofina gera danos progressivos nos miócitos, principalmente em parede inferolateral ventricular, com consequente disfunção miocárdica de ventrículo esquerdo (VE) e insuficiência cardíaca^{3,6,14,21,22}.

A maioria dos pacientes é assintomática, em estágio pré-clínico, podendo, no entanto, já ser observada hipertrofia de cardiomiócitos. Cerca de 46% tem envolvimento subclínico, e 2-10% terão sintomas de disfunção cardíaca, predominando a fase de fibrose com apoptose de miócitos, dilatação progressiva de câmaras cardíacas (cardiomiopatia dilatada), disfunção sistólica de VE com maior risco de arritmias e morte súbita^{3,6,22}.

Anormalidades no eletrocardiograma (ECG), como aumento da razão R/S nas precordiais direitas, ondas Q profundas em paredes inferior e/ou lateral alta, têm sido descritas mesmo em pacientes jovens com DMD, indicando acometimento cardíaco precoce²³⁻²⁵. A presença de complexo QRS fragmentado, conhecido como marcador de ativação ventricular heterogênea, também tem sido relatada na literatura^{26,27}.

Outro marcador que pode preceder a insuficiência cardíaca é o comprometimento do sistema nervoso autônomo (SNA), como demonstrou uma revisão sistemática de estudos que utilizaram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), porém sem verificar seu comportamento com a mudança de posição²⁸.

Desse modo, este estudo tem como objetivos analisar e verificar associação do perfil clínico, das alterações do ECG e da VFC no domínio do tempo e a análise espectral da frequência cardíaca (com a mudança de posição), e comparar esta última com o grupo controle pareado por idade.

Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e transversal, realizado no Serviço de Cardiologia e Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 27491219.3.0000.5149). Todos os pacientes e/ou seus responsáveis legais após o convite e esclarecimento assinaram o termo de assentimento livre esclarecido e/ou o termo de consentimento livre esclarecido.

A coleta foi realizada no período de novembro 2020 a maio 2021, totalizando 27 pacientes com idade entre 5 e 18 anos e diagnóstico de DMD. Foram excluídos pacientes faltosos às consultas, aqueles com marca-passo ou prótese valvar, com pobre adesão ao tratamento medicamentoso. O grupo controle foi composto por nove pacientes saudáveis, sem uso de medicação, e pareados por idade aos pacientes com DMD. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e a exames complementares.

O exame clínico dos pacientes com DMD foi realizado em sala específica, incluiu dados antropométricos, ausculta respiratória e cardíaca, frequência respiratória e cardíaca, aferição de pressão arterial (de acordo com Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents²⁹) em membros superiores, palpação abdominal e análise do ecocardiograma realizado no último ano.

O eletrocardiograma foi obtido em 12 derivações, faixa de filtro de 0,16-100Hz, em papel milimetrado com velocidade 25mm/s e amplitude 10mm/mV, por meio do programa Windcardio® 11.1.0.0 e avaliado quanto presença de ondas q patológicas, amplitudes das ondas R e S nas precordiais direitas para cálculo da relação R/S, caracterizadas segundo Davignon A e cols³⁰ e Rijinbeek PR e cols³¹. Presença de fragmentação do complexo QRS, definida como onda R adicional com ou sem ondas Q, sem bloqueio de ramo típico, ou presença de entalhe da onda R ou no nadir da onda S, em duas derivações contíguas correspondentes aos principais segmentos miocárdicos [anterior (V1-V5), inferior (DII, DIII e aVF) ou lateral (DI, aVL e/ou V6)]^{32,33}. Além do cálculo do intervalo QT em pelo menos 8 derivações, com posterior medida do intervalo QT corrigido (QTc) e a dispersão do intervalo QT, e, também, da presença de distúrbio de condução do ramo direito, definido em adultos como duração do QRS de 110 a 120ms, 90 a 100ms em crianças de 8 a 16 anos e 86 a 90ms em crianças menores de 8 anos³⁴.

Para o cálculo de VFC foi utilizado gravador digital de Holter Cardiolight 12 derivações, analisado pelo programa CardioSmart CS 550 Versão 6.383, compilação 2.72. Para a análise da VFC no domínio da frequência pela transformação de Fourier (análise espectral), os pacientes permaneceram 10 minutos na posição supina, seguida da posição sentada também durante 10 minutos. Pelo registro, após correção manual de extrassístoles, pausa e interferências, foram obtidos os componentes de alta frequência (HF, *high frequency*), baixa frequência (LF - *low frequency*), e relação entre eles (LF/HF)³². No grupo controle, a análise espectral foi feita somente na posição supina. A partir de registros de 24 h, foram obtidos os índices SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD e pNN50, referentes à VFC no domínio do tempo³⁵.

Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 16.0. Os resultados foram expressos em números e proporções

para variáveis categóricas e médias \pm desvio-padrão para variáveis contínuas. A confirmação de distribuição normal das variáveis foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Proporções foram comparadas por meio do teste qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado. Para dados quantitativos, foi utilizado o teste t de Student. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar os componentes da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos caso e controle. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar esses componentes referentes às posições supina e sentada. O coeficiente de Pearson foi usado para verificar a concordância intra e interobservador quanto às medidas do eletrocardiograma e para correlação de variáveis contínuas. A concordância foi definida como muito fraca (0,00–0,20), fraca (0,21–0,40), moderada (0,41–0,60), forte (0,61–0,80) e muito forte (0,81–1,00). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

1. Características gerais da casuística

A casuística foi composta por 27 pacientes do sexo masculino (Apêndice A). A média de idade foi de $11,9 \pm 4,0$ anos (mínimo 6; máximo 18), média de idade de início de sintomas de $3,7 \pm 1,8$ anos (variando de 1 a 9 anos) e do diagnóstico de $5,6 \pm 1,6$ anos (entre 3 e 9 anos). O índice de massa corporal (IMC) médio foi de $21,5 \pm 4,9$ kg/m² (variação de 11,7 a 30,7kg/m²). A presença de escoliose foi observada em 12 pacientes, com média de idade de $15,5 \pm 2,3$ anos. Em relação ao uso de cadeiras de rodas, 12 pacientes faziam uso da mesma, sendo o tempo de uso médio igual a $4,5 \pm 2,6$ anos (entre 1 e 9 anos).

A maioria dos pacientes apresentava alteração genética tipo deleções de éxons (66,7%, n=18), em 3,7% (n=1) duplicação de éxon, em 18,5% (n=5) mutações e 7,4% (n=2) códon de parada. Biópsia muscular com padrão miopático sem o registro da análise genética foi observado em um paciente.

2. Achados eletrocardiográficos

Na casuística analisada, a frequência cardíaca (FC) média apresentada nos eletrocardiogramas foi de $101,3 \pm 14,7$ bpm (variação de FC de 68 a 124 bpm). Em 14,8% (n=4) dos pacientes foi encontrado distúrbio de condução do ramo direito; 22,2% (n=6) com QRS fragmentado (Figura 5) e 29,6% (n=8) pacientes com onda Q patológica (Figura 6).

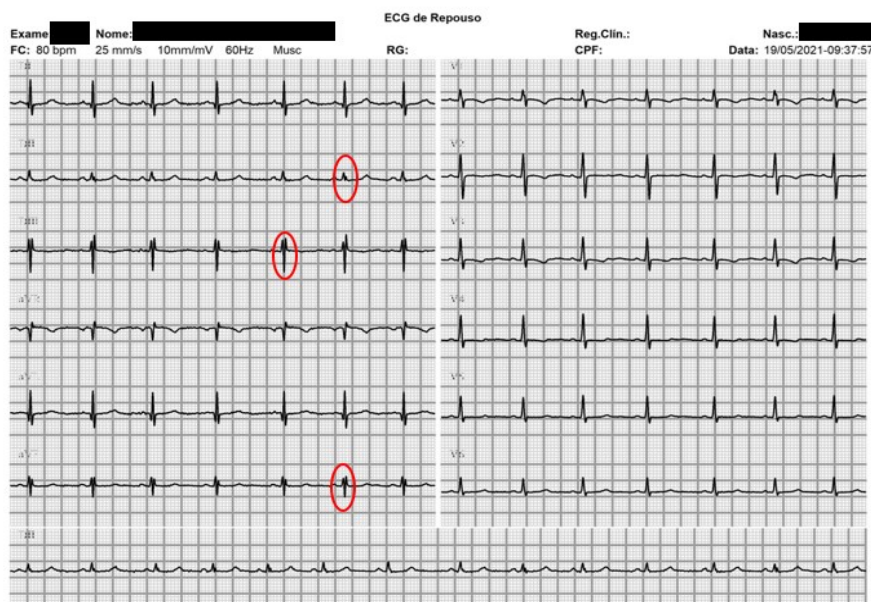


Figura 5: Eletrocardiograma de 12 derivações realizado em um paciente de 15 anos com Distrofia Muscular de Duchenne. Os círculos vermelhos indicam onda R adicional com ou sem ondas Q, sem bloqueio de ramo típico (ou seja, duração do QRS < 120ms), em duas derivações contíguas configurando, assim, a presença de QRS fragmentado em DII, DIII e aVF (parede inferior).

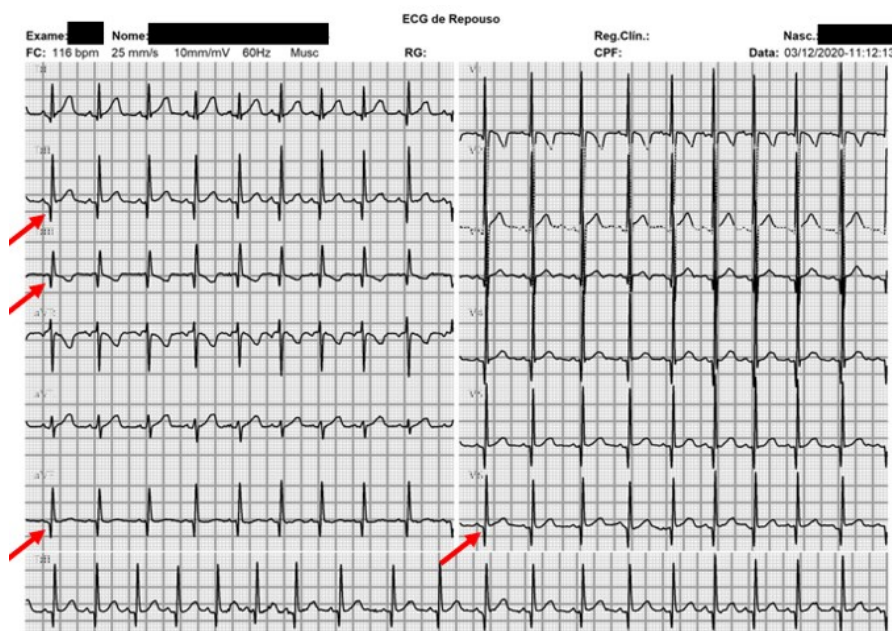


Figura 6: Eletrocardiograma de 12 derivações realizado em um paciente de 6 anos com Distrofia Muscular de Duchenne. As setas vermelhas indicam presença de onda Q patológica em DII, DIII e aVF (parede inferior). Onda Q de 5mm em DII, 4mm em DIII, 5mm em aVF e 6mm em V6.

Na Tabela 2 está apresentada a análise de concordância entre as medidas do QT realizadas nos ECG por dois observadores independentes. Foi constatada boa concordância intra e interobservador entre as variáveis. Houve moderada concordância em aVR e forte nas demais derivações, na análise intraobservador. Moderada concordância em aVR e V3 e forte nas demais na análise interobservador.

Tabela 2 Análise de concordância das medidas do ECG entre dois observadores independentes.

