

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

KELLY CRISTINA SAAD SIMPLICIO

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS SUBCLÍNICAS PRECOCES
NAS DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE E
BECKER NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Fayez Bahmad Junior

**BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL
2022**

KELLY CRISTINA SAAD SIMPLICIO

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS SUBCLÍNICAS PRECOCES
NAS DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE E
BECKER NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

APROVADO EM _____

BANCA EXAMINADORA

Presidente Prof. Dr. Fayez Bahmad Junior

Membro Titular: Prof. Dr. Osório Luís Rangel de Almeida

Membro Titular: Prof^a. Dr^a. Thaís Gomes Abrahão Elias

Membro Suplente: Prof^a. Dr^a. Larissa Vilela

Dedico este trabalho aos pacientes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker e às suas famílias, em reconhecimento aos seus desafios e esperanças.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre me inspirou e me fez capaz dos Seus propósitos.

Agradeço aos meus Pais, Pedro e Elionor, pela vida, amor, apoio e exemplo de trabalho incansável, e aos meus irmãos Karen, Keith e João Paulo, pela torcida! Lembro meus avós que, do Céu, certamente testemunham com vibração afetuosa a consumação deste trabalho.

Reconheço meu amado esposo Rogério e filhos Luísa e Vinícius, por toda a paciência e compreensão durante os desafios inerentes a uma tarefa como esta.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr., por todos os ensinamentos, reivindicações pelo esmero e por não me deixar desistir em tantos momentos de ansiedade e desalento.

Agradeço às estimadas Dr^a. Juliana Diniz e Dr^a. Manuela Cabral, pela disposição em fazer, tão laboriosamente, os exames propostos.

Minhas queridas amigas de vida e de especialidade, Dr^a. Clara Miyuki e Dr^a. Cristina Guerra: obrigada pelo incentivo, companheirismo, suporte e sugestões sempre muito bem vindos.

Minha estimada amiga Dr^a. Marne Almeida, gratidão pelas admoestações reiteradamente favoráveis e pelo auxílio minucioso na revisão do manuscrito.

Ao Hospital da Criança de Brasília e à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, obrigada por todo o apoio institucional.

***“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes,
não tivesse tentado o impossível.”***

(Max Weber)

RESUMO

Introdução: As distrofinopatias, especialmente as Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB), são as doenças neuromusculares mais frequentes na infância. Após o advento das intervenções ventilatórias e da corticoterapia, a cardiomiopatia distrófica (CD) passou a figurar como maior causa de mortalidade. O diagnóstico da CD, entretanto, ainda é tardio pela sua natureza pouco sintomática. A busca ativa pode possibilitar cardioproteção precoce e, conseqüentemente, melhor prognóstico, enquanto avançam as pesquisas em terapias curativas. Os exames de imagem não invasivos já se consolidaram como instrumentos definitivos desta avaliação. A validação de biomarcadores preditores, como por exemplo o pro-BNP, pode auxiliar na detecção e estratificação de risco da CD.

Objetivos: avaliar as alterações subclínicas detectáveis pela ecocardiografia com estudo da deformação miocárdica em DMD e DMB e sua correlação com o pro-BNP em uma coorte masculina pediátrica de um ambulatório de referência de doenças neuromusculares. **Métodos:** estudo observacional e analítico de delineamento longitudinal e prospectivo com crianças e adolescentes portadores de DMD e DMB acompanhadas no Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) – Distrito Federal - Brasil. Foram realizados revisão de prontuário, exame clínico, eletrocardiograma, exames laboratoriais, ecocardiograma e Holter, com intervenção após os primeiros exames, quando indicada, e reavaliação clínica e com exames em outros dois tempos. Foram realizadas análise descritiva e de associação, concordância e correlação por meio do programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

Resultados: Foram incluídos no estudo 28 meninos (27 DMD e 1 DMB), com idade média de 10,1 anos, sendo mais de 70% assintomáticos e sem alterações do exame físico cardiovascular, 90% sem alterações funcionais ao ecocardiograma convencional e 93,75% com alterações do *strain* global longitudinal (SGL). A fração de encurtamento (FEnc) e a fração de ejeção-Teicholz (FEVE-Tz) diminuíram significativamente ao longo do estudo, a intervenção não alterou os parâmetros durante o seguimento médio de 6 meses e não houve concordância entre o Pro-BNP e o SGL, sendo esta análise possivelmente prejudicada pela ausência de valores normais de SGL. **Conclusões:** ecocardiografia *speckle tracking* detectou disfunção

miocárdica subclínica em pacientes ainda muito jovens, e não houve concordância com os valores de Pro-BNP. A FEVE-Tz e a FEnc diminuíram significativamente e a intervenção não alterou os parâmetros ecocardiográficos ao longo do estudo.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Distrofia Muscular de Becker; Ecocardiografia; Fator Natriurético; Cardiomiopatia.

SUMMARY

Introduction: Dystrofinopathies, especially Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker (BMD), are the most frequent neuromuscular diseases in childhood. After the advent of ventilatory interventions and corticosteroid therapy, dystrophic cardiomyopathy (DC) became the major cause of mortality. The diagnosis of DC, however, is still delayed due to its asymptomatic nature. Active search can enable early cardioprotection and, consequently, a better prognosis, while research in curative therapies advances. Noninvasive imaging has already been consolidated as definitive instruments of this evaluation. The validation of predictor biomarkers, such as pro-BNP, can help in the detection and stratification of CD risk. **Objectives:** to evaluate the subclinical alterations detectable by echocardiography with the study of myocardial deformation in DMD and BMD and its correlation with pro-BNP in a pediatric male cohort of a reference outpatient clinic for neuromuscular diseases. **Methods:** observational and analytical study of longitudinal and prospective design with children and adolescents with DMD and DMB followed at the Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) - Distrito Federal - Brazil. Medical records, clinical examination, electrocardiogram, laboratory tests, echocardiogram and Holter were performed, with intervention after the first tests, when indicated, clinical reassessment and with tests in two other times. Descriptive and association analysis, agreement and correlation was performed through the IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) program 23, 2015. The significance level used in the entire study was 5%. **Results:** The study included 28 boys (27 DMD and 1 BMD), with a mean age of 10.1 years, being more than 70% asymptomatic and without alterations in cardiovascular physical examination, 90% without functional alterations to conventional echocardiogram and 93.75% with changes in the longitudinal global strain (LGS). The shortening fraction and the ejection fraction - Teicholz decreased significantly throughout the study, the intervention did not change the parameters during the mean follow-up of 6 months and there was no agreement between Pro-BNP and LGS, and this analysis was possibly impaired by the absence of normal LGS values. **Conclusions:** speckle tracking echocardiography detected subclinical myocardial dysfunction in patients who were still very young, and there was no agreement with Pro-BNP values. Shortening fraction

and the ejection fraction - Teicholz decreased significantly and the intervention did not alter echocardiographic parameters throughout the study.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; Becker Muscular Dystrophy; Echocardiography; Natriuretic factor; Cardiomyopathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Representação esquemática do gene <i>DMD</i> e proteína distrofina.....	19
Figura 2 O complexo Distrofino-Glicano em uma célula do músculo esquelético	21
Figura 3 Mecanismos que levam à sobrecarga de cálcio nas células musculares distróficas.....	22
Figura 4 Sinal de Gowers	24
Figura 5 Estágios evolutivos da Distrofia de Duchenne.....	25
Figura 6 Algoritmo diagnóstico das distrofinopatias	30
Figura 7 Mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao envolvimento cardíaco na DMD	36
Figura 8 Consequências da deficiência de distrofina nos cardiomiócitos.....	37
Figura 9 Estágios da cardiomiopatia distrófica.....	38
Figura 10 Algoritmo de avaliação cardiológica.....	46
Figura 11 Progressão da cardiomiopatia em DMD e indicações terapêuticas.....	48
Figura 12 <i>Box-plot</i> comparando os 2 tempos para ECO – Fração de Encurtamento em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	64
Figura 13 <i>Box-plot</i> comparando os 2 tempos para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	64
Figura 14 <i>Box-plot</i> comparando os 3 tempos para ECO – Fração de Encurtamento em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	65
Figura 15 <i>Box-plot</i> comparando os 3 tempos para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	66
Figura 16 <i>Box-plot</i> comparando os pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para Z MASSA VE em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	70
Figura 17 Gráfico de dispersão correlacionando o parâmetro Z MASSA VE com o BNP no tempo 1 em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva dos dados clínicos de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	57
Tabela 2 - Análise descritiva dos dados clínicos (quantitativos) de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	60
Tabela 3 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 2 para ECO - Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	62
Tabela 4 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 3 para ECO - Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	62
Tabela 5 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 3 para ECO - Simpson em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	63
Tabela 6 - Análise de associação comparando os 2 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	63
Tabela 7 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	65
Tabela 8 - Análise de associação comparando os 2 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes sem intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	66
Tabela 9 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes sem intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	67
Tabela 10 - Análise de associação comparando os 2 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes com intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	67
Tabela 11 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes com intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	68

Tabela 12 - Análise de associação comparando pacientes com e sem capacidade ambulatorial no tempo 1 para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	68
Tabela 13 - Análise de associação comparando pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	69
Tabela 14 - Análise de associação comparando pacientes com troponina normal e alterada no tempo 1 para ECO – Z MASSA VE em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	70
Tabela 15 - Análise de concordância entre ECO 1 – Teicholz e 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	71
Tabela 16 - Análise de concordância entre ECO 1 – SP e 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	71
Tabela 17 - Análise de concordância entre ECO 1 – SGL e 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	71
Tabela 18 - Análise de concordância entre ECO 3 – Teicholz e 3º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	72
Tabela 19 - Análise de concordância entre ECO 3 – Simpson e 3º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	72
Tabela 20 - Análise de correlação entre ecocardiograma e o 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.....	73
Tabela 21 - Análise de correlação entre ecocardiograma e o 3º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	74
Tabela 22 - Análise de correlação entre ECO 1 - FEnc, cistatina C e ECO 1 - SGL em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AON - *Antisense Oligonucleotide*

ArrayCGH - hibridização de genoma comparativo de matriz

BB - Betabloqueador

BNP - *Brain Natriuretic Peptide* - Peptídeo Natriurético Atrial tipo B

BPM - batimentos por minuto

BRA - Bloqueador do Receptor de Angiotensina

CD - Cardiomiopatia Distrófica

CDG - Complexo Distrofino-Glicano

CDI - Cardiodesfibrilador Implantável

CKMB - Creatinoquinase Fração MB

CMD - Cardiomiopatia Dilatada

CMD-X - Cardiomiopatia Dilatada ligada ao X

CMS - Células Musculares Satélites

CPK - Creatinoquinase

CRISPR - *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

DAV - Dispositivos de Assistência Ventricular

DDVE - Diâmetro Diastólico Final de Ventrículo Esquerdo

DM - Distrofias Musculares

DMB - Distrofia Muscular de Becker

DMD - Distrofia Muscular de Duchenne

ECG - Eletrocardiograma

ECO - Ecocardiograma

ERO - Espécies Reativas de Oxigênio

FC - Frequência Cardíaca

FDA - *Food and Drug Administration*

FE - Fração de Ejeção

FEnc - Fração de Encurtamento

FEVE - Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo

FEVE-Tz - Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo por Teicholz

FN-kB - Fator Nuclear kappa B

GGT - Gama Glutamil Transferase

HCB - Hospital da Criança de Brasília

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
IC - Insuficiência Cardíaca
ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IGF1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (ou Somatomedina C)
IMC - Índice de Massa Corporal
iNOS - Óxido Nítrico Sintase Induzível
kDa - Quilodaltons
LDH - Lactato Desidrogenase
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
MEC - Matriz Extracelular
MLPA - Amplificação de Sonda Dependente de Ligação Multiplex
nNOS - Óxido Nítrico Sintase Cerebral
NO - Óxido Nítrico
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAS - Pressão Arterial Sistólica
RMC - Ressonância Magnética Cardíaca
RNM - Ressonância Nuclear Magnética
RT - Realce Tardio
RyR2 - Receptor de Rianodina tipo 2
SGC ou SC - Strain Global Circunferencial
SGL - Strain Global Longitudinal
SR - Strain Radial
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TGO – Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP - Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TNF - Fator de Necrose Tumoral
Tnl - Troponina I
VE - Ventrículo Esquerdo
Z - Desvio Padrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	DISTROFINOPATIAS	19
2.1.1	Classificação	23
2.1.1.1	Distrofia Muscular de Duchenne	23
2.1.1.2	Distrofia Muscular de Becker	23
2.1.1.3	Cardiomiopatia dilatada ligada ao X	23
2.1.2	Epidemiologia	23
2.1.3	Principais Manifestações Clínicas	24
2.1.3.1	Distrofia Muscular de Duchenne	24
2.1.3.2	Distrofia Muscular de Becker	27
2.1.3.3	Cardiomiopatia Dilatada ligada ao X	28
2.1.3.4	Fenótipos intermediários	28
2.1.4	Diagnóstico	28
2.1.5	Tratamento	31
2.1.5.1	Farmacológico	31
2.1.5.2	Não farmacológico	32
2.1.5.2	Perspectivas futuras	33
2.2	MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES EM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E DE BECKER	34
2.2.1	Fisiopatologia	34
2.2.2	Epidemiologia e Quadro Clínico	38
2.2.3	Exames Complementares	40
2.2.4	Biomarcadores Séricos	42
2.2.4.1	Creatinoquinase	42
2.2.4.2	Troponina I	43
2.2.4.3	Peptídeos natriuréticos plasmáticos	43
2.2.4.4	Cistatina C	45
2.2.5	Manejo Cardiológico	45
2.2.5.1	Farmacológico	46

2.2.5.2 Não farmacológico	47
2.2.6 Importância do Diagnóstico Cardiológico Precoce e Impacto na Morbimortalidade	49
3 OBJETIVOS.....	50
3.1 GERAL	50
3.2 ESPECÍFICOS	50
4 MÉTODOS.....	51
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	51
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	53
4.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	53
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	55
5 RESULTADOS.....	56
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA.....	56
5.2 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO, CONCORDÂNCIA E CORRELAÇÃO.....	61
6 DISCUSSÃO.....	76
7 CONCLUSÃO.....	83
8 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES.....	84
9 REFERÊNCIAS	85
ANEXOS	
A- Questionário Projeto de Pesquisa – Neuromusculares (1ª consulta).....	98
B- Parecer Consubstanciado Nº 41540620.4.0000.0030 – CEP FCS/UnB.....	101
C- Parecer Consubstanciado Nº 41540620.4.3001.5553 – CEP FEPECS.....	112
D- Artigo Científico submetido à publicação.....	115

1 INTRODUÇÃO

As distrofinopatias são as distrofias musculares mais comuns na infância, secundárias à deficiência de distrofina, a qual ocorre por mutação genética, e que afeta predominantemente os músculos estriados, leva à fraqueza muscular e, com progressão variável, à insuficiência cardiorrespiratória. Tais mutações genéticas causam dois principais fenótipos: Distrofia Muscular de Duchenne e Distrofia Muscular de Becker (1,2). A Cardiomiopatia Dilatada ligada ao X também é uma manifestação da deficiência de distrofina, porém sem acometimento muscular esquelético (3).

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) foi, durante a primeira metade do século XIX, a primeira distrofinopatia mais bem caracterizada, inicialmente descrita na Inglaterra e na Itália, por meio de relatos de pacientes que apresentavam uma “hipertrofia aparentemente paradoxal de músculos severamente fracos” (4). Seu nome se deve ao Dr. Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne, neurologista francês, que, embora não tenha sido o descritor original, contribuiu para definir suas características clínicas em 1868 (2,5).

A Distrofia Muscular de Becker (DMB) é uma doença mais leve, de início mais tardio e progressão mais lenta que a DMD, uma vez que a distrofina é parcialmente funcional (1).