Derivações	Coeficiente de Pearson	
	Variabilidade interobservador (valor-p)	Variabilidade intraobservador (valor-p)
D1	0,69 (p<0,0001)	0,88 (p<0,0001)
D2	0,65 (p<0,0001)	0,80 (p<0,0001)
D3	0,85 (p<0,0001)	0,81 (p<0,0001)
aVR	0,43(p<0,0001)	0,45 (p=0,023)
aVF	0,80 (p<0,0001)	0,78 (p<0,0001)
aVL	0,63 (p=0,003)	0,91 (p<0,0001)
V1	0,67 (p<0,0001)	0,86 (p<0,0001)
V2	0,59 (p=0,003)	0,89 (p<0,0001)
V3	0,49 (p=0,013)	0,94 (p<0,0001)
V4	0,64 (p<0,0001)	0,89 (p<0,0001)
V5	0,85 (p<0,0001)	0,82 (p<0,0001)
V6	0,84 (p<0,0001)	0,83 (p<0,0001)

As medidas referentes aos intervalos QT de cada derivação estão representadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 Medidas do QT em derivações frontais

Derivações	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
DI	321,7	25,6	280,0	360,0
DII	319,2	26,2	280,0	360,0
DIII	303,5	22,6	280,0	340,0
aVR	312,0	26,5	280,0	360,0
aVL	310,5	23,3	280,0	360,0
aVF	319,0	30,1	280,0	380,0

Tabela 4 Medidas do QT em derivações precordiais

Derivações	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
V1	314,6	25,0	280,0	380,0
V2	317,4	23,6	260,0	360,0
V3	319,2	29,1	260,0	380,0
V4	319,2	26,2	280,0	380,0
V5	320,0	27,7	280,0	400,0
V6	315,4	26,1	260,0	360,0

A média da dispersão do QT foi de $35,6 \pm 11,5$ ms, variando de 20 a 60 ms. Esta medida foi obtida em 11 derivações em traçados de cinco pacientes e em 12 derivações nos demais 22 pacientes.

Para o cálculo de QT corrigido (QTc) foram utilizadas três fórmulas, a média do QT corrigido pela fórmula de Bazett foi de $413,8 \pm 25,0$ ms (variando de 371,8 a 483,0 ms), pela fórmula de Hodges foi de $393,0 \pm 19,2$ ms (mínimo de 356,7 ms e máximo de 444 ms) e pela fórmula de Framingham de $320,8 \pm 26,9$ ms (com variação de 280,1ms a 360,1 ms).

Em 29,5% (n=8) dos pacientes foram observadas ondas R proeminentes e em 18,5% (n=5) razão R/S aumentada em V1 de acordo com as referências para idade. Para esta última medida, também realizada por dois observadores, houve boa concordância interobservador, com o coeficiente de Pearson de 0,98 e valor $p < 0,0001$.

3. Comportamento hemodinâmico

Dentre os dados hemodinâmicos basais obtidos por ocasião da entrevista médica, a FC apresentou média de $99,3 \pm 14,9$ bpm (mínimo de 73 bpm e máximo de 125 bpm), os dados relacionados a pressão arterial estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 Valores de pressão arterial obtidos durante a avaliação clínica (em mmHg)

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
PAS (MSD)	101,8	8,7	86,0	120,0
PAD (MSD)	68,5	7,7	50,0	82,0
PAS (MSE)	99,9	8,2	86,0	118,0
PAD (MSE)	67,8	7,9	50,0	80,0
PAM	79,6	7,5	63,3	90,6

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; MSD = membro superior direito; MSE = membro superior esquerdo

A pressão de pulso média calculada foi de $33,2 \pm 6,1$ mmHg (mínimo 26,0 mmHg e máximo 50,0 mmHg) e a fração de ejeção média do último ecocardiograma transtorácico apresentado durante a entrevista foi de $60,0 \pm 0,1\%$ (variando de 34% a 71%).

Em relação as medidas obtidas pelo Holter digital 24 h, a FC média foi de $99 \pm 9,9$ bpm (mínimo de 77 bpm e máximo de 115 bpm). Não houve pausas. Quanto aos batimentos ectópicos, em três pacientes (11%) não foram identificadas extrassístoles. Entre os 17 pacientes que apresentaram extrassístoles supraventriculares, a média das mesmas foi de 17,0 e na maioria (82,3%) o foco era atrial baixo. Entre os 14 pacientes que apresentaram extrassístoles ventriculares, a média foi de 90,8. A morfologia dessas últimas foi polimórfica em quatro pacientes e monomórfica em dez pacientes. Sete pacientes apresentaram tanto extrassístoles de origem supraventricular como ventricular.

4. Comportamento autonômico, incluindo mudança de posição

Quanto ao monitoramento autonômico, também realizado pelo sistema Holter digital de 24 h, índices para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo e da frequência foram analisados. Na Tabela 6 estão demonstrados os valores das variáveis obtidas no domínio do tempo. Já as Tabelas 7 e 9 representam a análise espectral (domínio da frequência) realizada na posição de supina e sentada, respectivamente.

Tabela 6 Variáveis obtidas por meio do Holter digital de 24 h no domínio do tempo.

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
NN médio	615,8	66,5	524,0	782,0
SDNN	97,8	23,6	143,0	86,0
SDANN	82,4	22,9	33,0	125,0
SDNNi	51,2	14,6	23,0	84,0
Rmssd	39,2	17,9	15,0	96,0
pNN50	9,6	7,3	0,5	28,7

NN médio: intervalos de normal a normal médio; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos NN normais; SDNNi: índice SDNN – média do desvio padrão dos intervalos NN normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN; pNN50: divisão de NN50 (número de diferenças entre intervalos NN sucessivos maiores que 50 ms) pelo total de intervalos NN.

Tabela 7 Valores das variáveis obtidas por meio do Holter digital de 24 h no domínio da frequência em posição supina

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
FC (bpm)	101,6	11,2	82,0	120,0
Potência total	2209,7	2331,2	157,0	10019,0
VLF (ms²)	843,8	1129,8	97,0	5738,0
LF (ms²)	877,2	896,7	42,0	3468,0
HF (ms²)	488,7	685,6	19,0	3209,0
LF (nu)	67,9	14,9	28,1	88,3
HF (nu)	32,1	14,9	11,7	71,9
LF/HF	2,7	1,7	0,4	7,6

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos/min; VLF: componente de frequência muito baixa; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas.

Tabela 8: Valores das variáveis obtidas por meio do Holter digital de 24 h no domínio da frequência em posição sentada

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
FC (bpm)	105,9	14,7	73,0	131,0
Potência total	1955,5	1953,9	345,0	6737,0
VLF (ms²)	704,0	754,5	110,0	3247,0
LF (ms²)	776,6	752,0	106,0	2538,0
HF (ms²)	474,9	654,1	47,0	2363,0
LF (nu)	68,7	14,3	34,4	90,9
HF (nu)	31,3	14,3	9,1	65,6
LF/HF	3,0	2,1	0,5	10,0

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos/min; VLF: componente de frequência muito baixa; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas.

Comparando a análise espectral entre posições supina e sentado por intermédio do teste Wilcoxon, foi possível observar aumento significativo da FC com a variação de posição ($p=0,004$), não ocorrendo, no entanto, significância estatística em relação as demais variáveis potência total ($p=0,28$), VLF ($p=0,56$), LF ($p=0,25$), HF ($p=0,73$) e LF/HF ($p=0,69$). As Figuras 7 e 8 representam a análise espectral por meio do Holter na posição supina e posição sentada de um dos pacientes estudados, demonstrando disfunção autonômica.

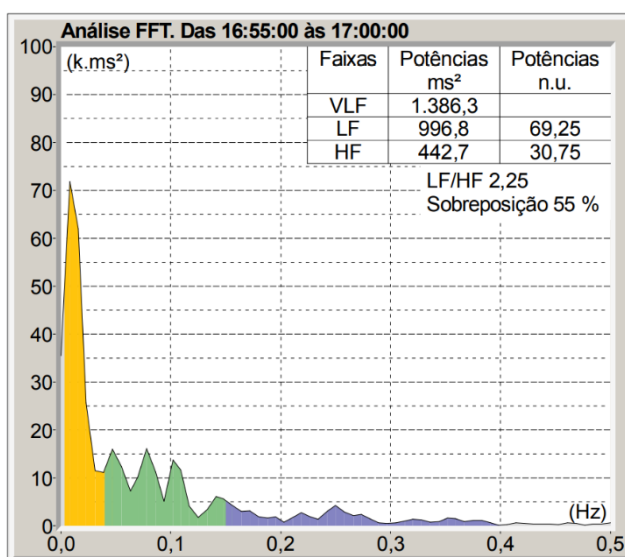


Figura 7 Representação da variabilidade da frequência cardíaca de paciente de 6 anos de idade na posição supina. VLF: componente de muito baixa frequência (amarelo), LF: componente de baixa frequência (verde) e HF: componente de alta frequência (azul). ms² metros por segundo ao quadrado; n.u. unidades normalizadas.

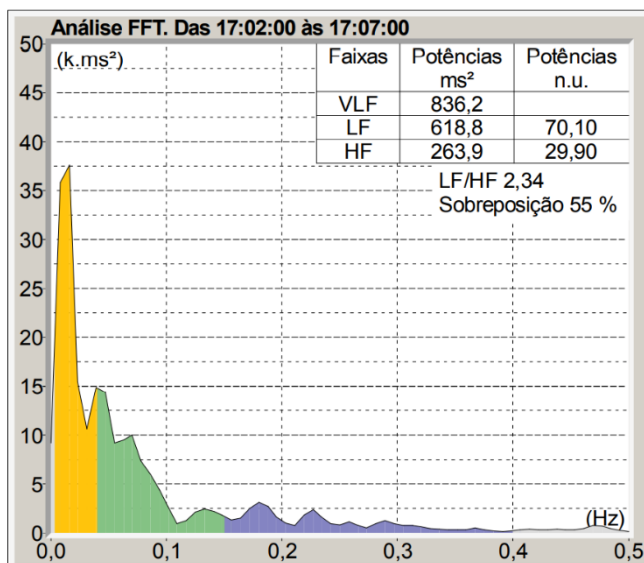


Figura 8 Representação da variabilidade da frequência cardíaca de paciente de 6 anos de idade na posição sentada. VLF: componente de muito baixa frequência (amarelo), LF: componente de baixa frequência (verde) e HF: componente de alta frequência (azul). ms² metros por segundo ao quadrado; n.u. unidades normalizadas

5. Correlação entre QT e VFC

Em relação as medidas do QT e VFC, as análises de correlação demonstraram que não houve diferença estatística entre dispersão do QT e VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência. Tampouco houve correlação entre QTc pela fórmula de Framingham e VFC no domínio do tempo e da frequência. Em relação ao QTc pelas fórmulas de Bazett e Hodges, houve diferença estatística, porém com fraca ou moderada correlação para VFC no domínio do tempo (coeficiente de Pearson máximo de 0,526) e da frequência (coeficiente de Pearson máximo de 0,473). Esses dados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 Correlação entre as medidas derivadas do QT (dispersão QT, QTc calculado pelas fórmulas de Bazett, Hodges e Framingham) e VFC no domínio do tempo e da frequência

Variáveis	Dispersão QT		QTc (Bazett)		QTc (Hodges)		QTc (Framingham)	
	Valor-p	C. Pearson	Valor-p	C. Pearson	Valor-p	C. Pearson	Valor-p	C. Pearson
SDNN	0,513	0,132	0,012	0,476	0,014	0,466	0,783	0,056
SDANN	0,522	0,129	0,042	0,393	0,046	0,388	0,468	0,146
SDNNi	0,509	0,133	0,007	0,505	0,012	0,476	0,609	0,103
rMSSD	0,683	0,082	0,035	0,407	0,059	0,368	0,323	0,198
pNN50	0,705	0,076	0,005	0,526	0,013	0,473	0,745	0,066
LF (ms)	0,286	0,213	0,013	0,473	0,017	0,455	0,675	0,085
HF (ms)	0,513	0,131	0,020	0,444	0,019	0,448	0,769	0,059
LF/HF	0,434	0,157	0,434	0,157	0,487	0,140	0,870	0,033

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos NN; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos NN normais; SDNNi: índice SDNN – média do desvio padrão dos intervalos NN normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN; pNN50: divisão de NN50 (número de diferenças entre intervalos NN sucessivos maiores que 50 ms) pelo total de intervalos NN; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; QTc: intervalo QT corrigido; C. Pearson: Coeficiente de Pearson

6. Comparação da variabilidade da frequência cardíaca (análise espectral) na posição supina dos pacientes com DMD (grupo de estudo) com as do grupo controle pareado por idade

Foi realizada a comparação da VFC na posição supina do grupo de estudo (composto por 27 pacientes com DMD) com a do grupo controle de nove participantes saudáveis pareado por idade. A média de idade dos pacientes do grupo controle foi de $11,0 \pm 3,1$ anos e a do grupo controle foi de $12,0 \pm 4,0$ anos ($p=0,51$).

No tocante aos componentes da VFC, os valores estão demonstrados na Tabela 10, com os valores-p.

Tabela 10 Valores dos componentes da VFC na posição supina do grupo de estudo comparado ao grupo controle

Variáveis	Média	Desvio padrão	Valor-p
Idade (anos)			
Caso	12,0	4,0	0,519
Controle	11,0	3,1	
LF (ms²)			
Caso	877,2	896,7	0,030
Controle	1826,0	1561,5	
HF (ms²)			
Caso	488,7	685,6	< 0,0001
Controle	2188,5	1820,3	
LF/HF			
Caso	2,7	1,6	0,002
Controle	0,7	0,4	

LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado;

Os valores dos componentes LF e HF foram maiores e a razão LF/HF foi menor no grupo controle, como demonstrado na Tabela 10 e ilustrados nos Gráficos 1, 2 e 3.

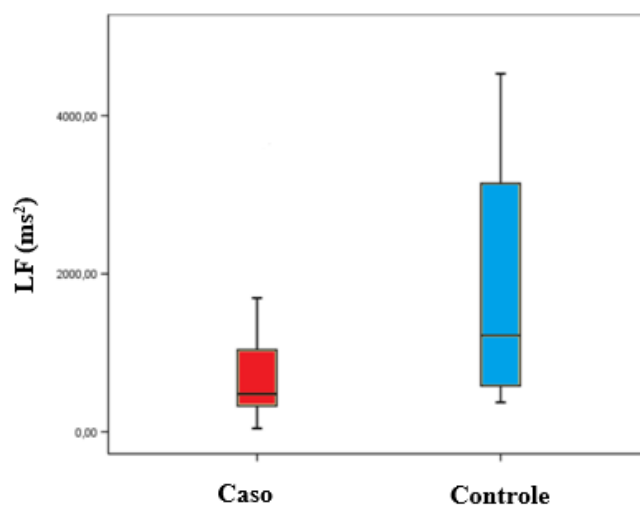


Gráfico 1 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação ao componente LF (ms²) no eixo da ordenada.

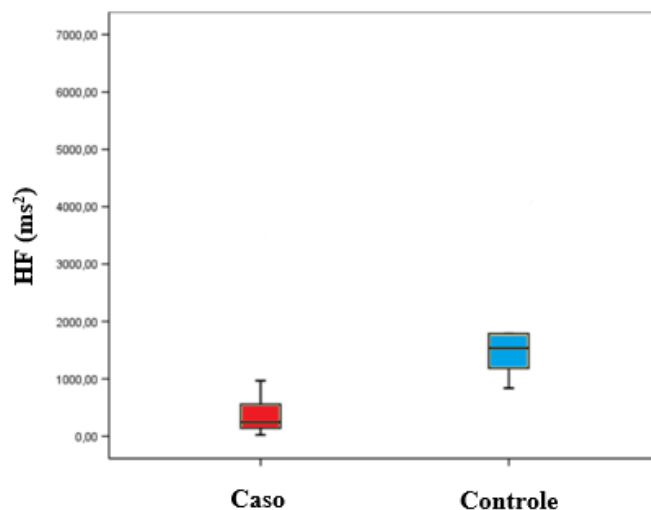


Gráfico 2 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação ao componente HF (ms^2) no eixo da ordenada.

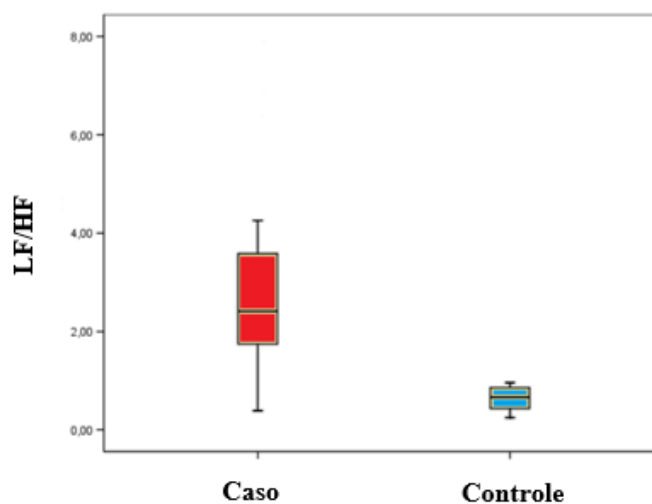


Gráfico 3 Diagrama de caixas (boxplot) demonstrando a comparação entre os grupos no eixo da abscissa (grupo caso em cor vermelha; grupo controle em cor azul) em relação à razão LF/HF no eixo da ordenada.

7. Influência farmacológica e de suporte ventilatório

7.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA):

Foi observado que 18 pacientes faziam uso de IECA, todos com enalapril. Houve diferença estatística apenas quanto à idade, a qual apresentou média de 13,7 anos para os pacientes em uso de IECA e de 8,5 anos para aqueles sem uso da medicação, com $p=0,001$. Não houve diferença significativa em relação às demais variáveis a saber: início

dos sintomas, tempo de cadeira de rodas, IMC, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, fração de ejeção de ventrículo esquerdo, extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares, e variáveis do domínio do tempo e do domínio da frequência.

7.2 Betabloqueador:

Onze pacientes faziam uso de betabloqueador carvedilol. Na comparação entre os que usavam e aqueles que não usavam carvedilol, a média da idade foi de 14,2 e 10,4 anos, respectivamente ($p=0,01$); e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 64,6% e 54,0% ($p=0,001$). Não houve significância estatística quanto às demais variáveis.

7.3 Corticosteroides

Em relação aos corticosteroides, 81,5% ($n=22$) dos pacientes faziam uso. A média de idade dos que utilizaram foi de 11,2 anos e a daqueles que não faziam uso foi de 15,2 anos, com $p=0,04$. Quanto às demais variáveis não foi observada significância estatística.

7.4 Outros medicamentos

Não houve associação de uso de antagonista de receptor de aldosterona (espironolactona) e suplemento de vitamina D (colecalfiferol) em relação às todas variáveis elencadas no item 7.1.

7.5 Suporte ventilatório

Um percentual de 29,6% ($n=8$) dos pacientes usavam suporte ventilatório, sendo 7,4% ($n=2$) em uso de aparelho BIPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure* - pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis) e 22,2% ($n=6$) em uso de bolsa-válvula-máscara. A média da idade desses foi de 15,5 anos e daqueles sem o suporte ventilatório foi de 10,5 anos, com valor- p de 0,002. Não houve diferença estatística significativa quanto às demais variáveis.

7.6 Escoliose

Foi observado que 44,4% (n=12) dos pacientes apresentavam escoliose, com média de idade de 15,6 anos. A média de idade daqueles sem escoliose foi de 9 anos, com valor-p <0,0001. As outras variáveis não apresentaram significância estatística.

Discussão

Os principais achados do estudo foram (1) identificação de ondas Q patológicas e QRS fragmentado principalmente em parede inferior e/ou lateral alta; (2) baixa VFC no domínio do tempo e da frequência em pacientes com DMD; (3) ausência de alteração significativa da VFC com a mudança da posição supina para a sentada, apesar do aumento da FC; (4) presença de disautonomia em pacientes com DMD quando feita a comparação com a análise espectral dos participantes do grupo controle.

A análise do perfil clínico dos pacientes estudados demonstrou média de idade de início de sintomas de 3,7 anos e de diagnóstico 5,6 anos; dados que correspondem com os da literatura^{13,35-38}. Em 1999, Bushby e cols³⁶, revisaram diagnóstico de DMD durante 5 anos e demonstraram que a média de idade ao diagnóstico foi de 5 anos. Ciafaloni e cols¹³, em 2009, por meio de uma coorte de 156 pacientes com DMD sem história familiar da distrofia, identificaram média de idade de 2,5 anos para início de sinais e sintomas da patologia e 4,9 anos a média de idade ao diagnóstico. Assim como Van Ruiten e cols³⁸ em 2014, que fizeram uma análise retrospectiva de meninos diagnosticados com DMD nos últimos dez anos, encontrando início de sintomas da DMD com 2,7 anos e o diagnóstico com aproximadamente 4,3 anos.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil³⁹, crianças andam sozinhas com aproximadamente 1 ano e 6 meses e até os 2 anos correm e sobem degraus baixos. Dessa forma justifica-se que familiares ou professores possam começar a relatar início dos sinais e sintomas de DMD a partir de 2 ou 3 anos, momento em que observam dificuldades motoras comparando com colegas da mesma idade. A partir do momento da suspeita da dificuldade motora, há a busca pelo diagnóstico, que pode ser atrasado em cerca de 2 anos^{13,38}, conforme nosso estudo também retratou. Este fato pode ser reflexo do desconhecimento da DMD, de um atraso na busca por profissional de saúde e no conhecimento do mesmo para a suspeita diagnóstica ou, também, atraso na realização de

exames que auxiliam na identificação da doença. Com isso, torna-se essencial uma maior e melhor triagem desses pacientes para a investigação e início de tratamento precoces.

A média de idade dos participantes do estudo foi de 11,9 anos, 44,4% deles faziam uso de cadeira de rodas e 44,4% apresentavam escoliose, achados que novamente expressam similaridade aos relatos de estudos prévios, uma vez que a perda de marcha acontece com aproximadamente 13 anos, idade a partir da qual observa-se atrofia muscular e deformidades esqueléticas, principalmente escoliose lombar^{4,14,21}. Emery e cols⁴ descreveram que próximo aos 12 anos de idade os pacientes se tornam confinados a cadeira de rodas e, devido a fraqueza muscular, desenvolvem degeneração muscular progressiva contribuindo para surgimento de contraturas, sendo a deformidade torácica o problema mais sério, por poder causar limitações na respiração adequada e ser uma das causas de insuficiência respiratória. Kamdar e cols¹⁴ confirmaram que a perda de deambulação historicamente acontece na idade de 10 a 12 anos e Birnkrant e cols³⁷, enfatizaram a importância de cuidados multidisciplinares de reabilitação a cada 6 meses ou, com mais frequência, de acordo com a necessidade. Esta recomendação tem a finalidade de contribuir para aumento da sobrevida dos pacientes, uma vez que a insuficiência respiratória foi considerada por um longo período uma das principais causas de morte e que atualmente foi cedendo para a cardiomiopatia.

O diagnóstico de DMD é realizado pelas alterações clínicas e identificação de alterações genéticas ou biópsia muscular. A principal alteração genética, determinada por teste genético como MLPA, é a deleção gênica presente em cerca de 65% dos pacientes, seguida de duplicação e, a seguir, a mutação gênica^{4,5,16,40,41}. Nosso estudo encontrou resultado semelhante com deleções em 66,7% dos pacientes, sendo notado maior número de mutação (18,5%) em relação a duplicação (3,7%) de genes.