Desde então, têm sido crescentes os estudos sobre a importância da distrofina para a estrutura e integridade muscular, assim como sobre os marcos clínicos importantes deste grupo de doenças (6).

Apesar de ainda não haver cura definitiva, os corticoides sistêmicos instituídos desde a década de 90 ajudaram a retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida (6).

Historicamente, a insuficiência respiratória foi a principal causa de mortalidade na DMD, mas a assistência multidisciplinar e o suporte ventilatório mais precoce e eficaz aumentaram a longevidade dos pacientes (7). Com a melhora da sobrevida, no século XXI a cardiomiopatia distrófica ganhou maior relevância, demandando avaliações cardiológicas e intervenções antes mesmo da deterioração clínica (8).

Pesquisas em terapias gênicas que buscam restaurar a expressão do gene da distrofina vêm ganhando impulso e se mostrando promissoras, mas ainda enfrentam desafios críticos (9).

Muito se avançou no entendimento da fisiopatologia das alterações cardíacas, mas o diagnóstico ainda é tardio e os tratamentos preventivos e paliativos disponíveis não melhoraram substancialmente o prognóstico. Esforços ainda devem ser empregados para diagnosticar ativa e precocemente a cardiomiopatia, por meio de biomarcadores cardíacos, tais como a troponina e o peptídeo natriurético tipo B (BNP), e métodos de imagem sensíveis para disfunção subclínica, já que as manifestações clínicas são muitas vezes ausentes, especialmente na fase inicial (10).

Nossa pesquisa objetivou avaliar as alterações subclínicas detectáveis pela ecocardiografia com estudo da deformação miocárdica em DMD e DMB e sua correlação com o BNP em uma coorte pediátrica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DISTROFINOPATIAS

Distrofinopatias são desordens neuromusculares que abrangem especificamente um espectro de distrofias musculares progressivas causadas pela ausência ou decréscimo da função da proteína distrofina (11).

A distrofina é o produto proteico do *gene DMD* (gene de codificação da distrofina), o maior do genoma humano (figura 1), localizado no braço curto do cromossomo 21, por isso configurando as doenças relacionadas como ligadas ao X - herdadas como um traço recessivo. Mutações “de novo” ocorrem em um terço dos casos (12). Por ser de grande tamanho e complexidade, há grande probabilidade de uma mutação interferir no produto deste gene.

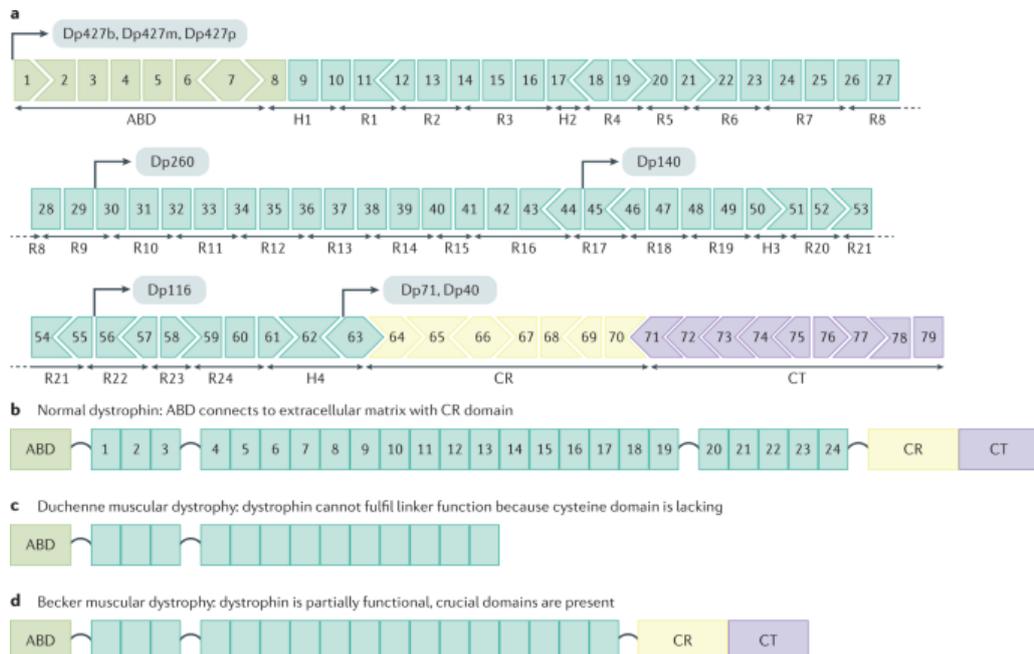


Figura 1 Representação esquemática do gene *DMD* e proteína distrofina.

Fonte: Duan, 2021 (1).

A distrofina possui forma de bacilo, contém aproximadamente 2,4 milhões de pares de bases e codifica 79 éxons (13,14).

Mutações no gene *DMD* comprometem a produção da principal isoforma muscular da distrofina (Dp427m), causando a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), a Distrofia Muscular de Becker (DMB) e a Cardiomiopatia Dilatada ligada ao cromossomo X (14).

Os diferentes espectros da doença podem ser explicados, com algumas exceções, pela hipótese da regra do quadro de leitura. Mutações que retêm o quadro de leitura geram uma proteína encurtada, parcialmente funcional, com 10 a 40% da quantidade normal, levando a um quadro mais leve, como na DMB. (15). Mutações que interrompem o quadro de leitura causam parada prematura da transcrição e perda da distrofina, que se torna virtualmente ausente, causando a DMD. Pode-se alterar, portanto, a regulação transcricional do gene *DMD* em diferentes pontos (1,12).

Já foram encontradas mais de 7.000 diferentes mutações em pacientes com DMD ou DMB. Aproximadamente 60-70% das mutações em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) são deleções, 5-15% são duplicações e 20% são mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções. Em pacientes com Distrofia Muscular de Becker (DMB), por outro lado, 60-70% das mutações são deleções, 20% são duplicações e 5-10% são mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções (1). As deleções e duplicações se agrupam em regiões do *gene DMD* localizadas nos éxons 45–55 em 47% e nos éxons 3–9 em 7% dos pacientes com DMD (1,16,17).

Existem várias isoformas da distrofina, que variam em massa molecular de aproximadamente 71 a 427 quiloDaltons (kDa) (18). Esta proteína distribui-se amplamente no corpo, em tecidos como músculos estriados voluntários, coração, sistema nervoso central, olhos, trato gastrointestinal e sistema vascular. A principal isoforma da distrofina tem peso molecular de 427 kDa e é expressa em células musculares, onde está localizada no lado citoplasmático do sarcolema (19), intimamente ligada a um complexo associado ao sarcolema (complexo distrofino-glicano - CDG), e a uma rede mais ampla que inclui proteínas-chave pertencentes ao citoesqueleto intracelular e ao conjunto microtubular, à lâmina basal e à matriz extracelular, várias proteínas da membrana plasmática e componentes citosólicos (18).

A distrofina tem funções estruturais e regulatórias, sendo responsável principalmente pela integridade e estabilidade da membrana muscular (sarcolema), protegendo-a de danos relacionados à contração, e pela fixação mecânica à actina filamentosa, a fim de transmitir a força contrátil para a região extracelular

(11,19) (figura 2). As funções extramusculares da distrofina ainda não são totalmente compreendidas, já que há alta diversidade de suas isoformas que diferem em localização, tamanho e regulação de expressão, o que caracteriza tais distrofias como distúrbios multissistêmicos e com amplas possibilidades de pesquisa (19).

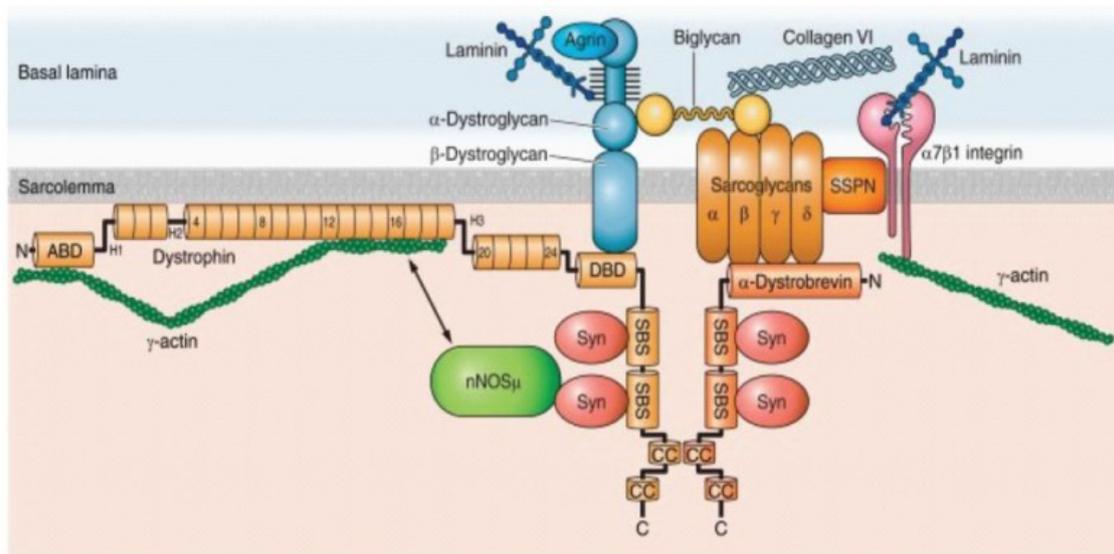


Figura 2 O complexo Distrofina-Glicano (CDG) em uma célula do músculo esquelético.

Fonte: Tsuda, 2017 (12).

A ausência total ou parcial da distrofina, a qual corresponde a 5% de todas as proteínas citoesqueléticas, predispõe a membrana sarcolêmica a danos oxidativos, penetração de cálcio (figura 3) e necrose das fibras musculares, resultando em degeneração muscular progressiva. Ao longo do tempo, com ciclos de degeneração / regeneração, ocorre fibrose e substituição gordurosa do tecido muscular (12).

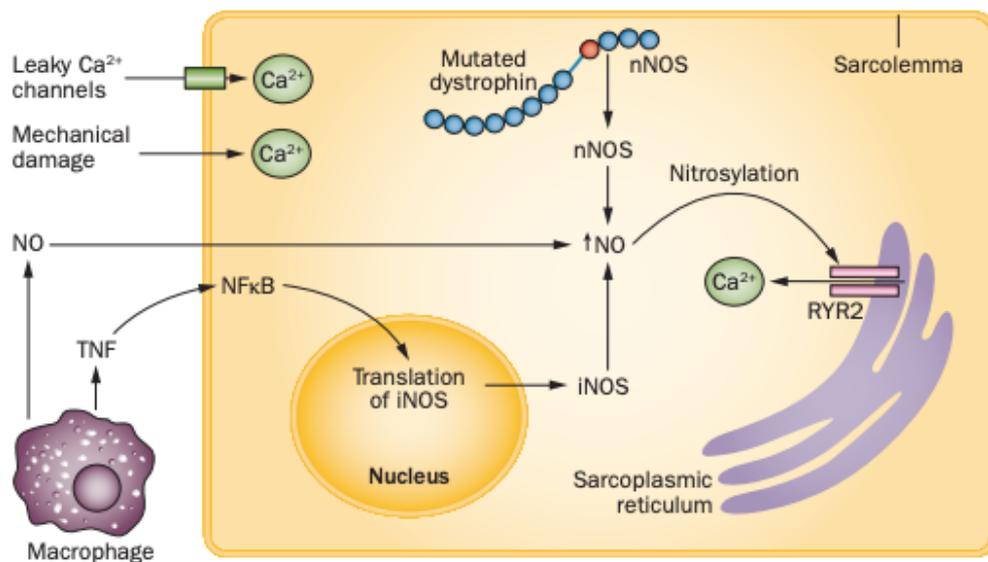


Figura 3 Mecanismos que levam à sobrecarga de cálcio nas células musculares distroóficas.

Abreviaturas: iNOS, óxido nítrico sintase induzível; NFκB, fator nuclear κB; nNOS, óxido nítrico sintase neuronal; NO, óxido nítrico; RyR2, receptor rianodina 2; TNF, fator de necrose tumoral.

Fonte: Finsterer, 2014 (3).

O cálcio pode vir do espaço extracelular (por meio de dano mecânico à membrana ou canais de cálcio ativados por estiramento) ou ser liberado pelo retículo sarcoplasmático, o que ocorre após regulação positiva de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) ou óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), que aumenta a concentração citosólica de NO, resultando em hipernitrosilação e abertura do receptor de rianodina sarcoplasmático (RyR2), levando à liberação adicional de cálcio no citoplasma. Distrofina truncada não possui parte do sítio de ligação para nNOS, resultando em sua localização citosólica incorreta e produção aumentada de óxido nítrico (NO). Macrófagos extracelulares também liberam NO (3).

2.1.1 Classificação

As distrofinopatias ocorrem em três manifestações clínicas distintas:

2.1.1.1 Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

Forma mais comum de distrofia muscular hereditária na infância, causada pela ausência de distrofina, de início precoce (2-5 anos), levando a dificuldades motoras progressivas, até perda da deambulação entre 11-13 anos e evolução com complicações respiratórias e cardíacas, o que naturalmente reserva o prognóstico (20).

2.1.1.2 Distrofia Muscular de Becker (DMB): a distrofina está presente, porém em quantidades menores ou parcialmente funcional (21). Nesta distrofia, a fraqueza muscular é de início mais tardio e a expectativa de vida mais longa (20).

2.1.1.3 Cardiomiopatia dilatada ligada ao X: entidade em que há muito pouco ou nenhum envolvimento do músculo esquelético, restringindo-se praticamente a uma forma de cardiomiopatia familiar que ocorre entre o final da adolescência e o início dos vinte anos, com deterioração progressiva, ou insidiosamente na metade da idade adulta (12).

2.1.2 Epidemiologia

As distrofinopatias afetam todas as raças e etnias igualmente. A prevalência ao nascimento é de aproximadamente 2,9 para 10.000 meninos nascidos vivos (1:3.500) para DMD e de 0,54 para 10.000 meninos nascidos vivos (1:18.500) para DMB (11).

Em recente revisão sistemática e metanálise, a prevalência global de DMD e DMB foi estimada em 4,6 e 1,6 por 100.000 pessoas, respectivamente (21). Mesmo com as dificuldades metodológicas descritas neste trabalho, há inquestionável relevância desta informação tanto para o diagnóstico precoce e exato, como para o aconselhamento genético e para que se alcancem intervenções mais adequadas.

2.1.3 Principais Manifestações Clínicas

2.1.3.1 Distrofia Muscular de Duchenne

Na DMD, ocorrem dano muscular e degeneração progressivos, o que leva à fraqueza muscular, atraso motor, compensações posturais, riscos de contraturas, deformidades, o que evolui até a perda de deambulação por volta dos 12 anos de idade, insuficiência respiratória e cardiomiopatia. O comprometimento cardiorrespiratório é o que geralmente resulta em morte no final da adolescência, na ausência de intervenções (22).

Distrofia Muscular de Duchenne é frequentemente detectada devido ao atraso no desenvolvimento em conjunto com fraqueza contrátil, marcha mais lenta e sinal de Gowers, indicando fraqueza dos músculos proximais do quadril e da coxa, que requer a ajuda de ambas as mãos e braços para endireitar o corpo e chegar à posição ereta (17) (figura 4).