Sabe-se que o acompanhamento dos pacientes com DMD baseia-se em cuidados multidisciplinares, e com a evolução dos mesmos, a cardiomiopatia tem se tornado uma das principais causas de morbidade e mortalidade na atualidade^{14,17,18,38-41}. Alguns autores Kamdar e cols¹⁴, D'Amaro e cols^{14,42}, McNally e cols¹⁷ e Verhaert e cols⁴⁴ descreveram presença de algum grau de comprometimento cardíaco em crianças já em torno de 6 anos de idade. Dessa forma torna-se importante a busca por precursores ou marcadores de eventos cardiovasculares.

Alterações eletrocardiográficas são encontradas desde jovens assintomáticos a pacientes com mais idade com ou sem sintomas^{23,24}. As principais descritas são: presença

de onda Q anormal, QRS fragmentado, ondas R aumentadas em V1, assim como relação R/S também aumentada, distúrbio de condução do ramo direito, alterações do intervalo QTc e aumento da dispersão do intervalo QT^{23-25,45,46}. Em 1968 Slucka e cols⁴⁶ descreveram alterações em eletrocardiogramas de 106 pacientes com DMD (idade de 3 a 29 anos), 79 deles apresentavam onda R alta em V1, 75 com razão R/S anormal e 51 pacientes apresentaram onda Q patológica. Em 2010, Santos e cols⁴⁵ avaliaram 131 pacientes (média de idade de 9,4) e observaram ondas R anormais em V1 em 29,7%, ondas Q anormais em parede inferior e/ou lateral alta em 37,4%, distúrbio de condução do ramo direito em 55,7% e intervalo QTc prolongado em 35,8% dos pacientes. Outro estudo conduzido por James e cols²³ examinaram 78 pacientes com média de idade de 3,6 anos e identificaram presença de ondas Q anormais em cerca de 57% dos ECGs, e ondas R proeminentes em 16%. Além destes achados, Cho e cols²⁶, em 2017, descreveram presença de QRS fragmentado, considerado marcador de dano miocárdico²⁷, em 83,7% dos pacientes com DMD (média de idade de $15,6 \pm 5,5$ anos).

Nosso estudo, apesar da menor casuística em relação aos anteriores, demonstrou percentuais semelhantes em relação às alterações descritas, excetuando a presença de QRS fragmentado observado em percentual menor que pode ser justificado pela média de idade inferior do presente estudo. A presença de QRS fragmentado e de onda Q patológica, ambas alterações em parede inferior e lateral alta, são as regiões de maior prevalência dessas alterações, segundo a literatura, e coincidentemente com maior índice de fibrose muscular em ressonância magnética cardíaca, exame considerado padrão ouro para identificação e quantificação de fibrose muscular miocárdica^{24,44,47,48}. Tandon e cols⁴⁸ em 2015 analisaram 465 ressonâncias magnéticas cardíacas e reportaram que o padrão de acometimento pode ser devido à reposição fibrogordurosa, presente nos pacientes com DMD originando uma fibrose difusa miocárdica e correlacionaram seu aumento com idade e disfunção de VE. Além disso, a região pode ser mais acometida em razão de maior exposição ao estresse mecânico em suas fibras, cujo aumento é proporcional à idade dos pacientes^{24,44}. Os autores evidenciaram a necessidade de mais estudos para a esclarecimentos sobre o local de desenvolvimento de fibrose miocárdica.

Outra descrição eletrocardiográfica foi o distúrbio de condução do ramo direito (DCRD), observado em proporção menor ao demonstrado por Santos e cols⁴⁵ (55,7%), provavelmente devido ao tamanho da nossa amostra. De acordo com especulação de Bies e cols⁴⁹ e devido à presença de distrofina na superfície da membrana da fibra de Purkinje,

sua deficiência, como nos pacientes com DMD, pode induzir distúrbios de condução cardíaca. Além do DCRD, a existência de onda R anormal em V1, assim como aumento da razão R/S nessa mesma derivação, como descrita nos estudos relatados acima, estão classificadas por James e cols²³ como critérios representantes de acometimento de ventrículo direito. No estudo deles esta foi a segunda anormalidade mais comum na população analisada, encontrada em 22% dos pacientes. Slucka e cols⁴⁶ defendem, também, que a onda R alta em V1 pode ser desencadeada por uma despolarização reduzida a esquerda com predomínio maior para a direita.

No estudo de Santos e cols⁴⁵, os ECGs dos 131 pacientes (média de idade de 9,4 anos) foram analisados por duas pessoas experientes utilizando lupa de aumento, sendo constatado presença de QTc prolongado em 47 deles (35,8%), porém não foi descrita a fórmula utilizada para o cálculo de QTc. Este valor encontrado é muito superior ao de outros estudos que descreveram cálculo de QTc, que em contrapartida não encontraram seu prolongamento^{24,25,50}. Trush e cols²⁵ analisaram 115 pacientes com DMD, com média de idade de 12,4 anos, e não identificaram intervalo QT prolongado (definido como QTc > 450ms, calculado pela fórmula de Bazett). Assim como Yoo e cols⁵⁰ que avaliaram ECGs de 30 pacientes com DMD e 116 pacientes controle e, também, utilizando a fórmula de Bazett, não demonstraram prolongamento do intervalo QTc. Nesse estudo aliás, o autor ainda dividiu o grupo de pacientes com DMD em três faixas etárias (1 a 10 anos, 11 a 15 anos e maiores de 16 anos) e observou-se maior intervalo QTc (porém com valor inferior a 450 ms), no grupo de pacientes mais velhos (idade ≥ 16 anos). A fim de analisar essa recuperação ventricular, representada pela medida de QTc, e avaliar possíveis diferenças em relação às medidas pelas fórmulas atualmente utilizadas, nós realizamos o cálculo do intervalo QT, utilizando pelo menos 10 derivações de cada paciente, com boa concordância interobservador e intraobservador, e a seguir o QTc, utilizando as três fórmulas mais comuns (Bazett, Hodges e Framingham)⁵¹. Nosso estudo foi o único da literatura a fazer o cálculo e analisar o QTc utilizando as três fórmulas, mas não foi observado prolongamento do mesmo.

Prosseguindo com o estudo sobre o intervalo QT e considerando a medida de sua dispersão, que avalia repolarização ventricular anormal⁵², Yotsukura e cols⁵³ em 1999, analisaram ECGs de 67 pacientes com DMD (média de idade de $20,5 \pm 4,7$ anos), a uma velocidade de 50mm/s com intervalos QT medidos por compasso, tendo média de três medições por derivação e média de 11,0 derivações por ECG investigado. A partir disso,

compararam o cálculo de dispersão média de QT entre indivíduos saudáveis e pacientes com DMD. A dispersão do QT foi de 31 ± 18 ms em saudáveis e 54 ± 18 ms em pacientes com DMD, sendo que o maior valor de dispersão do QT foi associado com a presença de arritmias ventriculares. No presente estudo não foi observado aumento da dispersão de QT e um dado que pode justificar essa diferença seria a relação com média de idade inferior dos pacientes analisados ($11,9 \pm 4$ anos) em relação ao estudo de Yotsukura e cols⁵³.

Ponderando, também, sobre o comportamento hemodinâmico dos pacientes investigados, a pressão arterial obtida durante a avaliação clínica foi considerada adequada e com médias semelhantes entre os membros. A pressão de pulso, cujo aumento é um marcador preditor de prognóstico de evento cardiovascular⁵⁴, foi identificada com média de 33,2 mmHg (entre 26,0 e 50,0 mmHg), valor considerado normal. Eventos cardiovasculares foram mais importantes quando a mesma foi superior a 60mmHg⁵⁵.

Estudos utilizando o Holter digital de 24 h têm sido publicados sobre pacientes com DMD. Villa e cols⁵⁶ analisaram 442 exames de Holter de 235 pacientes com DMD e identificaram presença de taquicardia atrial, taquicardia ventricular e fibrilação/flutter atrial, principalmente em pacientes com disfunção ventricular ao ecocardiograma (FEVE < 35%), sendo mais raros em pacientes com FEVE acima de 35%. Nossos pacientes apresentaram média de FEVE ao ecocardiograma transtorácico de 60% e em nenhum deles foram identificadas alterações ao Holter como as descritas no estudo citado acima, porém identificamos presença de extrassístoles supraventriculares e ventriculares. Um dado que pode justificar nossos resultados é a nossa maior FEVE. Outro dado seria a média de idade maior nos pacientes do estudo de Villa e cols⁵⁶, a qual foi de 19 anos, que pode associar-se com maior evolução de cardiomiopatia. Em um estudo recente Ebner e cols⁵⁷, analisando cardiomiócitos de camundongos mdx (modelo murino genético com ausência da proteína distrofina, sendo muito utilizado em estudos comparativos com DMD) defenderam uma hipótese de que a distrofina deficiente nas fibras de Purkinje tem correntes reduzidas de sódio, sendo capaz de causar desaceleração da condução ventricular predispondo assincronia ventricular, uma vez que os canais de sódio são os principais determinantes da velocidade de condução ventricular.

Há de salientar que extrassístoles supraventriculares são comuns em crianças e com significado benigno. Nagashima e cols⁵⁸ avaliaram o monitoramento de 360 crianças saudáveis e o tipo de batimento prematuro ectópico mais comum observado foi a

extrassístole supraventricular, principalmente em neonatos e crianças com idade de 13 a 15 anos. Em relação às ectopias ventriculares, Al-Khatib e cols⁵⁹ e Crosson e cols⁶⁰ indicam necessidade de acompanhamento quando presentes em mais de 10% dos batimentos em 24 horas, devido ao risco de contribuir para disfunção ventricular, relacionada com a dissincronia que podem gerar. Crosson e cols⁶⁰ ainda evidenciam que em até 10% em crianças pequenas e em idade escolar e em 20-30% dos adolescentes saudáveis é possível encontrar extrassístole ventricular e, somente naqueles cujo percentual é acima de 10%, sugere-se maior acompanhamento. Em nosso estudo, não houve valor superior a 10% quanto às extrassístoles ventriculares.

Aplicando dados do Holter digital de 24 h, no intuito de avaliar o comportamento autonômico dos pacientes e sua associação como precedente de eventos cardiovasculares, índices da VFC, no domínio do tempo e da frequência, foram examinados. Dhargave e cols⁶¹ analisaram 124 meninos com DMD e 50 participantes controles pareados por idade, e observaram índices de VFC alterados naqueles com DMD, sugerindo disfunção autonômica com baixo tônus parassimpático e aumento do tônus simpático. Pacientes com DMD tiveram componentes rMSSD (52,14 ms²) e HF (38,77 n.u.) significativamente mais baixos em relação ao grupo controle, assim como aumento da razão LF/HF (1,18 em DMD versus 0,89 no grupo controle). A meta-análise realizada por Da Silva e cols²⁸ analisou oito artigos, com uma casuística de 549 pacientes com DMD e 142 participantes saudáveis. Os estudos referentes aos artigos apresentaram uma casuística de 17 a 124 pacientes com DMD e, entre os cinco nos quais houve grupo controle, o número de participantes saudáveis foi variou de 17 a 50. A meta-análise demonstrou que, apesar da heterogeneidade dos grupos, os índices SDNN (cujo resultado baixo é considerado marcador de risco cardiovascular), rMSSD, pNN50 (ambos refletindo modulação parassimpática) e HF (componente de alta frequência, marcador de atividade vagal) foram significativamente menores em pacientes com DMD. Principalmente os componentes SDNN e HF apresentaram valores baixos, refletindo predomínio simpático e diminuição da atividade vagal nesses pacientes. Além disso, a meta-análise evidenciou que, já em estágio inicial da DMD, há desequilíbrio autonômico, e que a idade e, conseqüentemente, a gravidade da doença auxiliam na exacerbação dessa disautonomia²⁸. Nosso estudo também demonstrou índices SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50 e HF semelhantes aos descritos por Da Silva e cols²⁸, indicando que foi observada

uma baixa VFC de maneira geral, com predomínio maior da atividade simpática em relação parassimpática.

A ferramenta sobre VFC tem se tornado um marcador pré-clínico de complicações cardiovasculares, infarto, insuficiência cardíaca³⁵. Hillebrand e cols⁶², em 2013, realizaram meta-análise incluindo oito publicações que usaram SDNN, LF ou HF como medida de VFC, e discutiram sobre associação entre VFC e doenças cardiovasculares em pacientes sem doença inicial. Foi encontrado risco aumentado de 40% nos pacientes com baixa VFC. Dessa forma a VFC pode representar uma ferramenta útil para comprovar disautonomia nos pacientes com DMD além de prever riscos cardiovasculares.

Outra avaliação efetuada durante a pesquisa foi a comparação da análise espectral na posição supina e sentada para análise da função do barorreflexo. Fisiologicamente, no repouso, prevalece o tônus vagal e, com a mudança postural, gerando redução do retorno venoso e da pressão arterial, ocorre menor distensão de terminações nervosas que induz a ativação do sistema nervoso simpático (SNS). Este, por sua vez, reage aumentando a frequência cardíaca, a contratilidade e há vasoconstrição periférica com aumento da pressão arterial diastólica^{35,63,64}. No presente estudo, o barorreflexo foi analisado e identificou-se que, apesar de um aumento da FC, não houve significância estatística em relação à análise espectral com a mudança de posição, ou seja, não foi observado aumento significativo do tônus simpático. Este resultado pode ser explicado, em parte, pelo predomínio do SNS mesmo no estágio inicial da doença nos pacientes com DMD e em posição supina, enquanto na maioria dos pacientes saudáveis esperaríamos um maior equilíbrio entre tônus simpático e vagal. Da Silva e cols²⁸, em sua meta-análise, demonstraram que a maioria dos estudos enfatizam essa diminuição da atuação do sistema nervoso parassimpático (SNP) e predomínio do SNS nos distróficos. Contudo, não há na literatura análise da VFC com a mudança de postura em pacientes com DMD.

Sabendo que o SNA controla a fisiologia cardíaca e que a VFC tem se tornado um meio para sua avaliação, a investigação dos índices que a representa se torna uma metodologia útil e prática para compreensão dessas anormalidades adaptativas observadas no grupo de pacientes com DMD, além de ser um meio que pode prever complicações cardiovasculares que, atualmente, são uma das principais causas de mortalidade nestes pacientes.

Para uma análise mais robusta, foi realizada uma comparação por meio da análise espectral na posição supina com um grupo controle, pareado por idade. Os dados demonstraram valores menores de HF e razão LF/HF maior no grupo de pacientes com DMD, evidenciando o predomínio da ativação simpática, em concordância com vários autores^{28, 65-69}. Essas alterações na VFC podem ser explicadas pela fibrose e pelo estado inflamatório presentes em pacientes com DMD, processos esses interativos^{70, 71}. Foi observado, também, que a deficiência de distrofina em camundongos mdx resultou em alteração na produção de óxido nítrico, o qual apresenta ação vagal^{61,72}. Outro fator que contribui para a alteração da VFC é o acometimento do córtex cerebral na DMD em áreas com influência no SNA, com perda de neurônios, gliose, aberração dendrítica, astrocitose e vacuolização perinuclear^{61, 73}.

Sobre o uso de fármacos e baseando-se em Birkrant e cols²¹ que orientam o uso de IECA em torno de 10 anos e de betabloqueadores quando há início de disfunção ventricular outro estudo recente conduzido por Porcher e cols⁷⁴ também demonstrou o benefício do uso de IECA associando-o com maior sobrevida e taxas menores de hospitalização devido insuficiência cardíaca, dessa forma nosso estudo está em conformidade quanto ao uso desses medicamentos em pacientes com média de idade comparável.

Sobre a possibilidade de o uso de beta bloqueadores influenciar valores obtidos de VFC, assim como no nosso estudo, Da Silva e cols²⁸ também não demonstraram este poder, sugerindo que novos estudos sejam realizados para melhor entendimento. Além disso, é importante destacar que mesmo pacientes mais jovens, sem uso de cardioprotetores, podem apresentar baixa VFC e, dessa forma, induz-se uma observação. Sabe-se que a cardiomiopatia progride com a idade e, presumivelmente, os pacientes mais velhos poderiam exibir valores ainda menores de VFC, caso não fizessem uso das medicações.

Ademais foi notado uso de corticosteroides em pacientes mais novos e com isso a perda de deambulação mais tardiamente, assim como o desenvolvimento de escoliose e necessidade de suporte ventilatório presente em pacientes mais velhos em concordância com os estudos já publicados^{14,21,75,76}. Manzur e cols⁷⁵ em sua revisão sistemática Cochrane, com estudos randomizados controlados, estabeleceram que os corticosteroides melhoram significativamente a força e função muscular a curto prazo. Em relação ao suporte ventilatório, Eagle e cols⁷⁷ em 2002 revisaram prontuários de 197 pacientes com

DMD e demonstraram melhora significativa da sobrevida, ao longo do tempo, em pacientes submetidos à ventilação noturna. Em 2007, Eagle e cols⁷⁸ realizaram uma revisão retrospectiva de 100 pacientes com DMD, evidenciando que a combinação de ventilação noturna com cirurgia de correção de escoliose melhora ainda mais a sobrevida dos pacientes. Portanto, o avanço dos cuidados multidisciplinares, incluindo a fisioterapia precoce e as cirurgias ortopédicas, é considerado um dos pilares do tratamento de pacientes com DMD, tendo como um dos benefícios a diminuição de mortalidade referente a insuficiência respiratória e aumento da expectativa de vida.

Sendo assim, o estudo confirma a presença de principais alterações eletrocardiográficas e sinais de disautonomia nos pacientes com DMD. Além disso, inspira maiores pesquisas em relação à VFC como preditor de eventos cardiovasculares, de grande importância uma vez que a causa cardíaca é a principal contribuinte para a mortalidade destes pacientes atualmente.

Limitações

Uma das limitações do estudo foi o tamanho da amostra em relação principalmente ao grupo controle, o qual equivaleu a um terço do grupo caso. Não foi feita a comparação dos componentes da VFC no domínio da frequência entre os pacientes com DMD na posição supina e em ortostatismo, para avaliação mais adequada do barorreflexo. Entretanto, esses pacientes apresentavam seu comprometimento muscular esquelético e 44,4% deles necessitavam de cadeira de rodas, o que inviabilizou aquela avaliação. Outra limitação refere-se à influência dos medicamentos na VFC, uma vez que não foi feita esta análise antes da introdução do medicamento e o número de pacientes com e sem os medicamentos não foi semelhante.

Conclusões

Pacientes com DMD apresentaram ondas R proeminentes em V1 e alterações dos complexos QRS, como fragmentação e ondas Q patológicas, nas regiões inferior e lateral alta.

Houve disfunção autonômica, com menor tônus vagal. Apesar do aumento da FC, não houve resposta adequada com a mudança de posição. O tratamento não influenciou a VFC.

Referências bibliográficas

1. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 15, 141 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>
2. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 26;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3. PMID: 28446219; PMCID: PMC5405509.
3. D'Amario D, Gowran A, Canonico F, Castiglioni E, Rovina D, Santoro R, Spinelli P, Adorisio R, Amodeo A, Perrucci GL, Borovac JA, Pompilio G, Crea F. Dystrophin Cardiomyopathies: Clinical Management, Molecular Pathogenesis and Evolution towards Precision Medicine. *J Clin Med*. 2018 Sep 19;7(9):291. doi: 10.3390/jcm7090291. PMID: 30235804; PMCID: PMC6162458.
4. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan RCM. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4 ed. ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015. <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199681488.001.0001/med-9780199681488>.
5. Forrest SM, Cross GS, Speer A, Gardner-Medwin D, Burn J, Davies KE. Preferential deletion of exons in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Nature*. 1987 Oct 15-21;329(6140):638-40. doi: 10.1038/329638a0. PMID: 2821406.
6. Van Westering TL, Betts CA, Wood MJ. Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules*. 2015 May 15;20(5):8823-55. doi: 10.3390/molecules20058823. PMID: 25988613; PMCID: PMC6272314.
7. Davies KE, Nowak KJ. Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Oct;7(10):762-73. doi: 10.1038/nrm2024. Epub 2006 Sep 13. PMID: 16971897.
8. Petrof BJ. Molecular pathophysiology of myofiber injury in deficiencies of the dystrophin-glycoprotein complex. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Nov;81(11 Suppl):S162-74. doi: 10.1097/00002060-200211001-00017. PMID: 12409821.
9. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:37-57. doi: 10.1146/annurev.physiol.010908.163216. PMID: 18808326.
10. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca²⁺, Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):253-305. doi: 10.1152/physrev.00007.2015. PMID: 26676145; PMCID: PMC4698395.
11. Jung C, Martins AS, Niggli E, Shirokova N. Dystrophic cardiomyopathy: amplification of cellular damage by Ca²⁺ signalling and reactive oxygen species-generating pathways. *Cardiovasc Res*. 2008 Mar 1;77(4):766-73. doi: 10.1093/cvr/cvm089. Epub 2007 Dec 4. PMID: 18056762.
12. Shin J, Tajrishi MM, Ogura Y, Kumar A. Wasting mechanisms in muscular dystrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2266-79. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.001. Epub 2013 May 11. PMID: 23669245; PMCID: PMC3759654.
13. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, Mathews KD, Miller TM, Matthews DJ, Miller LA, Cunniff C, Druschel CM, Moxley RT. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*.

- 2009 Sep;155(3):380-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394035; PMCID: PMC5884059.
14. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31;67(21):2533-46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081. PMID: 27230049.
 15. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, Cripe L, Herron AR, Kennedy A, Kinnett K, Naprawa J, Noritz G, Poysky J, Street N, Trout CJ, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. 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 May;17(5):445-455. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29398641; PMCID: PMC5902408.
 16. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019 Nov 30;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1. PMID: 31789220.
 17. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, Finder JD, Groh WJ, Hoffman EP, Judge DP, Kertesz N, Kinnett K, Kirsch R, Metzger JM, Pearson GD, Rafael-Fortney JA, Raman SV, Spurney CF, Targum SL, Wagner KR, Markham LW; Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015 May 5;131(18):1590-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151.
 18. Adorisio R, Mencarelli E, Cantarutti N, Calvieri C, Amato L, Cicienia M, Silveti M, D'Amico A, Grandinetti M, Drago F, Amodeo A. Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *J Clin Med*. 2020 Oct 1;9(10):3186. doi: 10.3390/jcm9103186. PMID: 33019553; PMCID: PMC7600130.
 19. Esposito G, Carsana A. Metabolic Alterations in Cardiomyocytes of Patients with Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *J Clin Med*. 2019 Dec 5;8(12):2151. doi: 10.3390/jcm8122151. PMID: 31817415; PMCID: PMC6947625.
 20. Vallejo-Illarramendi A, Toral-Ojeda I, Aldanondo G, López de Munain A. Dysregulation of calcium homeostasis in muscular dystrophies. *Expert Rev Mol Med*. 2014 Oct 8;16:e16. doi: 10.1017/erm.2014.17. PMID: 25293420.
 21. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29395990; PMCID: PMC5889091.
 22. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(1):17-23. doi: 10.3233/JND-160194. PMID: 28269790; PMCID: PMC5345647.
 23. James J, Kinnett K, Wang Y, Ittenbach RF, Benson DW, Cripe L. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jul;21(7):462-7. doi: 10.1016/j.nmd.2011.04.005. Epub 2011 May 14. PMID: 21571532.
 24. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):399-403. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.006. PMID: 19027585.

25. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009 Jan 15;103(2):262-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064. Epub 2008 Oct 30. PMID: 19121448.
26. Cho MJ, Lee JW, Lee J, Shin YB, Lee HD. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol.* 2017 Jun;38(5):1042-1048. doi: 10.1007/s00246-017-1616-7. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28456833.
27. Canga A, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, Cetin M, Erdoğan T, Kırış T, Erden M. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions. *Herz.* 2013 Sep;38(6):665-70. doi: 10.1007/s00059-012-3739-1. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23588600.
28. Da Silva TD, Massetti T, Crocetta TB, de Mello Monteiro CB, Carll A, Vanderlei LCM, Arbaugh C, Oliveira FR, de Abreu LC, Ferreira Filho C, Godleski J, Ferreira C. Heart Rate Variability and Cardiopulmonary Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review. *Pediatr Cardiol.* 2018 Jun;39(5):869-883. doi: 10.1007/s00246-018-1881-0. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29696428.
29. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: *Pediatrics.* 2017 Nov 30;; Erratum in: *Pediatrics.* 2018 Sep;142(3): PMID: 28827377.
30. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* **1**, 123–131 (1980). <https://doi.org/10.1007/BF02083144>.
31. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001 Apr;22(8):702-11. doi: 10.1053/euhj.2000.2399. PMID: 11286528.
32. Cho MJ, Lee JW, Lee J, Shin YB, Lee HD. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(5):1042-1048. doi: 10.1007/s00246-017-1616-7. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28456833.
33. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, Subbarao R, Bhakta D. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2010 Jan;7(1):74-80. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.065. Epub 2009 Oct 2. PMID: 20129288.
34. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm

Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 17;53(11):976-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013. PMID: 19281930.

35. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.

36. Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet.* 1999;353(9152):557-8. doi: 10.1016/s0140-6736(98)05279-9. PMID: 10028989.

37. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Epub 2018 Feb 3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2018 Apr 4;: PMID: 29395989; PMCID: PMC5869704.

38. Van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1074-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-306366. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25187493; PMCID: PMC4251173.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 272 p.: il. – (Cadernos de Atenção Básica, nº 33)

40. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945913.

41. Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat.* 2008;29(9):1091-9. doi: 10.1002/humu.20831. PMID: 18663755; PMCID: PMC2574813.

42. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, Bruno P, Massetti M, Ferlini A, Pane M, Niccoli G, Porto I, D'Angelo GA, Borovac JA, Mercuri E, Crea F. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart.* 2017;103(22):1770-1779. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311269. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28668906.

43. Meyers TA, Townsend D. Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4098. doi: 10.3390/ijms20174098. PMID: 31443395; PMCID: PMC6747383.

44. Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(1):67-76. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960740. PMID: 21245364; PMCID: PMC3057042.

45. Santos MA, Costa FA, Travessa AF, Bombig MTN, Fonseca FH, Filho BL, Mussi A, Souza D, Oliveira A, Pova R. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 pacientes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online].* 2010,

- v. 94, n. 5. [Acessado 2 junho 2021], pp. 620-624. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000024>>. Epub 02 Abr 2010. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000024>.
46. Slucka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1968;38(5):933-40. doi: 10.1161/01.cir.38.5.933. PMID: 5697689.
47. Tandon A, Villa CR, Hor KN, Jefferies JL, Gao Z, Towbin JA, Wong BL, Mazur W, Fleck RJ, Sticka JJ, Benson DW, Taylor MD. Myocardial fibrosis burden predicts left ventricular ejection fraction and is associated with age and steroid treatment duration in duchenne muscular dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):e001338. doi: 10.1161/JAHA.114.001338. PMID: 25814625; PMCID: PMC4579941.
48. Silva MC, Magalhães TA, Meira ZM, Rassi CH, Andrade AC, Gutierrez PS, Azevedo CF, Gurgel-Giannetti J, Vainzof M, Zatz M, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):190-199. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4801. PMID: 27926769.
49. Bies RD, Friedman D, Roberts R, Perryman MB, Caskey CT. Expression and localization of dystrophin in human cardiac Purkinje fibers. *Circulation*. 1992;86(1):147-53. doi: 10.1161/01.cir.86.1.147. PMID: 1617767.
50. Yoo WH, Cho MJ, Chun P, Kim KH, Lee JS, Shin YB. The evolution of electrocardiographic changes in patients with Duchenne muscular dystrophies. *Korean J Pediatr*. 2017;60(6):196-201. doi: 10.3345/kjp.2017.60.6.196. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28690647; PMCID: PMC5500388.
51. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RK. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr*. 2015;166(4):960-4.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.037. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25648293; PMCID: PMC4380641.
52. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989;10(12):1060-74. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059428. PMID: 2606116.
53. Yotsukura M, Yamamoto A, Kajiwara T, Nishimura T, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K. QT dispersion in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1999;137(4 Pt 1):672-7. doi: 10.1016/s0002-8703(99)70221-8. PMID: 10097228.
54. O'Rourke M, Frohlich ED. Pulse pressure: Is this a clinically useful risk factor? *Hypertension*. 1999;34(3):372-4. doi: 10.1161/01.hyp.34.3.372. PMID: 10489378.
55. Homan TD, Bordes S, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. 2021. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29494015.
56. Villa CR, Czosek RJ, Ahmed H, Khoury PR, Anderson JB, Knilans TK, Jefferies JL, Wong B, Spar DS. Ambulatory Monitoring and Arrhythmic Outcomes in Pediatric and Adolescent Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(1):e002620. doi: 10.1161/JAHA.115.002620. PMID: 26722125; PMCID: PMC4859379.
57. Ebner J, Uhrin P, Szabo PL, Kiss A, Podesser BK, Todt H, Hilber K, Koenig X. Reduced Na⁺ current in Purkinje fibers explains cardiac conduction defects and arrhythmias in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(6):H1436-H1440. doi: 10.1152/ajpheart.00224.2020. Epub 2020 May 8. PMID: 32383994.

58. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, Ohsuga A, Kaneko T, Yazaki T, Okajima M. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol.* 1987;8(2):103-8. doi: 10.1007/BF02079464. PMID: 2442731.
59. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035. Epub 2017 Oct 30. Erratum in: *Heart Rhythm.* 2018 Sep 26;: PMID: 29097320.
60. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, Dubin A, Epstein M, Etheridge S, Papez A, Phillips JR, Rhodes LA, Saul P, Stephenson E, Stevenson W, Zimmerman F. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):e55-78. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.010. Epub 2014 May 9. PMID: 24814375.
61. Dhargave P, Nalini A, Abhishekh HA, Meghana A, Nagarathna R, Raju TR, Sathyaprabha TN. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):317-20. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.12.009. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24445161.
62. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, Rosendaal FR, Dekkers OM. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013;15(5):742-9. doi: 10.1093/europace/eus341. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23370966.
63. Dantas EM, Gonçalves CP, Silva ABT, Rodrigues SL, Ramos MS, Andreão RV, Pimentel EB, Lunz W, Mill JG. Reproducibility of heart rate variability parameters measured in healthy subjects at rest and after a postural change maneuver. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research [online].* 2010, v. 43, n. 10 [Accessed 26 October 2021], pp. 982-988. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500101>>. Epub 22 Oct 2010. ISSN 1414-431X. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500101>.
64. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty-four-hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J.* 1991;65(5):239-44. doi: 10.1136/hrt.65.5.239. PMID: 2039667; PMCID: PMC1024623.
65. Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tataru K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Int.* 2009;51(1):33-40. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02656.x. PMID: 19371275.
66. Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, Ricci E, Damiani A, Fumagalli G, De Martino G, Mangiola F, Bellocchi F. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J.* 2001;141(5):808-12. doi: 10.1067/mhj.2001.114804. PMID: 11320370.
67. Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, Anderson JB, Gao Z, Benson DW, Hor KN, Cripe LH, Urbina EM. Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in

- young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol.* 2015;36(3):561-8. doi: 10.1007/s00246-014-1050-z. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399404.
68. Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J.* 1998;136(2):289-96. doi: 10.1053/hj.1998.v136.89737. PMID: 9704692.
69. Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 1995;76(12):947-51. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80267-7. PMID: 7484837.
70. Dias RM, Hoshi RA, Vanderlei LCM, Monteiro CBdM, Alvarez MPB, Crocetta TB, Grossklauss LF, Fernani DCGL, Dantas MTAP, Martins FPA, Garner DM, Abreu LC, Ferreira C, da Silva TD. Influence of Different Types of Corticosteroids on Heart Rate Variability of Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy—A Pilot Cross Sectional Study. *Life.* 2021;11(8):752. <https://doi.org/10.3390/life11080752>
71. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, Thayer JF. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun.* 2019;80:219-226. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.009. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30872091.
72. Wehling-Henricks M, Jordan MC, Roos KP, Deng B, Tidball JG. Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hearts is prevented by expression of a neuronal nitric oxide synthase transgene in the myocardium. *Hum Mol Genet.* 2005;14(14):1921-33. doi: 10.1093/hmg/ddi197. Epub 2005 May 25. PMID: 15917272.
73. Lee JS, Pfund Z, Juhász C, Behen ME, Muzik O, Chugani DC, Nigro MA, Chugani HT. Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a pet study. *Muscle Nerve.* 2002;26(4):506-12. doi: 10.1002/mus.10238. PMID: 12362416.
74. Porcher R, Desguerre I, Amthor H, Chabrol B, Audic F, Rivier F, Isapof A, Tiffreau V, Campana-Salort E, Leturcq F, Tuffery-Giraud S, Ben Yaou R, Annane D, Amédéo P, Barnerias C, Bécane HM, Béhin A, Bonnet D, Bassez G, Cossée M, de La Villéon G, Delcourte C, Fayssol A, Fontaine B, Godart F, Guillaumont S, Jaillette E, Laforêt P, Leonard-Louis S, Lofaso F, Mayer M, Morales RJ, Meune C, Orlikowski D, Ovaert C, Prigent H, Saadi M, Sochala M, Tard C, Vaksman G, Walther-Louvier U, Eymard B, Stojkovic T, Ravaud P, Duboc D, Wahbi K. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data. *Eur Heart J.* 2021;42(20):1976-1984. doi: 10.1093/eurheartj/ehab054. PMID: 33748842.
75. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003725. PMID: 15106215.
76. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, Muntoni F; NorthStar Clinical Network. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(6):698-705. doi: 10.1136/jnnp-2012-303902. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23250964.
77. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(10):926-9. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00140-2. PMID: 12467747.

78. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, Straub V, Bushby K. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(6):470-5. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.002. Epub 2007 May 8. PMID: 17490881

V- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um número relativamente baixo de publicações sobre estudos de VFC em pacientes com DMD. Os dados encontrados demonstram a necessidade de estudos com maior casuística e com análise longitudinal. Isto possibilitaria melhor compreensão da relação de alterações eletrocardiográficas e da VFC com eventos cardiovasculares nesses pacientes, além de contribuir para um adequado controle, acompanhamento e, possivelmente, aumento da sobrevida.

Torna-se essencial, com isso, o seguimento longitudinal dos pacientes e extensão propedêutica com outros métodos de imagem como ecocardiograma com *strain* e ressonância magnética cardíaca, considerados padrão ouro para avaliação de fibrose miocárdica, a qual já pode estar presente em pacientes em torno de 7 anos de idade.