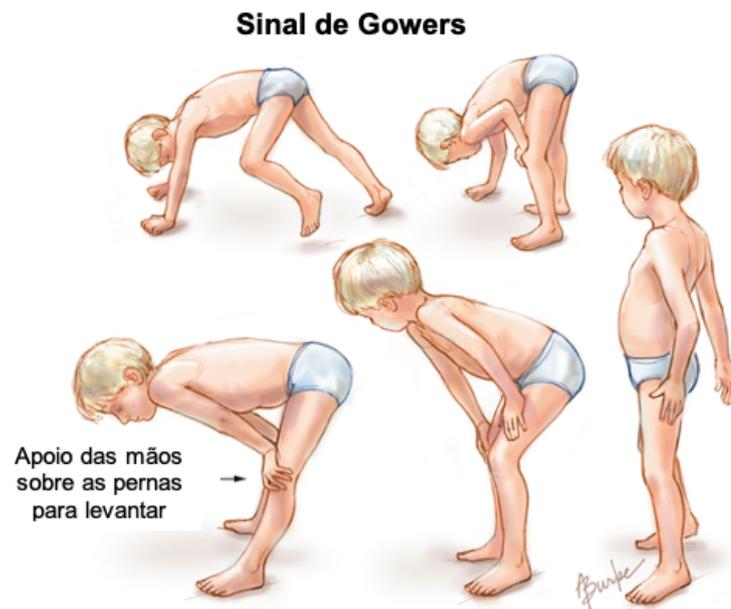


Figura 4 Sinal de Gowers.

Fonte: Papo, 2021 (23); Ohlendieck, 2021 (17)

Na marcha, ocorrem evolutivamente mudanças na cadência, inclinação pélvica anterior e dorsoflexão, e sua avaliação deve ser adequada para a correta previsão da progressão da doença, bem como para o monitoramento do tratamento medicamentoso e intervenções fisioterapêuticas. Complicações comuns são as

contraturas de flexão da articulação do quadril, joelho e tornozelo. A fraqueza muscular progressiva também afeta a resistência óssea devido à baixa densidade mineral em pacientes com DMD, levando à fragilidade esquelética, especialmente em associação à terapia prolongada com glicocorticoides. Os principais estágios de desenvolvimento da doença são as quedas frequentes, dificuldades para subir escadas, andar na ponta dos pés e andar bamboleante, seguidos por limitações progressivas na mobilidade geral, insuficiência respiratória e escoliose (17) (figura 5).

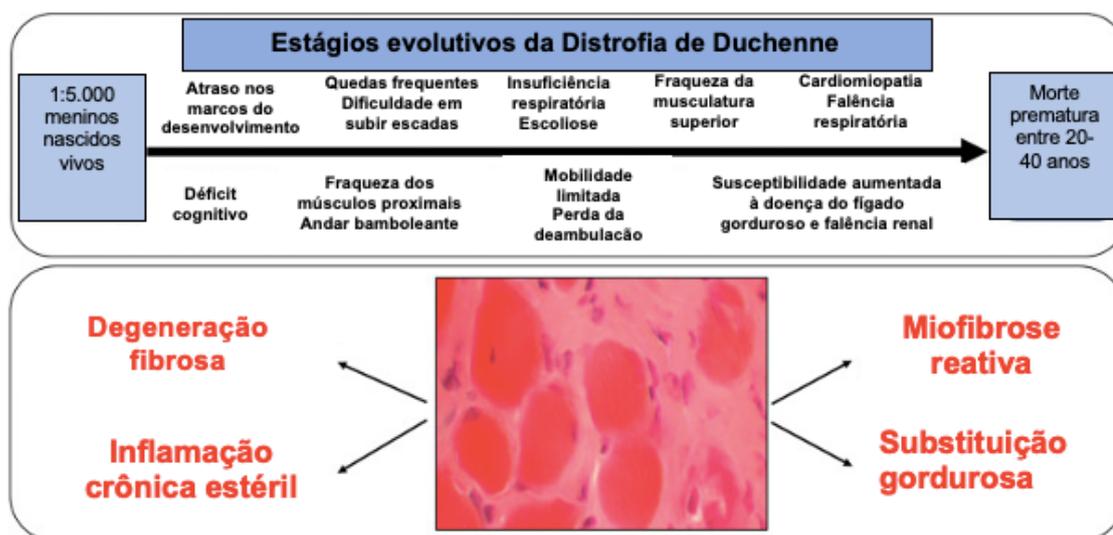


Figura 5 Estágios evolutivos da Distrofia de Duchenne.

Fonte: adaptado de Ohlendieck, 2021 (17)

Do ponto de vista endocrinológico, são comuns crescimento prejudicado, puberdade tardia e insuficiência adrenal, complicações potencializadas pelo tratamento com glicocorticoides (ou pela sua descontinuação repentina) (24).

Tais pacientes normalmente também apresentam complicações gastrointestinais ou nutricionais, como sobrepeso e obesidade (principalmente no início da vida) ou desnutrição (à medida que se aproximam da idade adulta), desequilíbrios de fluidos, baixa densidade óssea, disfunção de deglutição e contratura mandibular. Contribuem para isto o tratamento com glicocorticoides, o gasto energético diminuído e a imobilidade. Tais desequilíbrios afetam negativamente os sistemas respiratório, muscular esquelético e cardiovascular. A constipação também é um inconveniente muito frequente (pela diminuição do tempo de trânsito colônico, imobilidade, fraqueza muscular abdominal e desidratação), além de refluxo

gastresofágico (pela dismotilidade, pela terapia com glicocorticoides e escoliose) e gastroparesia à medida que a fraqueza muscular progride (24).

As complicações respiratórias incluem fadiga muscular respiratória, obstrução por muco, atelectasias, pneumonia e insuficiência respiratória, principalmente se há escoliose associada. Distúrbios respiratórios do sono (secundários ao ganho de peso por terapia com glicocorticoides) também devem ser monitorizados. Com o declínio da função pulmonar, os pacientes desenvolvem sintomas de hipoventilação (dispneia, fadiga, dificuldade de concentração), o que pode ser um risco particular principalmente para aqueles com volumes de capacidade vital forçada muito baixos (25).

Em linhas gerais, o comprometimento cardiovascular, de alta morbimortalidade, se manifesta como cardiomiopatias e anormalidades do ritmo cardíaco. Os sinais e sintomas são frequentemente ausentes ou negligenciados, principalmente em pacientes restritos à cadeira de rodas (25). As manifestações cardiovasculares serão melhor detalhadas adiante.

A terapia crônica com glicocorticoides em adição à miopatia progressiva frequentemente levam à osteoporose, reduzindo a resistência óssea e manifestando-se como fraturas vertebrais ou de ossos longos por traumas menores, o que pode levar a dores crônicas e aumentar o risco de síndrome de embolia gordurosa e óbito (25).

As deformidades articulares (principalmente de pé e tornozelo, que evoluem com flexão plantar) podem comprometer a marcha, assim como a escoliose, que interfere em vários outros sistemas. Estas condições devem ser monitorizadas desde o início do acompanhamento e adequadamente tratadas para preservação de função e melhor qualidade de vida (25).

Pacientes com DMD podem também apresentar déficit intelectual com atraso cognitivo, o que parece variar com a localização da mutação do gene da distrofina e com seu efeito nas isoformas da distrofina no sistema nervoso central do paciente (26). Altas taxas de deficiência intelectual (17-27%), dificuldades de aprendizagem (26%), transtorno do espectro do autismo (15%), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (32%) e ansiedade (27%) foram relatados em pessoas com DMD (27).

É muito importante que os pacientes recebam a devida atenção pelos prestadores de cuidados primários, sejam médicos, enfermeiros ou seus assistentes, pelos quais muitas vezes se inicia o processo que leva ao diagnóstico de DMD, diante da preocupação da família com o atraso neuromotor ou a fraqueza muscular de seu

filho. Os profissionais de emergência também devem estar familiarizados com as questões relevantes ao atendimento dos pacientes de DMD, como por exemplo sintomas cardiorrespiratórios prévios, uso de dispositivos respiratórios, alterações habituais do eletrocardiograma, *status* cardiológico, uso de esteroides e sua descontinuação, precauções quanto à anestesia e sedação, risco de embolia gordurosa, entre outros (28).

Segundo recente revisão sistemática, sem os cuidados respiratórios, a expectativa de vida é estimada em 19 anos, chegando a 41 anos em caso de suporte ventilatório adequado e cuidados cardioprotetores (29).

Com a evolução dos cuidados e, conseqüentemente, o aumento da expectativa de vida, a transição para a vida adulta deve ser bem coordenada, ao se considerarem todas as dificuldades que estes pacientes podem experimentar e que podem afetar sua autonomia e independência. A continuidade do cuidado envolve o paciente, a sua família e toda a equipe multidisciplinar, deve sempre ser reavaliada e ainda é um desafio principalmente em países subdesenvolvidos (29,30).

2.1.3.2 Distrofia Muscular de Becker

A DMB normalmente é uma condição mais branda e muito menos prevalente que a DMD, por isso também menos representada na literatura. A apresentação pode ser bem variável, podendo variar de doença semelhante à DMD, muito grave, à fraqueza muscular muito leve, geralmente mais tardia e com manutenção da deambulação até a quarta década de vida ou mais. Esta variação fenotípica depende das regiões específicas da distrofina que são perdidas como resultado da mutação causadora (8). O risco de mortalidade nas primeiras décadas é menor, a menos que apresentem insuficiência cardíaca precoce.

Assim como na DMD, os pacientes experimentam fraqueza muscular esquelética proximal-distal e as causas de óbito são semelhantes.

A disfunção da deglutição também é comum, mas dados de crescimento não são bem especificados.

A função cognitiva é média, mas as dificuldades de aprendizagem e distúrbios comportamentais ainda são mais frequentes que na população geral, atingindo cerca de 32% dos pacientes com DMB.

A maioria apresentará cardiomiopatia dilatada. A severidade do envolvimento cardíaco tende a ser maior e sem relação com a fraqueza muscular esquelética (11). O início desta condição e a evolução são variáveis e sem preditores claros, porém os pacientes são muito mais propensos a se candidatarem ao transplante cardíaco.

Os desafios sociais em adolescentes com DMB ainda não são bem estudados.

2.1.3.3 Cardiomiopatia Dilatada Ligada ao X (CMD-X)

A CMD-X está relacionada à deficiência de distrofina, mas afeta seletivamente o coração, sem fraqueza muscular associada ou patologia muscular evidente (10).

O início da cardiomiopatia ocorre entre o final da adolescência e o início dos vinte anos, com deterioração progressiva ou início do processo insidioso na metade da idade adulta (12).

2.1.3.4 Fenótipos Intermediários

Observa-se que pacientes com mutação *DMD* documentada podem não ter uma evolução esperada quanto ao declínio de suas funções motoras, apresentando o que a literatura hoje reconhece como fenótipos intermediários. Já são conhecidos modificadores genéticos que influenciam a idade da perda de deambulação, a resposta aos esteroides e a severidade do acometimento cardíaco. Os três modificadores já relatados em humanos são o polimorfismo no promotor de *SPP1* e num alelo menor do *CD40* (associados à perda de deambulação mais precoce em *DMD*) (31), e o genótipo *LTBP4* (que confere efeito protetor e manutenção mais prolongada da deambulação, e início mais tardio de cardiomiopatia). Tais achados apontam para a imunidade mediada por células por meio de vias moleculares interligadas reguladoras da resposta inflamatória ao dano muscular como um mecanismo patogênético relevante e potencial alvo terapêutico na *DMD* (32).

2.1.4 Diagnóstico

Deve-se considerar o diagnóstico de *DMD* em um menino, independentemente da história familiar, que apresente (24):

- Fraqueza proximal de início entre 2 e 5 anos;

- Sinal de Gowers;
- Atraso do desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual ou desordens do espectro autista;
- (Pseudo) hipertrofia de panturrilhas (acúmulo de tecido gorduroso e fibrótico combinado com atrofia mais lenta do que nos músculos da coxa);
- Aumento acentuado de creatinoquinase (> 2.000 U/L);
- Achado incidental de níveis de transaminases aumentados, acima dos valores de referência para a idade.

Na presença de quaisquer destes critérios, deve-se avaliar os níveis séricos de creatinoquinase, que estão substancialmente aumentados em pacientes com DMD desde o nascimento, e confirmar a alteração por meio de uma segunda amostra. Níveis maiores que 20.000 U/L não são incomuns (24).

A comprovação diagnóstica será necessária e a maneira pode variar de acordo com a disponibilidade dos testes. A biópsia muscular pode confirmar a ausência de expressão da distrofina, porém o estudo da mutação será sempre necessário, a fim de proporcionar adequado aconselhamento genético e permitir a detecção de portadores da mutação, além de avaliar se o paciente é candidato às terapias específicas atualmente aprovadas (1).

Em geral, o primeiro exame utilizado é a amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA) ou a hibridização de genoma comparativo de matriz (arrayCGH), que permitem a identificação de grande número de deleções e duplicações e detectarão a mutação causadora na maioria dos pacientes (1).

Caso tais testes não detectem a deleção/ duplicação (cerca de 25% dos pacientes), o sequenciamento genético (Sanger) deve ser realizado buscando mutações de ponto ou pequenas deleções/ inserções (1).

Se todos os testes forem negativos, a biópsia muscular (com imunohistoquímica e *Western blotting* para distrofina) deve ser realizada para confirmar a DMD ou apontar um diagnóstico alternativo, por meio da análise de um patologista neuromuscular experiente (1) (figura 6).

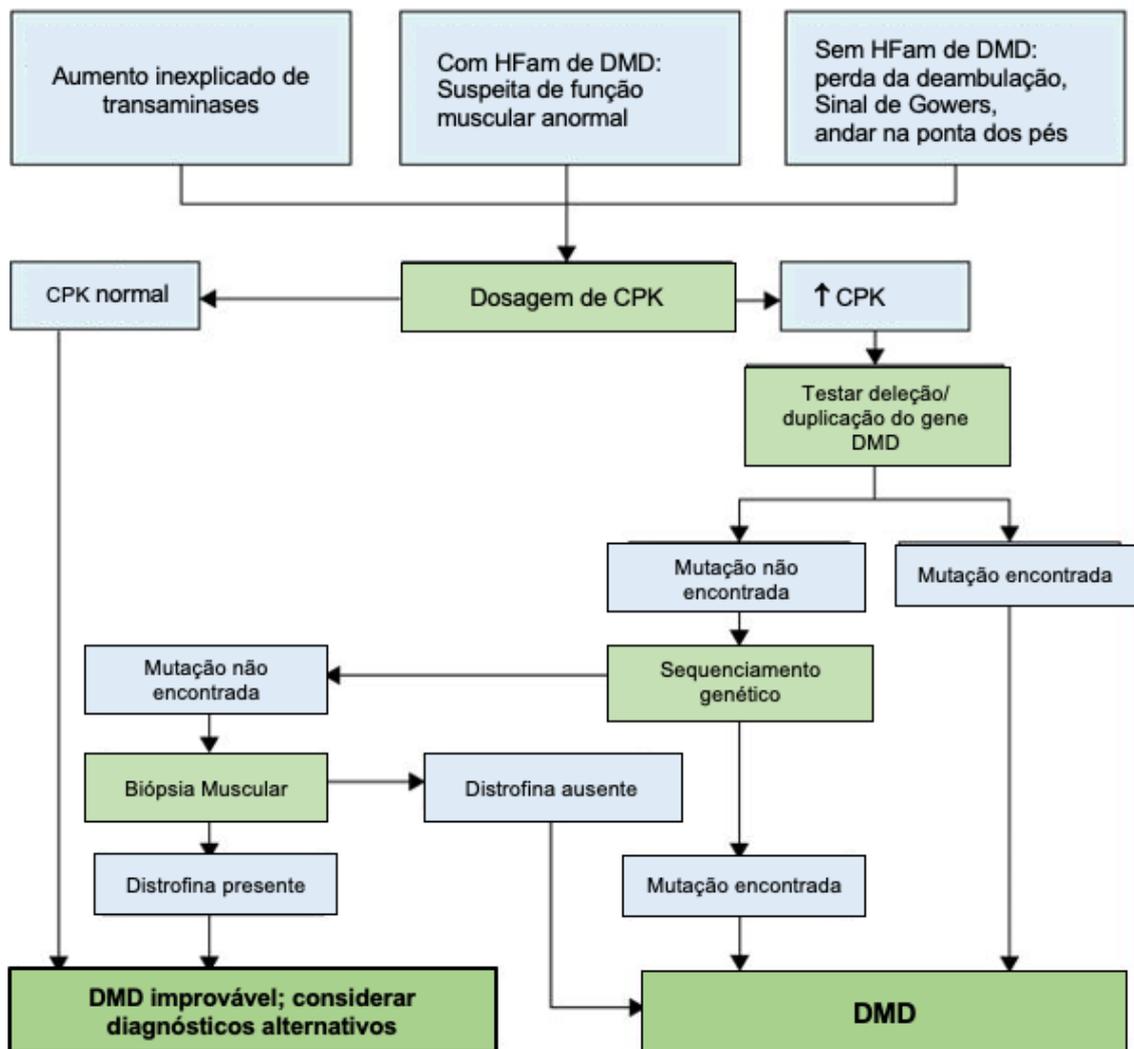


Figura 6 Algoritmo diagnóstico das distrofinopatias.