VI – APÊNDICES

APÊNDICE A: Distribuição da casuística

	N / %
Número de pacientes	27
Alteração genética	
Deleção	18 / 66,7%
Duplicação	1 / 3,7%
Mutação	5 / 18,5%
Códon de parada	2 / 7,4%
Sem informação	1 / 3,7%
Idade (anos)	
Média	11,9
Desvio Padrão	4,0
Mínimo	6,0
Máximo	18,0
Idade de início de sintomas (anos)	
Média	3,7
Desvio Padrão	1,8
Mínimo	1,0
Máximo	9,0
Idade de diagnóstico (anos)	
Média	5,6
Desvio Padrão	1,6
Mínimo	3,0
Máximo	9,0
Tempo de cadeira de rodas (anos)	
Média	4,5
Desvio Padrão	2,6
Mínimo	1,0
Máximo	9,0
Peso (Kg)	
Média	44,9
Desvio Padrão	17,4
Mínimo	20,0
Máximo	83,0
Estatura (m)	
Média	1,42
Desvio Padrão	0,21
Mínimo	1,07
Máximo	1,68
IMC (kg/m ³)	
Média	21,5
Desvio Padrão	4,9
Mínimo	11,7
Máximo	30,7
FR (irpm)	
Média	27,0
Desvio Padrão	2,7
Mínimo	16,0
Máximo	25,0
FC (bpm)	
Média	99,4
Desvio Padrão	15,0
Mínimo	73,0
Máximo	125,0
FEVE (%)	
Média	60,0
Desvio Padrão	0,9
Mínimo	34,0
Máximo	71,0

APENDICE B: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 6-8 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**(Idade 6 a 8 anos)**

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa: "Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras", que será desenvolvida pelas professoras Juliana Gurgel-Giannetti, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e pela pesquisadora/mestranda Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa. Esta pesquisa será feita para saber como foi a história da sua doença e como seu corpo reagiu aos. Tudo isto poderá nos ajudar a compreender melhor a distrofia muscular de Duchenne e nos ajudar no tratamento de outras crianças e adolescentes com esta doença.

Durante a pesquisa vamos conversar e analisar seu registro (prontuário) de atendimento no hospital. Esta conversa pode cansar um pouco, mas ela será feita em 10 minutos, durante sua consulta na frente de seu pai, sua mãe ou seu responsável.

Você, também, irá fazer exames. Para o exame de sangue, um profissional do laboratório do Hospital das Clínicas irá colher o sangue na veia do seu braço. Pode ocorrer dor, mancha de sangue na pele, sensação de desmaio ou desmaio, mas isto será feito por pessoas específicas que sabem evitar e tratar esses desconfortos.

Outro exame é o eletrocardiograma com a colocação de eletrodos, que são placas de plástico, no peito, podendo gerar incômodo mínimo para você, mas ele será feito em 1 minuto. No dia deste exame, haverá outro, chamado Holter, também com eletrodos no peito e um gravador pequeno colocado no cinto. Este exame é feito para ver os batimentos do coração durante 24 horas. No outro dia, será retirado o gravador e os eletrodos.

Outro exame é o ultrassom do coração (ecocardiograma) que pode ocasionar uma pressão no peito ao ser colocado o aparelho para ver a imagem do seu coração, mas a (o) médica (o) que irá fazer o exame no Hospital das Clínicas pode fazer uma pressão menor e ela (e) sabe fazer o exame.

A ressonância magnética é um exame para ver melhor a alteração do coração que pode ocorrer na sua doença. Ele não tem irradiação (raios), é mais demorado, mais ou menos uns 30 minutos, será feito na posição deitada e pode gerar desconforto durante a realização. Caso você se sinta mal, o exame poderá ser interrompido. Este exame será feito na Clínica Axial por uma pesquisadora habilitada. Todos esses exames fazem parte do tratamento de sua doença, assim como as consultas que serão feitas durante, pelo menos, 5 anos.

Você pode aceitar ou não e isto não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas. A sua participação é voluntária. Seus pais ou você não terão nenhum gasto e

Rubrica da criança:

1

Rubrica do pesquisador:

também não ganharão nenhum dinheiro para participar. Você poderá sair da pesquisa, a qualquer momento, se você ou seu pai, mãe ou responsável quiserem, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa os dados ficarão guardados com a pesquisadora que não irá divulgar o seu nome e irá usar os dados somente para esta pesquisa. Caso queira, você, seu pai, mãe ou responsável poderão pedir quaisquer informações às pesquisadoras.

Eu, _____, li as informações deste documento, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar da pesquisa e assino por minha vontade. Recebi um documento igual a este assinado pela pesquisadora.

Assinatura da criança:-----

DATA:-----

Assinatura da pesquisadora:-----

DATA: -----

Telefones e Endereços para Contato:

Professoras Juliana Gurgel-Giannetti e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e as mestrandas Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa:

Fone: 3409-9746 ou 3409-9717. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG:

Fone: 3309-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

Rubrica da criança:

Rubrica do pesquisador:

2

APÊNDICE C: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 9-12 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Idade 9 a 12 anos)

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa: "Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras", que será desenvolvida pelas professoras Juliana Gurgel-Giannetti, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e pela pesquisadora/mestranda Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa. Esta pesquisa será feita para saber como foi a história da sua doença e como foi a resposta aos remédios. Tudo isto poderá nos ajudar a compreender melhor a distrofia muscular de Duchenne e contribuir para o tratamento de outras crianças e adolescentes com esta doença.

A pesquisa consistirá de uma conversa e da verificação de seu registro (prontuário) de atendimento no hospital. Esta conversa pode cansar um pouco, mas ela será feita em 10 minutos e durante sua consulta na frente de seu pai, sua mãe ou seu responsável.

Você, também, irá fazer exames. Para o exame de sangue, um profissional do laboratório do Hospital das Clínicas irá colher o sangue na veia do seu braço. Pode ocorrer dor, mancha de sangue na pele, sensação de desmaio ou desmaio, mas isto será feito por profissionais que sabem evitar esses desconfortos e tratar os mesmos.

Outro exame é o eletrocardiograma com a colocação de eletrodos (placas de plástico) no peito, podendo gerar desconforto mínimo para você, mas ele será feito em 1 minuto. No dia deste exame, haverá outro exame, chamado Holter, também com eletrodos no peito e um gravador pequeno colocado no cinto. Este exame é feito para ver os batimentos do coração durante 24 horas. No outro dia, será retirado o gravador e os eletrodos.

Outro exame é o ultrassom do coração (ecocardiograma) que pode ocasionar uma pressão no peito ao ser colocado o aparelho para ver a imagem do seu coração, mas a (o) médica (o) que irá fazer o exame no Hospital das Clínicas pode fazer uma pressão menor e ela (e) sabe fazer o exame.

A ressonância magnética é um exame para ver melhor a alteração do coração que pode ocorrer na sua doença. Ele não tem irradiação (raios), é mais demorado, mais ou menos uns 30 minutos, será feito na posição deitada e pode gerar desconforto durante a realização. Caso você se sinta desconfortável, o exame poderá ser interrompido. Este exame será feito na Clínica Axial por uma pesquisadora habilitada. Todos esses exames fazem parte do tratamento de sua doença, assim como as consultas que serão feitas durante, pelo menos, 5 anos.

Você pode aceitar ou não e isto não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas. A sua participação é voluntária. Seus pais ou você não terão nenhum gasto e

Rubrica da criança ou adolescente:

1

Rubrica do pesquisador:

também não ganharão nenhum dinheiro para participar. Você poderá sair da pesquisa, a qualquer momento, se você ou seu pai, mãe ou responsável quiserem, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa os dados ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora que não irá divulgar o seu nome e irá usar os dados somente para esta pesquisa. Caso queira, você, seu pai, mãe ou responsável poderão pedir quaisquer informações às pesquisadoras.

Eu, _____, li as informações deste documento, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar da pesquisa e assino por minha vontade. Recebi um documento igual a este assinado pela pesquisadora.

Assinatura da criança ou adolescente:_____

DATA:_____

Assinatura da pesquisadora:_____

DATA: _____

Telefones e Endereços para Contato:

Professoras Juliana Gurgel-Giannetti e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e as mestrandas Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa:

Fone: 3409-9746 ou 3409-9717. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG:

Fone: 3309-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

Rubrica da criança ou adolescente:

Rubrica do pesquisador:

2

APÊNDICE D: Termo de assentimento livre e esclarecido (idade 13-18 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TALE**(Idade 13 a 18 anos)**

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa: "Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras", que será desenvolvida pelas professoras Juliana Gurgel-Giannetti, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, dos departamentos de Pediatria e de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e pelas pesquisadoras/mestrandas Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa. O objetivo deste estudo é verificar as características, o tratamento e a evolução dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. Os dados coletados ajudarão a verificar como sua doença está e a compreender melhor as características deste quadro, podendo contribuir, também, para a melhoria na assistência a outros pacientes.

A pesquisa consistirá da coleta de dados, por meio de entrevista, da verificação de seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital, e da realização de exames. Esta entrevista pode resultar em algum desconforto, mas ela será feita em 10 minutos e durante sua consulta no ambulatório de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Você, também, será submetido aos exames de sangue para verificar a sua doença. A coleta de sangue será feita em veia do braço e pode resultar em dor, hematoma (mancha de sangue na pele), sensação de desmaio ou desmaio, mas será feita no laboratório do hospital e por profissionais habilitados que sabem evitar aqueles desconfortos e tratar os mesmos.

Outro exame é o eletrocardiograma com a colocação de eletrodos superficiais no peito e utilização de gel, podendo gerar desconforto mínimo para você, mas ele será feito em 1 minuto. No dia deste exame, haverá outro exame, chamado Holter, que usará também eletrodos no peito e um gravador pequeno colocado no cinto. Este exame é feito para ver os batimentos do coração durante 24 horas. No outro dia, será retirado o gravador e os eletrodos. Em participantes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação nos pontos do peito onde serão colocados os eletrodos, sendo este o desconforto do exame.

Outro exame é o ultrassom do coração (ecocardiograma) que pode ocasionar uma pressão no peito ao ser colocado o aparelho "transdutor" para ver a imagem do seu coração, mas a (o) médica (o) que irá fazer o exame no Hospital das Clínicas pode fazer uma pressão menor e está habilitada (o) para fazer o exame.

A ressonância magnética é um exame para ver melhor a alteração do coração que pode ocorrer pela sua doença. Ela não tem irradiação, é mais demorado, em torno de 30 minutos, será feito na posição deitada, em um ambiente fechado, e pode gerar desconforto durante a realização. Possui restrição a pacientes com fobia a locais fechados, prótese metálica e portadores de marcapasso. Caso você se sinta desconfortável o exame poderá ser interrompido. Este exame será feito na Clínica Axial por uma pesquisadora habilitada. Todos esses exames fazem parte da investigação de sua doença, assim como as consultas que serão feitas durante, pelo menos, 5 anos.

Rubrica do participante:

1

Rubrica do pesquisador:

Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados por 5 anos, e ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora que assume o compromisso de preservar seu anonimato (não divulgar o seu nome) e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo, à pesquisadora responsável.

Eu, _____, declaro que li as informações do termo acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente. Recebi uma via igual a esta assinado pela pesquisadora.

Assinatura do participante:-----DATA:-----

Assinatura da pesquisadora:..... DATA: -----

Telefones e Endereços para Contato:

Professoras Juliana Gurgel-Giannetti e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e as mestrandas: Nathália Mussi Monteze, Monique Moraes de Sousa: Fone: 3409-9746 ou 3409-9617

Email: nathaliammonteze@gmail.com

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG: para dúvidas éticas Fone: 3409-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

Rubrica do participante:

Rubrica do pesquisador:

2

APÊNDICE E: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

(Pais e responsáveis)

O seu filho (a) está sendo convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa: "Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras", que será desenvolvida pelas professoras Juliana Gurgel-Giannetti, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, do departamentos de Pediatria e de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e pelas pesquisadoras/mestrandas Nathália Mussi Monteze e Monique Moraes de Sousa. O objetivo deste estudo é verificar as características, o tratamento e a evolução dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. Os dados coleta dos ajudarão a verificar como está a doença de seu filho (a) e a compreender melhor as características deste quadro, podendo contribuir, também, para a melhoria na assistência a outros pacientes.

A pesquisa consistirá da coleta de dados, por meio de entrevista, da verificação de seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital, e da realização de exames. Esta entrevista pode resultar em algum desconforto, mas ela será feita em 10 minutos e durante sua consulta no ambulatório de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Seu filho (a), também, será submetido aos exames de sangue para verificar a sua doença. A coleta de sangue será feita em veia do braço e pode resultar em dor, hematoma (mancha de sangue na pele), sensação de desmaio ou desmaio, mas será feita no laboratório do hospital e por profissionais habilitados que sabem evitar aqueles desconfortos e tratar os mesmos.