HFam: história familiar; CPK: Creatinoquinase

Fonte: adaptado de Birnkrant, 2018 (24)

Ao interpretar o efeito da mutação, deve-se ter em mente que os sintomas clínicos estão levando a concluir se alguém tem DMD ou DMB. Em mais que 90% dos casos, mutações dentro do quadro levarão à DMD e mutações fora do quadro à DMB; no entanto, foram relatadas exceções. No caso de discordância entre sintomas e mutações genéticas, como mutação dentro do quadro e sintomas de DMD, pode-se considerar uma biópsia muscular e análise de proteínas para tentar explicar o fenótipo discordante (1).

Nos casos em que uma mutação causadora foi identificada no paciente, a mãe deve ser submetida a testes para se avaliar se é portadora. Se esta condição se

confirmar, sua mãe e irmãs e, potencialmente, tias e primas maternas também podem ser portadoras e devem receber aconselhamento. Mães portadoras têm 50% de chance de ter outro filho com DMD ou uma filha também portadora. Notavelmente, mães não portadoras têm risco de até 14% de ter outro filho com DMD devido ao mosaicismo germinativo (33).

A detecção de carreadoras femininas de DMD é obtida por teste molecular, dependendo da mutação identificada e o método utilizado no caso-índice. Caso o diagnóstico tenha sido realizado apenas por biópsia muscular, dosagens seriadas de creatinoquinases podem ser usadas para se estimar a probabilidade do diagnóstico (33).

A DMD está presente desde o nascimento, porém o diagnóstico geralmente é tardio uma vez que os primeiros sintomas são observados entre o primeiro e terceiro ano de vida. A creatinoquinase (CPK), que é um biomarcador de fragilidade de membrana e degeneração muscular, está significativamente elevada já no período neonatal em pacientes com DMD, e sua utilização como teste de triagem em massa apresenta bom desempenho com alta especificidade (maior que 90%) e alta sensibilidade (maior que 80%). Porém, na ausência de terapia curativa até o momento, a relevância desta estratégia ainda é muito discutida, mas haveria o benefício do aconselhamento genético aos pais e do atendimento multidisciplinar precoce (34).

É importante lembrar que a triagem por meio da elevação da CPK pode identificar outras doenças musculares em cerca de 20% dos casos (35).

2.1.5 Tratamento

2.1.5.1 Farmacológico

A terapia com glicocorticoides (prednisona ou deflazacorte) é o tratamento padrão da DMD, cujo objetivo é controlar os sintomas e retardar a progressão da doença, atuando como agentes anti-inflamatórios para atenuar o dano muscular progressivo, presumivelmente por meio da via de transrepressão (inibição da sinalização do fator nuclear-kappa B - FN-kB), e provavelmente por outros mecanismos associados ainda não bem evidenciados (13). A corticoterapia iniciada

quando o desenvolvimento motor para ou começa a declinar (geralmente em torno de 4-5 anos) prolonga a deambulação por cerca de 2 anos e melhora a função pulmonar (1). Os benefícios são estabelecidos, mas com significativos efeitos adversos associados ao uso a longo prazo, tais como retardo de crescimento, osteoporose, fragilidade cutânea, ganho excessivo de peso, aparência cushingoide, alterações comportamentais, entre outros (13).

Não há indicações claras sobre qual dos glicocorticoides usar, pois ambos mostram benefícios. Não há consenso sobre o regime ideal, se diário, em dias alternados ou duas vezes por semana. (1). O tratamento intermitente, por exemplo alternando 10 dias de uso com 10 dias sem uso, tem sido adotado em alguns serviços, com efeitos adversos notavelmente reduzidos e sem impacto na ação terapêutica.

Um novo esteroide dissociativo, a vamorona, que é um análogo de esteroide anti-inflamatório de primeira classe e também um antagonista do receptor mineralocorticoide, retendo as características anti-inflamatórias, provoca menos efeitos adversos e tem potencial para tratar inclusive a cardiomiopatia associada à DMD por meio da modulação da pressão arterial (36, 37). Atualmente este medicamento está em fase avançada de ensaios clínicos e provavelmente se estabelecerá como alternativa mais segura em pacientes com DMD (13).

2.1.5.2 Não farmacológico

A reabilitação, incluindo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia e ortopedia, desde o diagnóstico e mesmo após a perda da deambulação, constitui pilar do tratamento da DMD, a fim de se minimizarem contraturas, deformidades, perda de função, dor, manter a integridade da pele e boas condições cardiorrespiratórias e retardar prejuízos funcionais. As intervenções para melhorar a aprendizagem, a atenção e o processamento sensorial devem começar desde idades precoces (25).

Do ponto de vista endocrinológico, monitorar o crescimento e desenvolvimento, identificar deficiências hormonais e fornecer reposição quando indicada, além de prevenir crise adrenal com risco de vida são os cuidados mais relevantes (25).

Quanto ao cuidado nutricional, prevenir sobrepeso ou obesidade e desnutrição, mantendo dieta equilibrada e saudável com reposição dos micronutrientes

necessários faz parte do planejamento, com atenção a problemas gastrointestinais comuns como a constipação, o refluxo gastresofágico e a gastroparesia (24).

O monitoramento da função muscular respiratória pela espirometria, polissonografia e o início oportuno do recrutamento pulmonar, pela tosse e ventilação assistidas, além da imunização anual com a vacina inativada contra influenza e vacinas anti-pneumocócicas são medidas decisivas para a prevenção de complicações graves como atelectasia, pneumonia, alterações de ventilação-perfusão e insuficiência respiratória. O início de antibioticoterapia durante doenças respiratórias agudas não deve ser retardado (25).

A vacinação básica deve obedecer ao calendário nacional, com o cuidado de se administrarem vacinas de vírus vivos antes do início do tratamento com esteroides. São recomendados atendimento odontológico regular e suplementação de flúor (28).

O uso de dispositivos de segurança e de posicionamento especiais, considerando o controle deficiente do tronco, serve para minimizar risco de quedas e acidentes (28).

Os atendimentos psicológico e neuropsicológico, quando apropriados, podem ajudar a família com necessidades educacionais especiais (28).

2.1.5.3 Perspectivas Futuras

Terapias promissoras seguem em investigação, entre elas a de leitura de códon de parada, que habilita a maquinaria de translação para “saltar” o códon de parada prematuro causado por mutações sem sentido (10-15% de todos os pacientes com DMD) e permitindo, então, a expressão de distrofina completamente funcional. O atalureno (PTC124) é a droga mais estudada, mas ainda não foi aprovada pelo órgão regulatório americano (*Food and Drug Administration* - FDA) por insuficiência de informações, estando atualmente com aprovação condicional na Europa, Israel e Coreia do Sul, com vários estudos em andamento. Sua efetividade terapêutica parece atender apenas subpopulações de pacientes com DMD e precisa ser mais bem evidenciada, inclusive quanto aos efeitos no músculo cardíaco (9,13).

A terapia de salto de éxons mediado por oligonucleotídeos antisense (*Antisense Oligonucleotide* - AON) é outra das abordagens atualmente mais auspiciosas, produzindo distrofina truncada, porém parcialmente funcional (como visto na DMB), e tem mostrado grandes possibilidades de correção de deleções,

duplicações, locais de emenda e mutações sem sentido *in vitro* e em modelos animais, suportando extensão da investigação clínica (9). O FDA já aprovou condicionalmente o eteplirsén, e em seguida outros AON's, e esta terapia tem como alvos diferentes éxons e pode abranger várias subpopulações (9).

A edição permanente de genes por meio da tecnologia CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) tem sido estudada em fase pré-clínica e ainda necessita de extensa investigação, especialmente quanto à imunogenicidade (13). A terapia gênica com uso de micro-distrofinas parece ser eficaz, porém necessita ainda aperfeiçoar questões relativas à segurança (9,13).

A terapia celular por meio de células precursoras, como as células-tronco, por transferência autóloga ou alogênica (derivadas de medula óssea e de cordão umbilical, respectivamente) já demonstrou desaceleração clinicamente relevante da progressão da doença, e atualmente segue em estudos para avaliação de segurança e eficácia em DMD (13).

Outros estudos clínicos em fase avançada envolvem o givinostat (inibidor de histona deacetilase) que altera marcadores epigenéticos de histonas, induzindo expressão de folistatina e, portanto, maior regeneração muscular e redução da inflamação e fibrose (13).

Todas estas alternativas, ainda que avanços técnicos e procedimentos regulatórios mais detalhados sejam requeridos, podem futuramente se comprovar como terapias mais efetivas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DMD.

2.2 MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES EM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E DE BECKER

2.2.1 Fisiopatologia

As diversas mutações genéticas específicas do gene da distrofina, juntamente com fatores secundários e características epigenéticas particulares, podem levar a fenótipos cardíacos anormais variáveis, no que se refere a início, progressão e gravidade da doença cardíaca (12).

A distrofina é uma proteína associada à membrana, cujo papel primário é formar uma ligação mecânica entre a actina do citoesqueleto e a matriz extracelular,

onde ela é um componente importante do grande complexo oligomérico de glicoproteínas sarcolemas que formam o complexo distrofina-glicano (CDG) (12).

Em miócitos saudáveis, em vez de se distribuir difusamente pelo sarcolema, a distrofina se localiza em um padrão estriado que reflete sua associação com os costâmeros. Os costâmeros são uma rede subsarcolemal que acopla mecanicamente a matriz extracelular (MEC) ao disco Z do sarcômero por meio do Complexo Distrofina-glicano (CDG) e da γ -actina do citoesqueleto, com a distrofina desempenhando um papel central nessa ligação mecânica. Na ausência da distrofina, o CDG perde o eixo de transmissão de força e estabilização do aparelho contrátil para a membrana extracelular (8), com conseqüente aumento da vulnerabilidade estrutural ao estresse mecânico por fragilidade da membrana celular do miócito, seguido de respostas celulares secundárias (12).

A falta de integridade da membrana para a preservação dos cardiomiócitos e de todos os músculos estriados tem papel fundamental e parece ser um dos principais impulsionadores da patologia distrófica, sendo alvo inclusive de buscas terapêuticas (38). As microrrupturas da membrana induzidas pela contração e estiramento muscular permitem o influxo excessivo de cálcio na célula, com subsequente quebra da sua homeostase e sobrecarga citosólica deste íon, aumento das espécies reativas de oxigênio (ERO), pela exposição ao estresse mecânico e pelo aumento do cálcio, além de disfunção mitocondrial. As anormalidades metabólicas mitocondriais precoces no estágio subclínico comprometem a produção de energia e predisõem tais corações à disfunção contrátil e mais danos à membrana dos cardiomiócitos – são induzidas então vias de morte celular, apoptose e necrose por sinalização mitocondrial, e finalmente a cardiomiopatia se manifesta (12) (figura 7).

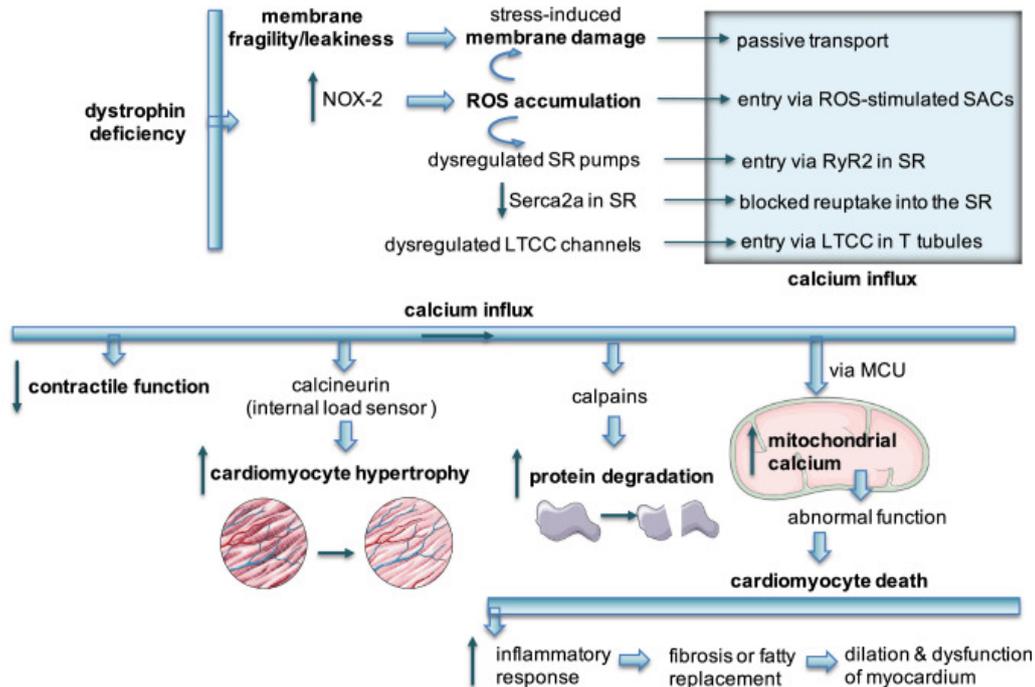


Figura 7 Mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao envolvimento cardíaco na DMD.

Abreviaturas: LTCC: canal de cálcio tipo L; MCU: poro de permeabilidade mitocondrial; NOX: NADPH oxidase; ROS: espécies reativas de oxigênio; RyR: receptor de rianodina; SAC: canal de cálcio ativado por estiramento; SR: retículo sarcoplasmático.

Fonte: Florczyk-Soluch, 2021 (10).

A morte dos cardiomiócitos é seguida pela cascata inflamatória focal nas áreas necróticas do miocárdio, cujos restos são removidos pelos macrófagos. Posteriormente, os fibroblastos invadem este espaço e formam um tecido cicatricial fibroso que é depositado na parede do miocárdio ventricular (10).

Além disso, outros mecanismos patológicos associados incluem fatores epigenéticos (incluindo remodelação da cromatina, metilação do DNA, modificação de histonas e microRNAs). Modificação pós-traducional e disfunção dos telômeros também influenciam o fenótipo final independente do genótipo original nos corações distróficos. Polimorfismos genéticos, em conjunto com todas as alterações descritas, contribuem para as interações complexas que afetam o resultado patológico final (12).

O envolvimento do miocárdio é, portanto, inevitável na distrofinopatias, pelo resultado de processos emaranhados de múltiplas camadas (12,39).

A combinação entre o desgaste e o remodelamento secundário, levando à dilatação ventricular, infiltração gordurosa e fibrose, se traduz em um acometimento heterogêneo do tecido miocárdico (12).

Os cardiomiócitos exibem capacidade regenerativa apenas limitada e o acúmulo excessivo de componentes da matriz extracelular desempenha papel crucial nas complicações cardiomiopáticas progressivas das distrofinopatias. A fibrose intersticial e a necrose das miofibras causam insuficiência cardíaca que, por sua vez, afeta negativamente a circulação eficiente. Assim, a cardiomiopatia associada à distrofinopatia está ligada à diminuição do suprimento de nutrientes, oxigênio e hormônios para todo o corpo, por comprometimento crônico da circulação e potencial acometimento de outros órgãos (17) (figura 8).

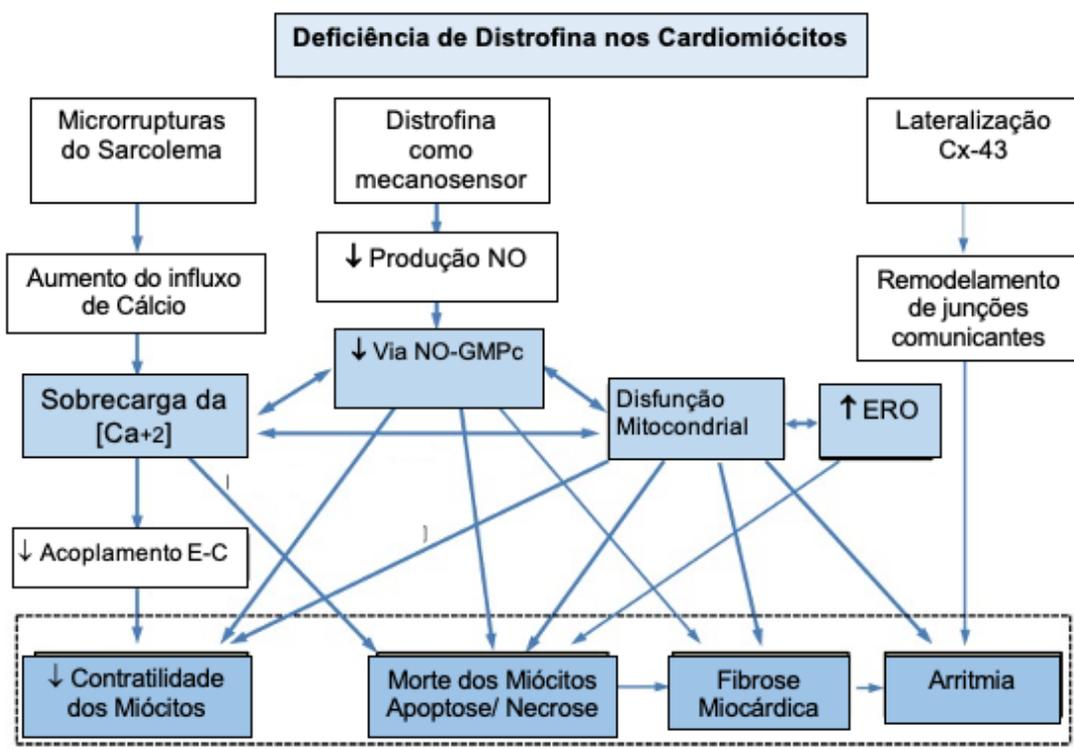


Figura 8 Consequências da deficiência de distrofina nos cardiomiócitos

E-C: excitação-contração; NO-GMPc: óxido nítrico-GMP cíclico; ERO: espécies reativas de oxigênio; Cx-43: conexina 43.

Fonte: adaptado Tsuda 2017 (12).

2.2.2 Epidemiologia e Quadro Clínico

A cardiomiopatia distrófica (CD) é praticamente universal em pacientes com DMD acima de 18 anos, sendo atualmente a causa mais relevante de óbito. Estudos prospectivos avaliaram a prevalência de CD e a observaram em um terço dos pacientes aos 14 anos, metade daqueles aos 18 anos e quase todos acima de 18 anos (25).

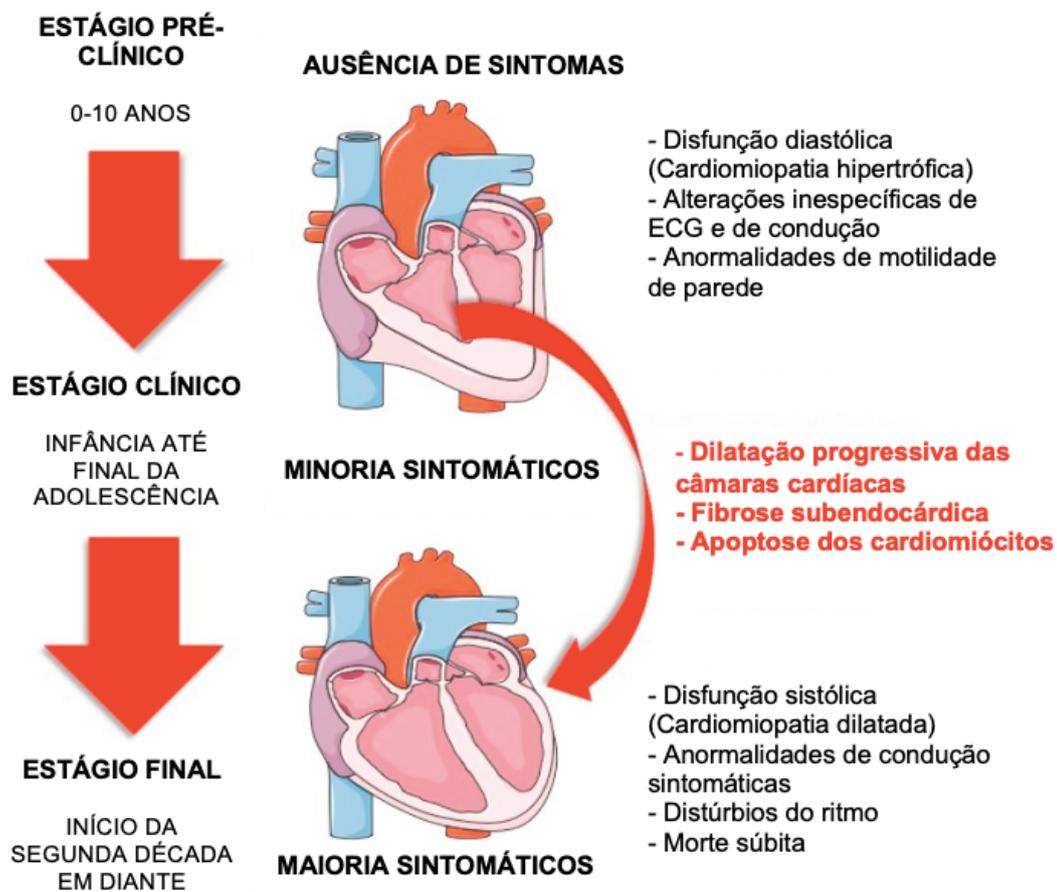


Figura 9 Estágios da cardiomiopatia distrófica

Fonte: adaptado de D'Amario, 2018.

A CD pode se manifestar, no estágio final, como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com disfunção ventricular, arritmia e morte súbita cardíaca (figura 9) (40). Os sintomas clássicos, como fadiga, vômitos, dor abdominal, incapacidade de tolerar atividades diárias, dispneia aos esforços ou diminuição da capacidade de exercício, ortopneia e dispneia paroxística noturna podem não ser detectados ou mascarados devido à imobilidade ou baixa capacidade de exercício relacionadas à

fraqueza muscular esquelética coexistente. O uso de assistência ventilatória não invasiva noturna também pode minimizar os sintomas (10).

Em vez disso, os pacientes tendem a se queixar de sintomas inespecíficos, incluindo distúrbios do sono, náusea, anorexia, tosse, aumento da secreção e perda de peso (40).

O grau de envolvimento cardíaco não está necessariamente correlacionado ao grau de miopatia esquelética, possivelmente pela regulação compensatória da isoforma cerebral apenas para a musculatura esquelética (41).

Na DMB, embora o comprometimento muscular seja menos significativo, o envolvimento cardíaco pode levar à cardiomiopatia dilatada progressiva mais grave e precoce e eventualmente a óbito. Disfunção cardíaca pode ser vista em 15% dos pacientes com DMB antes dos 16 anos e em cerca de 75% dos pacientes aos 40 anos (11). Há estudos que evidenciam alterações ecocardiográficas em 60 a 70% dos pacientes aos 18 anos, o que poderia ser explicado pela manutenção da capacidade de exercícios, levando a estresse mecânico do coração e potencial prejuízo às células miocárdicas com distrofina anormal (20).

A disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo é antecedida pela fibrose miocárdica, a qual é um indicador independente desta condição, evidenciada pelo realce tardio por gadolínio na ressonância magnética do coração, e cuja presença também é considerada fator de risco potencial para arritmias (42).

Arritmias com risco de vida são raras em pacientes com função ventricular normal ou até disfunção moderada. Foram encontradas arritmias em 44% dos pacientes com DMD e 57% dos com DMB, correlacionadas ao grau de disfunção cardíaca e clinicamente significativas (como taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular) em 10% e 25%, respectivamente. A utilidade clínica do monitoramento clínico com Holter de 24 horas, no entanto, não pode ser minimizada, uma vez que estudos longitudinais e mais longos ainda são necessários, tendo em vista que o aumento da sobrevida dos pacientes se acompanha do risco de piora da função e eventos cardíacos adversos relacionados (42).

A frequência cardíaca (FC) elevada em repouso é comumente observada desde a infância na DMD, e o mecanismo subjacente ainda não é totalmente claro. Pode representar sinal precoce de disfunção ventricular e/ou disfunção autonômica. A FC persistentemente aumentada elevará a demanda miocárdica de oxigênio, causando impacto adicional negativo no miocárdio distrófico (12).

A atividade autonômica cardíaca pode ser medida pela variabilidade da FC e, no estudo de Thomas *et al*, esta variabilidade foi menor nos pacientes com DMD, refletindo predominância de atividade simpática e diminuição de atividade parassimpática. Anormalidade da variabilidade da FC foi identificada em pacientes ainda ambulatoriais (5-10 anos), ainda com ressonância magnética cardíaca normal, podendo predizer aumento do risco para o desenvolvimento de fibrose miocárdica e insuficiência cardíaca, sugerindo que seja considerada como referência para a estratificação dos pacientes e início precoce de terapia medicamentosa (43)

A cardiomiopatia das DMD e DMB permanece sub-reconhecida e subtratada por causa da sintomatologia pouco evidente. A detecção precoce é fundamental para o início do tratamento preventivo que pode retardar o progressivo declínio da função miocárdica e o início dos sintomas de insuficiência cardíaca (44).

As recomendações atuais indicam avaliação cardiológica anual a partir dos 6 anos ou ao diagnóstico de DMD/ DMB, incluindo exame clínico, eletrocardiograma (ECG) e exame de imagem não invasivo (ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca). Em caso de alterações tais como dilatação ou disfunção de ventrículo esquerdo ou arritmias, em pacientes sintomáticos ou mesmo assintomáticos, as avaliações devem ser mais frequentes, a critério do cardiologista (25,45).

2.2.3 Exames Complementares

Estudos sugerem que alterações do eletrocardiograma podem ser a manifestação inicial do envolvimento cardíaco em crianças com DMD, antes mesmo do aparecimento da fibrose, possivelmente por deleção de distrofina na membrana celular das fibras de Purkinje, que são um subconjunto dos vários tipos de células que compõem o sistema de condução cardíaca (7).

Anormalidades eletrocardiográficas são comuns mesmo em meninos pequenos com DMD os achados mais consistentes são taquicardia sinusal, intervalo PR curto, aumento da razão R/S nas derivações precordiais com ondas R altas, ondas Q patológicas em derivações de parede anterolateral e/ou inferior, hipertrofia ventricular direita, alta voltagem ventricular esquerda e alterações de repolarização ventricular. Alguns destes achados podem estar associados à fibrose correspondente das paredes inferior e ínfero-lateral do ventrículo esquerdo (7,46).

A avaliação por imagem não invasiva é parte integrante da avaliação cardíaca e a ressonância magnética cardíaca (RMC) é o padrão-ouro, principalmente porque a qualidade ecocardiográfica diminui ao longo do tempo, por visualização subótima dos segmentos. A fibrose miocárdica, pela extensão do realce tardio (RT) pelo gadolínio, pode ser detectada pela RMC antes que ocorram as alterações funcionais ao ecocardiograma padrão, sendo importante marcador clínico auxiliar e preditor independente de remodelamento cardíaco adverso, arritmias ventriculares e morte (47).

Entretanto, a ecocardiografia tem sido a principal modalidade utilizada. Há limitações significativas para este exame em alguns pacientes com DMD com alterações posturais ou adiposidade, devido às janelas de imagem acústica inadequadas, sendo a RMC menos afetada por estes fatores. Porém, a RMC pode não ser viável devido a circunstâncias como custo, disponibilidade, experiência necessária, desconforto do paciente secundário a contraturas e posicionamento corporal e necessidade de cooperação ou sedação em alguns pacientes (48). Convém reiterar que uma imagem ecocardiográfica subótima pode super ou subestimar a função sistólica do ventrículo esquerdo e, portanto, ter baixa correlação com as medidas da RMC.

Anormalidades regionais de motilidade da parede ventricular, secundárias à distribuição heterogênea das alterações fibróticas, podem ser quantificadas pela deformação tecidual regional através da técnica de *speckle tracking* (rastreamento de pontos) e estudo do *strain* (tensão) miocárdica, disponível tanto pela ecocardiografia bidimensional e tridimensional quanto pela RMC. Alterações do *strain* miocárdico são prevalentes em pacientes jovens com DMD, antes das alterações da fração de ejeção (FE), e são atraentes biomarcadores precoces de disfunção, particularmente porque podem ser detectadas pelo ecocardiograma, principalmente em crianças mais jovens, já que a qualidade da imagem diminui com o aumento da idade (47,49). Recente metanálise incluindo crianças com DMD com média de idade de $9,34 \pm 3,62$ anos concluiu que o strain global longitudinal (SGL) pode ser útil para detecção precoce de disfunção miocárdica do ventrículo esquerdo (48), corroborando publicação prévia de que a ecocardiografia com *speckle tracking* pode detectar disfunção miocárdica subclínica do VE e estratificar cardiomiopatia na DMD (50). Disfunção sutil do ventrículo esquerdo e sua progressão também foram detectadas por esta técnica em

pacientes com DMB, na ausência de redução evidente da fração de ejeção de ventrículo esquerdo pela técnica convencional (51).

A função do ventrículo direito é normalmente preservada em pacientes com DMD, ainda que haja disfunção do ventrículo esquerdo, provavelmente devido à redução da pós-carga relacionada às estratégias ventilatórias (52).

O mapeamento T1 do miocárdio e análise do volume extracelular pela ressonância nuclear magnética cardíaca são exemplos de técnicas de imagem emergentes na cardiomiopatia relacionada à DMD que podem eventualmente se tornar um padrão de avaliação, o que ainda demandará estudos longitudinais prospectivos para determinar a relevância para o manejo clínico. Pesquisas adicionais são necessárias para se definirem a incidência e impacto clínico das múltiplas administrações de agentes de contraste à base de gadolínio (49).

O monitoramento por Holter é importante para a detecção de arritmias supraventriculares e ventriculares e a recomendação corrente é de avaliação anual naqueles com disfunção ventricular acentuada e nos pacientes maiores de 17 anos, ou a cada 1-3 anos, após o diagnóstico da DM, a critério do examinador (45).

Alguns outros exames podem ser úteis para avaliação de capacidade funcional em certos pacientes portadores de distrofinopatias, como por exemplo o teste de caminhada de seis minutos, para pacientes ainda com capacidade de deambulação, como instrumento padronizado, confiável e reprodutível (53).