Outro exame é o eletrocardiograma com a colocação de eletrodos superficiais no peito e utilização de gel, podendo gerar desconforto mínimo para seu filho (a), mas ele será feito em 1 minuto. No dia deste exame, haverá outro exame, chamado Holter, que usará também eletrodos no peito e um gravador pequeno colocado no cinto. Este exame é feito para ver os batimentos do coração durante 24 horas. No outro dia, será retirado o gravador e os eletrodos. Em participantes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação nos pontos do peito onde serão colocados os eletrodos, sendo este o desconforto do exame.

Outro exame é o ultrassom do coração (ecocardiograma) que pode ocasionar uma pressão no peito ao ser colocado o aparelho "transdutor" para ver a imagem do seu coração, mas a (o) médica (o) que irá fazer o exame no Hospital das Clínicas pode fazer uma pressão menor e está habilitada (o) para fazer o exame.

A ressonância magnética é um exame para ver melhor a alteração do coração que pode ocorrer pela sua doença. Ela não tem irradiação, é mais demorado, em torno de 30 minutos, será feito na posição deitada, em um ambiente fechado, e pode gerar desconforto durante a realização. Possui restrição a pacientes com fobia a locais fechados, prótese metálica e portadores de marcapasso. Caso você se sinta desconfortável o exame poderá ser interrompido. Este exame será feito na Clínica Axial por uma pesquisadora habilitada. Todos esses exames fazem parte da investigação de sua doença, assim como as consultas que serão feitas durante, pelo menos, 5 anos.

Rubrica do participante:

1

Rubrica do pesquisador:

Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada o tratamento de seu filho(a) no Hospital das Clínicas da UFMG. A participação é voluntária. Você ou seu filho(a) não terão nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Seu filho (a) poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados por 5 anos, e ficarão sob a responsabilidade da pesquisadora que assume o compromisso de preservar seu anonimato (não divulgar o seu nome) e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo, à pesquisadora responsável.

Eu, -----, declaro que li as informações do termo acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente. Recebi uma via igual a esta assinado pela pesquisadora.

Assinatura do responsável:-----DATA:-----

Nome do participante:-----

Parentesco do responsável:-----

Assinatura da pesquisadora:..... DATA: -----

Telefones e Endereços para Contato:

Professoras Juliana Gurgel-Giannetti e Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e as mestrandas: Nathália Mussi Monteze, Monique Moraes de Sousa: Fone: 3409-9746 ou 3409-9617

Email: nathaliammonteze@gmail.com

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG: para dúvidas éticas Fone: 3409-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

Rubrica do participante:

Rubrica do pesquisador:

APÊNDICE F: Ficha clínica

Linha de pesquisa: Análise eletrocardiográfica e Holter de pacientes com distrofia de Duchenne. FICHA CLÍNICA

Nome: _____ Data de nascimento: _____

Endereço: _____

Mãe: _____ Pai: _____

Telefone: _____ Registro: _____

Data do exame: _____

Idade dos sintomas: _____ Idade diagnóstico: _____ Idade cadeira rodas: _____

Medicações em uso: _____

1. Mutação genética: _____

Exons: _____

2. Avaliação respiratória

- Uso de suporte ventilatório:

 não sim _____

3. Espirometria:

Data: _____

Capacidade vital : _____

Pico de fluxo: sentado _____ deitado: _____

4. Presença de escoliose: não sim. Grau _____

5. Avaliação cardiológica inicial

- Queixas ou sintomas cardiovasculares:

- Exame físico

Peso: _____ Kg Estatura: _____ cm SC: _____

FR: _____ irpm PA: _____ mmHg sentado (MSD)

FC: _____ bpm PA: _____ mmHg sentado (MSE)

 Ritmo cardíaco alterado? _____ B3 B4 Hipofonese de bulhas Sopros _____ Hepatomegalia? _____

Examinador/Carimbo:

VII - ANEXO

ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras.

Pesquisador: Juliana Gurgel Giannetti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27491219.3.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.990.285

Apresentação do Projeto:

O estudo "Análise eletrocardiográfica, ecocardiográfica e por ressonância nuclear magnética de pacientes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras" trata-se de um estudo observacional, prospectivo e longitudinal a ser realizado em pacientes com distrofia de Duchenne nos Ambulatórios de Neurologia e Cardiologia Pediátricos do Hospital das Clínicas da UFMG. A hipótese do estudo é que tanto os participantes com distrofia de Duchenne quanto suas mães possam apresentar anormalidades segmentares miocárdicas. Estas anormalidades serão estudadas através dos exames de ecocardiografia com doppler e ressonância nuclear magnética (RNM). Serão incluídos sujeitos com idade entre 0 e 18 anos no primatendimento com o diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e que iniciarão acompanhamento regular nos ambulatórios de Cardiologia e Neurologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. As mães dos participantes que forem portadoras da mutação do gene da distrofina também serão convidadas a participar da pesquisa. Serão excluídos os participantes faltosos às consultas (mais que duas consultas no período de um ano), com pobre adesão ao tratamento medicamentoso (uso irregular, ou uso de menor número de medicamentos que os prescritos), com distrofia muscular de Becker ou que possuam marca-passo ou prótese valvar. Serão incluídos 60 participantes com distrofia de Duchenne e 60 genitoras. Todos os participantes que aceitarem participar do projeto realizarão entrevista padronizada, coleta de sangue, ECG e Holter. Todos os participantes com distrofia de Duchenne realizarão ecocardiografia e RNM. Apenas as genitoras com indicação médica realizarão

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.990.285

ecocardiografia e RNM. Os participantes serão acompanhados por 5 anos quanto a desfechos clínicos e laboratoriais (obtidos através de revisão de prontuários).

Objetivo da Pesquisa:

Principais:

- 1) estudar a correlação das alterações eletrocardiográficas (onda Q patológica, relação R/S nas precordiais direitas, dispersão do intervalo QT), da variabilidade da frequência cardíaca, das alterações ecocardiográficas e da ressonância nuclear magnética cardíaca em crianças e adolescentes ou adultos com distrofia de Duchenne
- 2) analisar as alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e da ressonância cardíaca das genitoras dos pacientes
- 3) verificar a proporção de associação entre as alterações nos participantes com distrofia de Duchenne e das genitoras.

Secundários:

- 4) correlacionar as alterações genótipo-fenótipo
- 5) avaliar a associação entre a presença de realce tardio com anormalidades segmentares do ecocardiograma e alterações eletrocardiográficas
- 6) avaliar a evolução das alterações clínicas e laboratoriais no período de até 5 anos, entre os sobreviventes com distrofia de Duchenne e de suas genitoras

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação de riscos e benefícios esta bem descrita na plataforma e no TCLE. Os pesquisadores informam que o estudo será realizado considerando os exames e o tratamento dentro da rotina de atendimento do serviço e que este tratamento será realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas na literatura. Os exames complementares serão indicados segundo a recomendação da Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca para pacientes em tratamento de distrofia muscular de Duchenne. Os riscos da coleta de sangue são os inerentes a punção venosa periférica que será realizada por profissional habilitado. Os exames de eletrocardiograma e de Holter implicam em colocação de eletrodos superficiais no tórax e utilização de gel, gerando desconforto mínimo para os pacientes. Pode ser necessária depilação do tórax em participantes do sexo masculino. Para a realização do Doppler ecocardiograma, pode ser necessária uma compressão no tórax, resultando em certo desconforto, o que é controlado pela aplicação de menor pressão por meio do transdutor. A RNM é um exame que não utiliza radiação; todavia costuma ter duração entre 20 e 30 minutos, e pode gerar algum desconforto durante sua realização. Os autores referem que

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.990.285

caso o paciente se sinta desconfortável, o exame poderá ser interrompido. Os benefícios descritos pelos pesquisadores são: indiretos) ampliar o conhecimento a respeito de critérios prognósticos e possibilitar a estratificação de risco para acompanhamento e tratamento dos pacientes com diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne e suas genitoras; diretos) os participantes poderão ter o diagnóstico de cardiopatia mais precocemente, antes do aparecimento de sintomas e sinais, assim como as genitoras, com impacto favorável em suas evoluções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia do estudo esta bem descrita. Trata-se de estudo observacional, sem intervenção, com relevância social e que atende aos preceitos éticos. O estudo foi aprovado nas Câmaras Departamentais do departamento de Pediatria (Parecer 1065/2029) e Clínica Medica (CLM89/2019). O projeto não possui instituição coparticipante. O estudo será financiado pelos pesquisadores e por um grupo de distrofia muscular de Duchenne que será responsável pela aquisição do aparelho de HOLTER. No entanto, este grupo não participara de nenhuma etapa da pesquisa ou divulgação de resultados, não gerando conflito de interesse.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram os seguintes termos:

- 1)Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2)Aprovação da GEP (GEPHC.pdf; 19/12/19)
- 3)Parecer Unidade Funcional da Pediatria (Parte 1 e 2 ; UnidedefuncionalPEDparte2.pdf e UnidedefuncionalPEDparte1.pdf; 19/12/19)
- 4)Parecer Unidade Funcional da Cardio (Parecer_unidade_funcionalCARDIO; 19/12/19)
- 5)Aprovação das Câmaras Departamentais do Departamento de Pediatria e Departamento de Clínica Medica (Parecer_departamentoCLM; Parecer_departamentoPED; 19/12/19)
- 6)Ficha Clínica – descrevendo as avaliações clínicas, laboratoriais, de imagem e eletrocardiográficos (Fichaclinica.pdf; 18/12/19)
- 7) TERMOS DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) (TALE_idade_13_a_18_anos.pdf, 24/03/2020; TALE_idade_9_a_12_anos.pdf, 08/03/2020; 1 TALE_idade_9_a_12_anos.pdf, 08/03/2020; TALE_idade_6_a_8_anos, 08/03/2020)
- 8)TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) para os pais ou responsáveis, maiores de 18 anos e genitoras (TCLEmaioresde18anos.pdf, 24/03/2020; TCLEgenitoras.pdf, 08/03/2020; TCLEpaiseresponsaveis.pdf, 08/03/2020)
- 9)Projeto de pesquisa (ProjetedepesquisasobreDuchenneecardiopatia1.pdf; 18/12/19)

Os termos apresentados estão adequados.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.990.285

Recomendações:

As modificações solicitadas pela diligência gerada pelo parecer consubstanciado do CEP número 3902912 foram todas atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou, S.M.J. favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1451265.pdf	24/03/2020 22:16:30		Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_parecer.pdf	24/03/2020 22:14:44	Nathália Mussi Monteze	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores_de_18_anos.pdf	24/03/2020 21:52:04	Nathália Mussi Monteze	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_idade_13_a_18_anos.pdf	24/03/2020 21:51:34	Nathália Mussi Monteze	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_idade_9_a_12_anos.pdf	08/03/2020 19:59:29	Nathália Mussi Monteze	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_idade_6_a_8_anos.pdf	08/03/2020 19:59:21	Nathália Mussi Monteze	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_e_responsaveis.pdf	08/03/2020 19:59:11	Nathália Mussi Monteze	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/C 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.990.285

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_genitoras.pdf	08/03/2020 19:58:50	Nathália Mussi Monteze	Aceito
Outros	GEPHC.pdf	19/12/2019 08:35:40	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	UnidadefuncionalPEDparte2.pdf	19/12/2019 08:35:26	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	UnidadefuncionalPEDparte1.pdf	19/12/2019 08:34:58	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	Parecer_unidade_funcionalCARDIO.pdf	19/12/2019 08:31:45	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	Parecer_departamentoCLM.PDF	19/12/2019 08:31:29	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	Parecer_departamentoPED.pdf	19/12/2019 08:31:09	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/12/2019 08:30:28	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Outros	Fichaclinica.pdf	18/10/2019 09:13:29	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodepesquisasobreDuchenneecardiopatia1.pdf	18/10/2019 09:09:04	Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Abril de 2020

Assinado por:

Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br