2.2.4 Biomarcadores Séricos

2.2.4.1 Creatinoquinase (CPK)

A CPK sérica é rotineiramente verificada como primeiro passo do diagnóstico de distrofia muscular, e nos estágios iniciais da doença mostra aumento acentuado (de 10 a 100 vezes o valor normal), como consequência do dano muscular contínuo e vazamento do conteúdo das miofibras. Sua atividade no soro é acompanhada pela de várias outras proteínas derivadas do músculo, incluindo lactato desidrogenase (LDH) e transaminases (10).

2.2.4.2 Troponina I (TnI)

A TnI é componente do aparelho contrátil das células miocárdicas expressa quase que exclusivamente no coração e são os biomarcadores preferidos para a avaliação da injúria e extensão do dano miocárdico, sendo mais específica que a creatinoquinase fração MB (CKMB) e que a troponina T, as quais sofrem mais interferência da doença muscular esquelética. Causas cardíacas isquêmicas levam à liberação de troponina, porém causas não isquêmicas (incluindo insuficiência cardíaca, miocardite, miocardiopatias) e mesmo outras doenças sistêmicas (como embolia pulmonar, doença renal crônica, sepse, agentes cardiotoxicos) também podem estar envolvidas (54).

Dados limitados e relatos de casos demonstraram elevações leves da TnI tanto assintomáticas crônicas quanto agudas sintomáticas na DMD, geralmente com normalização posterior, porém os efeitos duradouros da lesão miocárdica associada ainda não são bem compreendidos (54).

Foi demonstrado que os níveis de TnI foram significativamente elevados em pacientes com realce tardio (RT) positivo leve, comparados àqueles sem RT, curiosamente sem associação com RT moderado a grave (estágios mais tardios da doença), possivelmente pela substituição avançada do miocárdio por tecido fibrogorduroso (52,55). São necessários ainda maiores estudos quanto aos mecanismos destas elevações transitórias, ao valor diagnóstico e prognóstico do monitoramento de rotina da TnI em pacientes com DMD e DMB e sua interface com a função da musculatura respiratória e esquelética. Já foi sugerido, inclusive, início mais precoce de terapia cardioprotetora em casos de detecção de aumento dos níveis de TnI, com o objetivo de estabilizar a membrana das células miocárdicas (52,54).

2.2.4.3 Peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos (PN) são uma família de peptídeos circulantes, composta por três tipos biologicamente ativos (56):

- ANP (*atrial natriuretic peptide* - peptídeo natriurético atrial): primeiro PN identificado, secretado predominantemente pelos átrios cardíacos;
- BNP (*brain natriuretic peptide* – peptídeo natriurético cerebral): isolado inicialmente de tecidos cerebrais suínos;

- CNP (*type C – natriuretic peptide* ou peptídeo natriurético tipo C): também isolado inicialmente de tecidos cerebrais suínos.

Posteriormente, demonstrou-se que tanto ANP quanto BNP são produzidos principalmente no tecido cardíaco (átrios e ventrículos, respectivamente), sem quantidades apreciáveis de BNP no cérebro humano, e o CNP é expresso principalmente no sistema nervoso central e tecidos periféricos (57).

ANP e BNP são secretados pelos cardiomiócitos para a circulação em resposta ao estiramento do miocárdio (por sobrecarga volumétrica ou pressórica), a fim de contrabalancear os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e induzir diminuição do tônus vascular, aumento na excreção renal de água e eletrólitos e efeitos antifibróticos e anti-hipertróficos. (57).

O pro-BNP é precursor do BNP e é processado de forma proteolítica para BNP (biologicamente ativo) e pro-BNP N-terminal (inativo) dentro de miócitos ventriculares. O Pro-BNP é a principal forma circulante tanto em indivíduos saudáveis quanto com insuficiência cardíaca (57).

O BNP já demonstrou ser útil no rastreamento de disfunção ventricular esquerda assintomática em pacientes de alto risco (58,59).

Em pacientes com DMD, o aumento dos valores pode ser resultado da elevação da pressão atrial esquerda. Seu desempenho diagnóstico na detecção de disfunção diastólica (definida por alterações do ecocardioppler tecidual ou na presença de sinais e sintomas) com fração de ejeção preservada (em adultos, sem incluir pacientes com doenças raras ou distúrbios infiltrativos) é razoável, com sensibilidade menor que especificidade (65% x 80%, respectivamente) (60). Em contraste, noutra coorte sua sensibilidade para a presença de cardiomiopatia dilatada (CMD) em DMD foi bem superior à especificidade, tendo como base o ecocardiograma bidimensional convencional e uma definição de CMD mais estrita (ventrículo esquerdo aumentado com disfunção global ou fração de encurtamento menor ou igual a 28%): o BNP então foi considerado uma boa ferramenta de triagem, mas sem superar o ecocardiograma não invasivo (59). Yamamoto *et al* (61) consideraram, em estudo retrospectivo, a sensibilidade do BNP insuficiente para o diagnóstico de disfunção sistólica precoce (avaliação da função do VE por método semiquantitativo), porém associado a outros critérios clínicos e laboratoriais, como um sistema de *score*, houve melhora da performance. Considerando dados ecocardiográficos como fração de encurtamento e alterações do doppler tecidual em DMD, os níveis de BNP foram

discretamente elevados quando a fração de encurtamento foi marcadamente reduzida (62). Em pacientes com DMD em estágio avançado, o nível de BNP aumentado foi associado a desfecho clínico adverso (óbito), independente da FEVE (63), apesar de não ter se mostrado apropriado para monitorizar insuficiência cardíaca congestiva (64).

Quanto à associação entre alterações do BNP e da deformação miocárdica pelo ecocardiograma com em crianças assintomáticas portadoras de DMD e DMB, principalmente as mais jovens, os resultados não estão evidenciados claramente na literatura. Uma vez que no coração distrófico mais jovem ainda não há alterações fibróticas acentuadas, e o paciente ainda preserva a mobilidade, deambulação e capacidade de exercício, avaliar o valor preditivo do BNP neste contexto poderia auxiliar na sua categorização como exame de triagem para alterações miocárdicas precoces.

2.2.4.4 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína não glicosilada não afetada pela massa muscular, sendo biomarcador adicional de nefrotoxicidade e insuficiência renal na população com DMD (54). Correlaciona-se com disfunção cardíaca mesmo leve nestes pacientes, fornecendo assim evidências de síndrome cardiorenal (65).

2.2.5 Manejo Cardiológico

Os cuidados cardíacos tanto para DMD quanto para DMB devem ser focados na vigilância e nas estratégias que tentam retardar o aparecimento e a progressão das complicações da insuficiência cardíaca, já que a cardiomiopatia é atualmente, após ampla implementação da ventilação assistida, a principal causa de morbidade e mortalidade (66).

Identificar precocemente alterações miocárdicas pode permitir iniciar terapia pré-sintomática para afetar favoravelmente o remodelamento ventricular e, assim, os desfechos cardíacos (66).

Ressalta-se a necessidade de avaliação cardiológica já a partir do diagnóstico das distrofias musculares (figura 10).

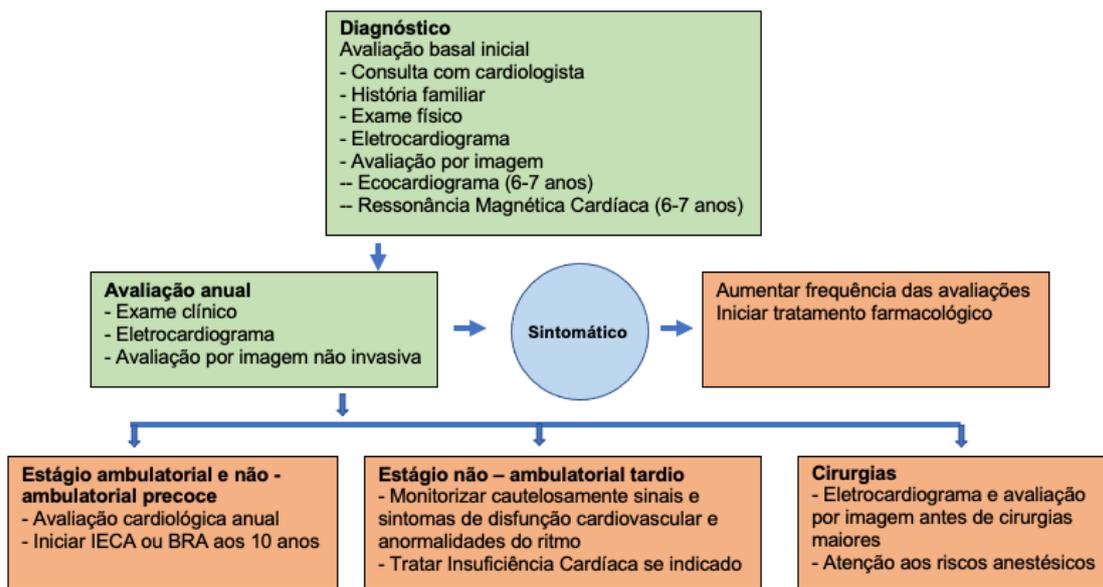


Figura 10 Algoritmo de avaliação cardiológica

Fonte: adaptado de Birnkrant, 2018 (25)

2.2.5.1 Farmacológico

A cardiomiopatia inicial inclui todos os casos em que a FEVE ainda é normal, e o objetivo do tratamento é retardar o aparecimento da disfunção ventricular (52). A terapia de primeira linha são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou, alternativamente, os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) (25,45). A recomendação atual é de que se inicie um IECA (ou BRA, em caso de intolerância) aos 10 anos de idade (67), mesmo em caso de avaliação cardiológica normal, pelas evidências de possível redução de incidência de disfunção ventricular e até de mortalidade (figura 11).

A associação com antagonistas do receptor mineralocorticoide, especificamente a eplerenona (disponível no Brasil desde maio 2022), evidenciou diminuir o declínio da função ventricular esquerda após 2 anos (68). O mesmo autor comparou a eplerenona e a espironolactona em meninos com DMD de 14 anos em média, e verificou cardioproteção semelhante desta última quando adicionada à terapia precoce, sugerindo provável benefício do início desta classe quando apenas o *strain* do VE é anormal, antes que a função ventricular propriamente se altere (69).

Os betabloqueadores (BBs) são adicionados na presença de disfunção ventricular documentada, conforme tratamento clássico da insuficiência cardíaca crônica (53).

Medicamentos adicionais, como diuréticos, devem ser criteriosamente prescritos, considerando principalmente o fato de que pacientes com DMD geralmente já apresentam pressão arterial sistólica baixa e extremidades frias, devido à redução da massa muscular esquelética, o que limita até mesmo a titulação dos medicamentos de primeira linha (52).

Recente revisão sistemática envolvendo estudos randomizados e observacionais, avaliando vários tipos de combinações de medicamentos, não evidenciou claramente se a terapêutica cardioprotetora foi capaz de retardar o início ou a progressão da disfunção ventricular, porém a maioria dos estudos tinha limitações significativas, principalmente a curta duração e coortes pequenas e unicêntricas. A partir dos dados obtidos, foi encontrado suporte para início de tratamento com IECA e BB nos casos de disfunção sintomática do VE e de antagonistas da aldosterona em estágio pré-clínico, reconhecendo a necessidade de mais estudos de longo prazo e de metodologia mais uniforme para definir o tempo ótimo e escolha de medicamentos para início da terapia (66).

Em grande metanálise incluindo 429 pacientes, os resultados agrupados indicaram que a terapia cardíaca antirremodelamento tem efeitos benéficos em pacientes com CMD associada à DMD, principalmente no que se refere à diminuição da frequência cardíaca e melhora da FEVE, apoiando a abordagem em que se inclui um IECA como tratamento de primeira linha e a adição de BB quando indicado (70).

A farmacoterapia cardiológica ideal ainda necessita de pesquisas adicionais, em questões primordiais tais como tempo de início no curso da doença, dosagem apropriada e indicações específicas de associação medicamentosa. Diante do fato de que as distrofinopatias são doenças relativamente raras e de curso longo, ensaios clínicos robustos são desafiadores.

2.2.5.2 Não farmacológico

Quanto às terapias de suporte na insuficiência cardíaca grave da cardiomiopatia da DMD, que inclui dispositivos como desfibriladores cardíacos e suporte circulatório mecânico, além do transplante cardíaco, as informações são

escassas e não há ainda recomendações específicas, com questionamentos em relação ao real benefício e à eficácia no cenário desta doença. Se novas terapias forem capazes de reduzir a morbimortalidade não cardíaca nesta população, o transplante, por exemplo, pode se tornar uma opção mais realista (3).

Relatos recentes de casos de implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda como terapia de destino em pacientes com DMD mostram alguns resultados iniciais favoráveis, mas ainda com desafios pós-operatórios relacionados à insuficiência respiratória, fraqueza e atrofia muscular, além de risco de sangramento (71-73).

O cardiodesfibrilador implantável (CDI) já tem indicações bem estabelecidas na população adulta não-DMD tanto para prevenção primária quanto secundária de morte súbita. Há, no entanto, necessidade de melhor compreensão dos riscos e benefícios da recomendação para os pacientes com DMD, envolvendo inclusive os eventos anestésicos, o comprometimento respiratório e as contraturas (52) (figura 11).

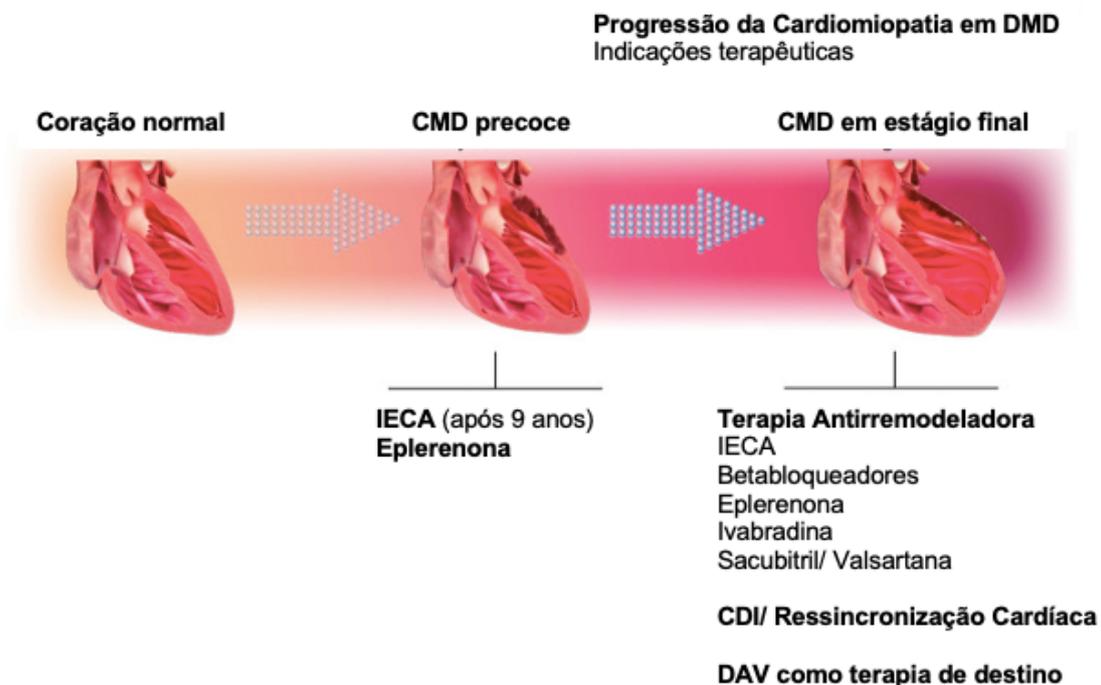


Figura 11 Progressão da cardiomiopatia em DMD e indicações terapêuticas
Abreviaturas: DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; CMD: cardiomiopatia dilatada; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; CDI: cardiodesfibrilador implantável; DAV: dispositivos de assistência ventricular

Fonte: adaptado de Adorasio, 2020 (52)

2.2.6 Importância do Diagnóstico Cardiológico Precoce e Impacto na Morbimortalidade

Estudo muito recente demonstrou uma lacuna significativa entre o uso de recursos e as recentes recomendações publicadas quanto à frequência de avaliações incluindo exames e início de medicamentos preventivos na cardiomiopatia para os pacientes com DMD e DMB, sugerindo que esforços devem ser implementados para que estes pacientes recebam os cuidados preconizados com o objetivo de melhorar o prognóstico cardiológico (74).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Avaliar as alterações cardíacas subclínicas em crianças e adolescentes com Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB) pela ecocardiografia com rastreamento de pontos (eco *strain*) e sua correlação com o pro-BNP.

3.2 ESPECÍFICOS

- Investigar, por meio do eco *strain*, alterações cardíacas subclínicas em crianças e adolescentes portadores de DMD e DMB acompanhados em um centro de referência de doenças neuromusculares;

- Averiguar a acurácia do pro-BNP na detecção precoce de disfunção ventricular subclínica tendo como referência o eco *strain* (especificamente a medida do *strain* global longitudinal);

- Avaliar, por meio de medidas cardíacas funcionais da ecocardiografia convencional, quais delas podem se correlacionar a alterações subclínicas precoces da função miocárdica;

- Descrever o comportamento evolutivo dos exames (de imagem e biomarcadores) ao longo do período médio de 6 meses;

- Pesquisar a correlação entre medidas antropométricas e laboratoriais com os sinais ecocardiográficos de disfunção sistólica precoce.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi proposto um estudo unicêntrico, observacional e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo de uma coorte de crianças e adolescentes do sexo masculino portadores de DMD e DMB cadastrados no ambulatório especializado de neurologia e de genética do Hospital da Criança José Alencar – Distrito Federal - Brasil.

Entre junho e novembro de 2021, foram listados e convocados 47 meninos, dos quais não foi possível contato com 7. Quarenta foram contatados, sendo 12 não incluídos em protocolo de pesquisa por não comparecerem após a convocação, ou por não residirem no Distrito Federal e já estarem em acompanhamento em outro centro, ou por apresentarem critérios de exclusão ou por não consentirem com a participação, resultando em amostra final de 28 participantes. Não foi realizado cálculo amostral por se tratar de doença rara com intenção inicial de avaliar todos os pacientes cadastrados no serviço.

Durante o primeiro atendimento, foram realizados pela pesquisadora principal: avaliação e registro de medidas antropométricas - peso, altura, índice de massa corporal, superfície corporal (75,76), entrevista clínica, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações, avaliação de prontuário eletrônico e exames prévios, convite para a participação na pesquisa quando atendidos critérios de inclusão, solicitação exames e assinatura de termos de assentimento e consentimento informado.

Na entrevista clínica, foram compilados dados diversos, incluindo diagnóstico genético (com a mutação específica), uso prévio de medicamentos, capacidade de deambulação ou idade da perda desta, presença de alterações associadas como síndromes genéticas, déficit intelectual ou transtorno do neurodesenvolvimento, sinais e sintomas específicos do aparelho cardiovascular (anexo A).

Os exames laboratoriais iniciais incluíam hemograma completo, bioquímica com função hepática, perfil lipídico, função renal, eletrólitos, marcadores cardíacos (pro-BNP e Troponina I), metabolismo da glicose, dosagem de somatostatina.

A realização de exames foi programada para três momentos:

- Tempo 1 (inicial): ecocardiograma (convencional e com *strain*), Holter, exames laboratoriais (inclusive pro-BNP), solicitados durante inclusão no estudo;
- Tempo 2 (3 meses): ecocardiograma (convencional e com *strain*) e pro-BNP;
- Tempo 3 (6 meses): ecocardiograma (convencional e com *strain*) e pro-BNP.

O tempo de seguimento inicialmente proposto foi de 6 meses, mínimo adequado para avaliação de uma coorte com intervenção e reavaliação cardiológica.

Entre os tempos 1 e 2, foi realizada consulta de retorno para avaliação dos primeiros exames e intervenção, quando indicada. Esta consulta foi presencial ou por telemedicina, dependendo da disponibilidade do paciente e de sua família em comparecer ao hospital (considerado o contexto da pandemia pelo novo coronavírus).

A intervenção consistiu em início de inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA - enalapril) para todos os participantes com 10 anos ou mais, caso já não estivessem em uso, e associação de betabloqueador não cardiosseletivo (carvedilol) em caso de evidências de disfunção ventricular esquerda nos exames do tempo 1. Os parâmetros considerados para diagnóstico de disfunção ventricular foram a presença de fração de ejeção de VE pelo método de Teicholz ou Simpson abaixo de 55% e fração de encurtamento abaixo de 28%. O valor de referência normal do *strain* longitudinal global foi de -20.2% (alterado quando menor que este valor em números absolutos) (77).

A dose média de enalapril iniciada ou mantida para os participantes com 10 anos ou mais, com finalidade de antiremodelamento cardíaco, foi de 0,18 miligramas/quilo /dia. O carvedilol foi prescrito na dose inicial de 0,05 miligramas/quilo /dia e ajustado até seu efeito betabloqueador em doses individualizadas.

Entre os tempos 2 e 3, os pacientes foram novamente avaliados quanto ao uso do(s) medicamento(s), possíveis efeitos adversos e ajustes posológicos necessários.

Após o tempo 3, os dados foram tabulados e submetidos à avaliação estatística.

Todos os ecocardiogramas foram realizados por duas operadoras independentes (não incluída a pesquisadora principal) e experientes em ecocardiograma pediátrico com avaliação de deformação miocárdica, cegas para dados referentes ao uso de medicamentos ou resultados de exames laboratoriais, especialmente de biomarcadores, com especificação no pedido do exame apenas do diagnóstico da distrofinopatia e de ser participante de pesquisa. O protocolo do exame foi previamente elaborado com as examinadoras, e os exames foram realizados

individualmente por elas. Todos os ecocardiogramas foram realizados em um aparelho de ultrassom da marca Phillips modelo EPIC1, que permite o estudo da mecânica miocárdica pelo modo bidimensional, das medidas e avaliações funcionais, com cálculo de diâmetros e de massa de ventrículo esquerdo, função global do VE, fração de encurtamento, função sistólica longitudinal pelo modo-M, e deformação longitudinal global e circunferencial (SGL e SGC) pela ecocardiografia *speckle-tracking*. A FE foi obtida pelo método de Teicholz e Simpson biplano. Foi realizado o doppler tecidual para avaliação da função diastólica.

A massa de ventrículo esquerdo (VE) e o diâmetro diastólico final do VE (DDVE) foram parametrizados para a superfície corporal (78).

Para a monitorização de Holter de 24 horas foram utilizados os aparelhos da marca Micromed modelo Nomad.

Todos os exames de imagem, assim como os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de ecocardiograma, de provas funcionais e de análises clínicas no próprio centro de acompanhamento dos participantes.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

-- Diagnóstico confirmado de DMD ou DMB por teste genético ou biópsia muscular

-- idade máxima: 18 anos 11 meses 29 dias.

4.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

-- disfunção ventricular no momento da inserção no estudo, confirmada por ecocardiograma ou ressonância nuclear magnética cardíaca prévios.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo foi dividido na análise descritiva e análise de associação, concordância e correlação. Foi utilizado o programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio da frequência (n) e porcentagem (%) na tabela 1 (variáveis clínicas). As variáveis clínicas quantitativas foram descritas por meio das medidas descritivas média, mediana, desvio padrão,

mínimo, máximo e amplitude interquartil na tabela 2. Os valores de ecocardiograma classificados em normais e alterados foram comparados no tempo por meio do teste McNemar, teste não realizado para todas as variáveis devido à ausência de valores em determinadas categorias (tabelas 3 a 5).

Os resultados quantitativos do ecocardiograma foram comparados em 2 tempos (tabelas 6, 8 e 10) por meio do teste de Wilcoxon e em 3 tempos por meio da análise de variância de 2 fatores de Friedman (tabelas 7, 9 e 11), seguido pelo teste *post hoc* de comparações múltiplas em pares Dunn-Bonferroni, para as associações estatisticamente significativas. Foram utilizados testes não paramétricos tendo em vista a ausência de normalidade de distribuição verificada pelo teste Shapiro-Wilk.

Os dados do ecocardiograma foram comparados em relação à capacidade ou não de deambulação no tempo 1 e à intervenção no tempo 3 por meio do teste não paramétrico U de Mann-Whitney para amostras independentes (tabelas 12 e 13). O percentil da massa de VE no ECO 1 (tempo 1) foi comparada entre os pacientes com troponina normal ou alterada para verificar se a alteração da troponina estava associada a valores de massa VE, utilizando o teste U de Mann-Whitney (tabela 14).

A concordância dos resultados do ecocardiograma foi comparada com os resultados do Pro-BNP nos respectivos tempos por meio do coeficiente de concordância Kappa (tabelas 15 a 19).

A análise longitudinal (comparando os dados no tempo) também foi feita separadamente para as crianças e adolescentes que receberam ou não intervenção.

Em relação à concordância do ecocardiograma com o Pro-BNP nos diferentes tempos, foi utilizado o teste de concordância Kappa. Este índice é utilizado para descrever a concordância entre dois ou mais testes utilizados em uma avaliação nominal ou ordinal de uma mesma amostra. Ele varia de 0 a 1, onde valores próximos de 0 indicam baixa concordância e valores próximos a 1, alta concordância.

As correlações entre os valores numéricos foram avaliadas por meio da correlação não paramétrica de Spearman. Para algumas variáveis não foi possível calcular o coeficiente de correlação devido a ausência de dados.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa e aprovado sob o número 41540620.4.0000.0030 (Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília) e sob o número 41540620.4.3001.5553 (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ FEPECS/ SES/DF).

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva

O estudo foi composto por grupo de 28 participantes oriundos dos serviços de neurologia e de genética do HCB – Brasília, Distrito Federal - Brasil, sendo ampla maioria de DMD (96,43%), 64,29% com 10 anos ou mais (média 10,18 anos) e a metade da amostra total com sobrepeso ou obesidade.

A mutações foram bastante diversas com predomínio na amostra total das deleções (53,55%).

A pressão arterial foi classificada como normal na maioria da amostra (57,14%), elevada em 17,86%, hipertensão arterial sistêmica estágio I em 21,43% e hipertensão arterial sistêmica estágio II em 3,57%.

Cerca de 60% dos participantes apresentava alterações neurocomportamentais, com predomínio de transtorno do espectro autista (21%) e déficit intelectual (21%), menor frequência de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (7%), transtorno opositor-desafiador (3,5%), entre outras alterações. Houve sobreposições destas alterações em alguns participantes.

Oitenta e dois por cento dos participantes faziam uso prévio de medicamentos, principalmente corticoterapia isolada (18/28: 64%), corticoterapia associada ao IECA (2/28: 7,1%), corticoterapia associada ao atalureno (1/28: 3,5%), ou IECA isoladamente (2/28: 7,1% - ambos com 14 anos). Cinco pacientes não estavam em uso de medicamentos (1º) 3 anos; 2º) 6 anos; 3º) 13 anos - DMB; 4º) 12 anos – suspenso aos 10 anos; 5º) 18 anos – usou por apenas 1 mês pois evoluiu com alteração de comportamento).

Os eletrocardiogramas de repouso mostraram, em geral, frequências normais a discretamente elevadas, alterações inespecíficas de repolarização ventricular e as características já apresentadas para a doença de base (46).

O tempo médio entre os ecocardiogramas do tempo 1 e 3 foi de 336 dias, enquanto para o Pro-BNP este tempo foi de 318 dias, maior que o inicialmente previsto no desenho de pesquisa, por fatores diversos relacionados aos participantes (necessidade de repetidas convocações), além da pandemia do novo coronavírus. O

intervalo entre a intervenção (após exames do tempo 1) e os exames do tempo 3 foi em média de 200 dias, também além do previsto pelos mesmos motivos.

Já o tempo médio entre o ecocardiograma e o Pro-BNP no Tempo 1 foi de 28 dias (mediana: 4 dias), e no tempo 3 foi de 11,5 dias (mediana: 5 dias).

A tabela 1 mostra toda a análise descritiva da amostra.

Tabela 1 - Análise descritiva dos dados clínicos de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		n	%
Faixa etária	Menor de 10 anos	10	35,71
	Maior ou igual a 10 anos	18	64,29
Diagnóstico	Duchenne	27	96,43
	Becker	1	3,57
Classificação: índice de massa corporal	Magreza	1	3,57
	Eutrófico	13	46,43
	Sobrepeso	7	25,00
	Obesidade	5	17,86
	Obesidade grave	2	7,14
Pressão arterial	Elevada	5	17,86
	Estágio I	6	21,43
	Estágio II	1	3,57
	Normal	16	57,14
Mutação	DELEÇÃO ÉXON 10-11	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 3-4	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 45	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 46-51	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 47-48	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 47-52	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 48-52	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 48-55	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 51	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 51-52	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 8	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 8-43	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXON 8-9	1	3,57
	DELEÇÃO ÉXONS 40-50	1	3,57
	DUPLICAÇÃO ÉXON 12-44	1	3,57
	DUPLICAÇÃO ÉXON 3-9	1	3,57
	DUPLICAÇÃO ÉXON 51	1	3,57
	DUPLICAÇÃO ÉXON 61-74	1	3,57
	HEMIZIGÓZE	1	3,57
	MUTAÇÃO DE NOVO ÉXON 3-13	1	3,57
MUTAÇÃO DE PONTO	2	7,14	
STOP CODON	2	7,14	
STOP CODON ÉXON 37	1	3,57	
STOP CODON ÉXON 53	2	7,14	
variante patogênica deleção não especificada	1	3,57	
Alteração neurocomportamental	Sim	17	60,71
	Não	11	39,29
Ambulatorial	Sim	19	67,86
	Não	9	32,14
Sintomas cardiovasculares	Sim	6	21,43
	Não	22	78,57
Alteração de exame físico	Sim	8	28,57
	Não	20	71,43

		n	%
ECO 1 - Teicholz	Normal	24	88,89
	Alterado	3	11,11
	Sem dados	1	
ECO 1 - Simpson	Normal	18	90,00
	Alterado	2	10,00
	Sem dados	8	
ECO 1 - SGL	Normal	1	6,25
	Alterado	15	93,75
	Sem dados	12	
1º pro-BNP	Normal	22	81,48
	Alterado	5	18,52
	Sem dados	1	
2º pro-BNP	Normal	2	66,67
	Alterado	1	33,33
	Sem dados	25	
3º pro-BNP	Normal	17	80,95
	Alterado	4	19,05
	Sem dados	7	
Holter: extrassístoles supraventriculares	Não	11	50,00
	Rara	9	40,91
	Infrequente	1	4,55
	Intermediária	1	4,55
	Sem dados	6	
Holter: extrassístoles ventriculares	Não	12	57,14
	Rara	5	23,81
	Infrequente	3	14,29
	Intermediária	1	4,76
	Sem dados	7	
ECO 2 - Teicholz	Normal	14	77,78
	Alterado	4	22,22
	Sem dados	10	
ECO 2 - Simpson	Normal	13	92,86
	Alterado	1	7,14
	Sem dados	14	
ECO 2 - SGL	Alterado	5	100,00
	Sem dados	23	
ECO 3 - Teicholz	Normal	17	73,91
	Alterado	6	26,09
	Sem dados	5	
ECO 3 - Simpson	Normal	13	68,42
	Alterado	6	31,58
	Sem dados	9	
ECO 3 - SGL	Alterado	10	100,00
	Sem dados	18	
Eletrocardiograma alterado	Sim	20	74,07
	Não	7	25,93
	Sem dados	1	
Uso prévio de medicamento	Sim	23	82,14
	Não	5	17,85
Intervenção	Sim	18	64,29
	Não	10	35,71
Proteína C Reativa	Normal	25	89,29
	Alterado	3	10,71
Cistatina C	Baixo	2	7,41
	Normal	19	70,37
	Alto	6	22,22
	Sem dados	1	
Ureia	Normal	23	82,14
	Alterado	5	17,86
Transaminase glutâmico-oxalacética	Normal	3	10,71
	Alterado	25	89,29
Transaminase glutâmico-pirúvica	Normal	2	7,14
	Alterado	26	92,86

		n	%
Creatinoquinase	Alterado	28	100,00
CKMB	Alterado	28	100,00
Troponina	Normal	26	96,30
	Alterado	1	3,70
	Sem dados	1	
Insulina	Normal	23	82,14
	Alterado	5	17,86
Glicose	Normal	24	85,71
	Alterado	4	14,29
IGF1	Baixo	1	4,17
	Normal	21	87,50
	Alto	2	8,33
	Sem dados	4	
Desidrogenase láctica	Normal	7	25,00
	Alterado	21	75,00
Total		28	100,00

Abreviaturas: SGL: strain global longitudinal; CKMB: creatinoquinase fração MB; IGF1: fator de crescimento semelhante à insulina.

Do ponto de vista laboratorial, foram encontrados aumento de transaminases em aproximadamente 90%, de lactato desidrogenase (LDH) em 75% e de creatinoquinase em 100% dos participantes. A dosagem de creatinina não se alterou (média encontrada: 0,23). A cistatina C, por outro lado, ficou acima do limite normal em 22,2% dos participantes e dentro da normalidade em 70,3%.

Quanto ao metabolismo da glicose, os valores médios da glicemia de jejum, da insulina e da hemoglobina glicada ficaram dentro da normalidade.

O perfil lipídico da amostra exibiu valores médios acima da normalidade para a idade para a dosagem de colesterol total (162,87 mg/dl – normal: até 150 mg/dl) e de triglicérides (133,65 mg/dl – normal: até 100 mg/dl), abaixo da normalidade para a fração HDL (43,89 mg/dl - normal acima de 45 mg/dl) e LDL dentro do esperado (92,45 mg/dl – normal: até 100 mg/dl).

Todos os dados quantitativos da análise descritiva encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 - Análise descritiva dos dados clínicos (quantitativos) de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Amplitude interquartil
Idade (anos)	28	10,18	10,50	3,77	3,00	18,00	5,75
Percentil peso (%)	28	61,18	77,50	36,96	1,00	99,00	69,00
Percentil altura (%)	28	42,68	40,00	34,63	1,00	99,00	72,00
Superfície Corporal (m ²)		1,23	1,18	0,41	0,64	2,09	0,71
Percentil IMC (%)	28	71,25	87,50	33,10	1,00	99,00	52,25
PAS (mmHg)	28	110,00	111,00	10,86	88,00	130,00	12,25
PAD (mmHg)	28	66,18	65,50	8,99	48,00	82,00	15,50
ECO 1 - DP MASSA VE	26	-2,26	-2,08	2,64	-10,84	1,70	3,48
ECO 1 - DP DDVE	28	-0,89	-0,81	1,14	-4,30	1,50	1,54
ECO 1 - FEnc (%)	26	33,87	34,25	4,65	24,50	41,00	7,33
ECO 1 - Teicholz (%)	27	62,90	63,10	6,64	49,10	72,00	10,20
ECO 1 - Simpson (%)	20	61,90	62,00	7,16	47,00	74,00	9,75
ECO 1 - SGL (%)	16	17,44	17,60	2,29	11,90	20,60	2,10
ECO 1 - SC (%)	6	18,52	18,30	5,61	10,30	25,10	10,53
ECO 1 - SR (%)	11	20,64	20,30	3,52	13,90	24,90	4,50
1° Pro-BNP (pg/mL)	27	62,76	36,00	60,31	10,00	216,00	97,00
2° Pro-BNP (pg/mL)	3	103,23	72,00	100,85	21,70	216,00	50,30
3° pro-BNP (pg/mL)	21	96,24	87,00	96,64	20,00	426,00	77,50
Holter - FC média (bpm)	22	95,18	95,00	8,54	78,00	112,00	12,25
Tempo FC > 100 (horas)	20	8,42	8,14	4,11	1,90	15,63	6,71
ECO 2 - FEnc (%)	18	32,99	33,75	4,00	26,00	38,00	6,75
ECO 2 - Teicholz (%)	18	61,51	62,50	5,72	51,00	69,00	10,75
ECO 2 - Simpson (%)	14	62,86	64,00	8,30	38,00	71,00	8,50
ECO 2 - SGL (%)	5	16,00	17,00	3,39	12,00	20,00	6,50
ECO 2 - SR (%)	2	14,50	14,50	6,36	10,00	19,00	4,50
ECO 3 - DP MASSA VE	22	-2,34	-2,10	2,59	-10,05	1,11	2,48
ECO 3 - DP DDVE	23	-1,01	-0,98	1,10	-3,12	0,60	1,61
ECO 3 - FEnc (%)	23	31,43	31,50	5,66	18,50	39,10	8,80
ECO 3 - Teicholz (%)	23	60,07	61,00	7,83	42,30	70,00	12,40
ECO 3 - Simpson (%)	19	56,88	58,00	10,70	32,80	71,00	15,10
ECO 3 - SGL (%)	10	15,86	15,50	2,77	12,10	20,00	5,00
ECO 3 - SR (%)	5	20,80	21,00	5,31	13,00	28,00	7,50
ECO 3 - SC (%)	3	17,17	14,50	5,06	14,00	23,00	0,50
Hematócrito (%)	28	43,31	44,00	3,29	38,70	51,20	5,55
Proteína C Reativa (mg/dL)	28	1,79	0,08	8,53	0,01	45,30	0,22
Cistatina C (mg/L)	27	0,86	0,87	0,18	0,20	1,15	0,15
Ureia (mg/dL)	28	21,39	20,65	5,96	10,00	36,10	7,40
Creatinina (mg/dL)	28	0,23	0,20	0,14	0,10	0,67	0,11
TGO (U/L)	28	141,86	110,90	109,88	31,60	542,10	134,70
TGP (U/L)	28	213,46	159,85	179,63	35,60	751,30	249,78
GGT (U/L)	28	19,61	12,00	17,89	5,00	74,00	12,75
Fosfatase Alcalina (U/L)	28	154,75	140,00	83,55	73,00	530,00	62,25
Colesterol total (mg/dL)	28	162,87	157,10	32,87	89,40	226,60	40,60
Triglicérides (mg/dL)	28	133,65	113,55	80,07	31,90	370,90	75,75
LDL (mg/dL)	28	92,45	93,61	27,56	37,02	152,14	37,76
HDL (mg/dL)	28	43,89	45,50	11,41	23,00	76,00	14,75
CPK (U/L)	28	8335,00	6132,50	7830,67	679,00	37670,00	7661,00
CKMB (U/L)	28	203,86	152,35	198,13	34,20	980,00	208,28
Troponina I (ng/mL)	27	0,19	0,10	0,22	0,10	1,12	0,09
Insulina (uU/mL)	27	10,82	7,55	10,65	1,76	50,41	11,37
Albumina (g/dL)	28	4,49	4,52	0,29	3,84	5,18	0,33
Sódio (mmol/L)	28	139,93	140,00	1,65	136,00	143,00	2,00
Potássio (mmol/L)	28	4,39	4,42	0,34	3,67	5,14	0,41
Cálcio (mg/dL)	28	9,65	9,63	0,29	9,10	10,25	0,41
Magnésio (mg/dL)	28	2,31	2,31	0,15	1,99	2,57	0,23
Glicose (mg/dL)	28	86,88	86,00	9,26	74,10	105,10	12,53
Hemoglobina glicada	23	5,28	5,30	0,27	4,70	5,70	0,40

	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Amplitude interquartil
IGF1 (ng/mL)	25	203,32	229,00	104,87	49,00	357,00	206,00
Desidrogenase láctica (U/L)	28	597,93	561,50	417,35	147,00	2212,00	459,00
Tempo diferença ECO 1-3 (dias)	22	336,41	340,00	62,29	193,00	490,00	35,50
Tempo diferença pro-BNP (dias)	21	318,71	336,00	52,42	183,00	378,00	43,00

Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: desvio-padrão; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; FEnc: fração de encurtamento; SGL: *strain* global longitudinal; SC: *strain* circunferencial; SR: *strain* radial; FC: frequência cardíaca; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; GGT: gama glutamil transferase; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; CPK: creatinoquinase; CKMB: creatinoquinase fração MB; IGF1 - fator de crescimento semelhante à insulina.

5.2 Análise de associação, concordância e correlação

Em toda a análise foram utilizados testes não paramétricos, uma vez que a amostra não teve distribuição normal. O desenho do estudo previa que todos os participantes fizessem os exames nos 3 tempos, porém isto não ocorreu principalmente pelo contexto da pandemia do novo coronavírus, apesar das repetidas convocações, além das limitações do eco *strain* já descritas especialmente nos pacientes mais velhos e restritos à cadeira de rodas ou com alterações neurocomportamentais.

Um dos participantes realizou os exames laboratoriais do tempo 1 fora do HCB, tendo por isso seus dados excluídos.

Todos os eletrocardiogramas foram laudados e arquivados, porém suas alterações não foram mais detalhadas neste estudo pelo fato de isto não estar entre os objetivos.

As figuras referentes às associações estatísticas significativas estão apresentadas abaixo de cada tabela correspondente.

Observa-se nas tabelas 3 a 5 que não houve alteração significativa dos resultados de ecocardiograma nos tempos avaliados.

Tabela 3 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 2 para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		ECO 2 - Teicholz		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Teicholz	Normal	n	12	4	0,375
		%	70,59	23,53	
	Alterado	n	1	0	
		%	5,88	0,00	
Total	n	13	4	17	
	%	76,47	23,53	100,00	

*Teste McNemar.

Tabela 4 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 3 para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		ECO 3 - Teicholz		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Teicholz	Normal	n	15	4	0,375
		%	68,18	18,18	
	Alterado	n	1	2	
		%	4,55	9,09	
Total	n	16	6	22	
	%	72,73	27,27	100,00	

*Teste McNemar.

Tabela 5 - Análise de associação comparando o tempo 1 com o tempo 3 para ECO - Simpson em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		ECO 3 - Simpson		Total	P*	
		Normal	Alterado			
ECO 1 - Simpson	Normal	n	8	4	12	
		%	57,14	28,57	85,71	0,687
	Alterado	n	2	0	2	
		%	14,29	0,00	14,29	
Total		n	10	4	14	
		%	71,43	28,57	100,00	

*Teste McNemar.

Observa-se na tabela 6 que os valores de ECO - FEnc e ECO – Teicholz diminuíram significativamente no tempo 3 se comparado ao tempo 1.

Tabela 6 - Análise de associação comparando os 2 tempos para Ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO – Z MASSA VE	-2,08	3,48	-2,10	2,48	0,794
ECO – Z DDVE	-0,81	1,54	-0,98	1,61	0,897
ECO - F ENC	34,25	7,33	31,50	8,80	0,034
ECO - Teicholz	63,10	10,20	61,00	12,40	0,019
ECO - Simpson	62,00	9,75	58,00	15,10	0,196
ECO - SGL	17,60	2,10	15,50	5,00	0,207
ECO - SC	18,30	10,53	21,00	7,50	0,180
ECO - SR	20,30	4,50	14,50	0,50	0,180

* Teste de Wilcoxon.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SC: strain circunferencial; SR: strain radial.

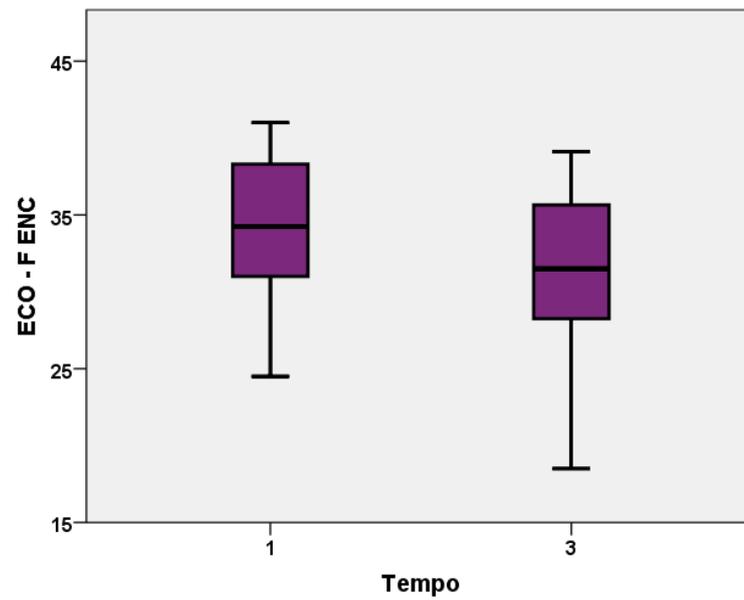


Figura 12 *Box-plot* comparando os 2 tempos para ECO – fração de encurtamento em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

Abreviatura: F ENC: fração de encurtamento.

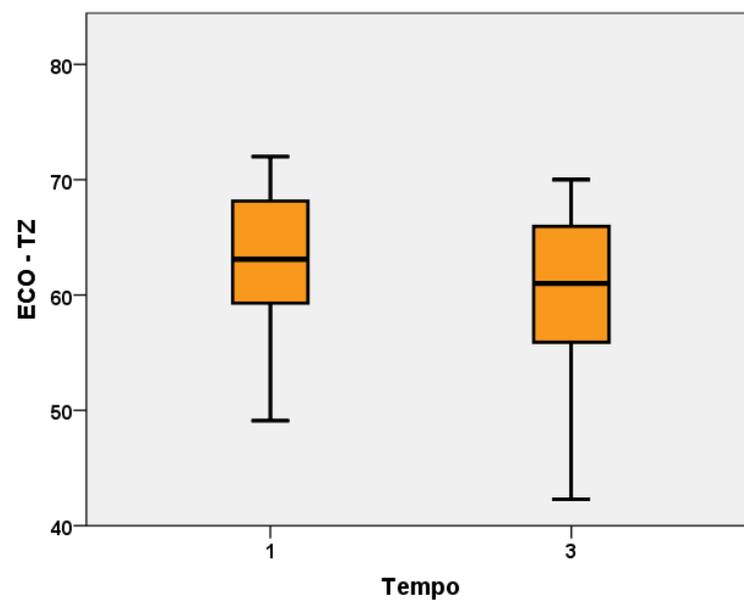


Figura 13 *Box-plot* comparando os 2 tempos para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

Abreviatura: TZ: Teicholz

O mesmo resultado foi observado na tabela 7: os valores de ECO – fração de encurtamento e ECO – Teicholz diminuíram significativamente ao longo dos 3 tempos, sendo a diferença significativa avaliada pelo teste *post hoc* Dunn-Bonferroni, compatível com o resultado acima avaliado em apenas 2 tempos.

Tabela 7 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		2		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO - F ENC	34,25	7,33	33,75	6,75	31,50	8,80	0,035
ECO - Teicholz	63,10	10,20	62,50	10,75	61,00	12,40	0,011
ECO - Simpson	62,00	9,75	64,00	8,50	58,00	15,10	0,131
ECO - SGL	17,60	2,10	17,00	6,50	15,50	5,00	1,000
ECO - SR	20,30	4,50	14,50	4,50	14,50	0,50	0,368

* Análise de variância de 2 fatores de Friedman.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SR: strain radial.

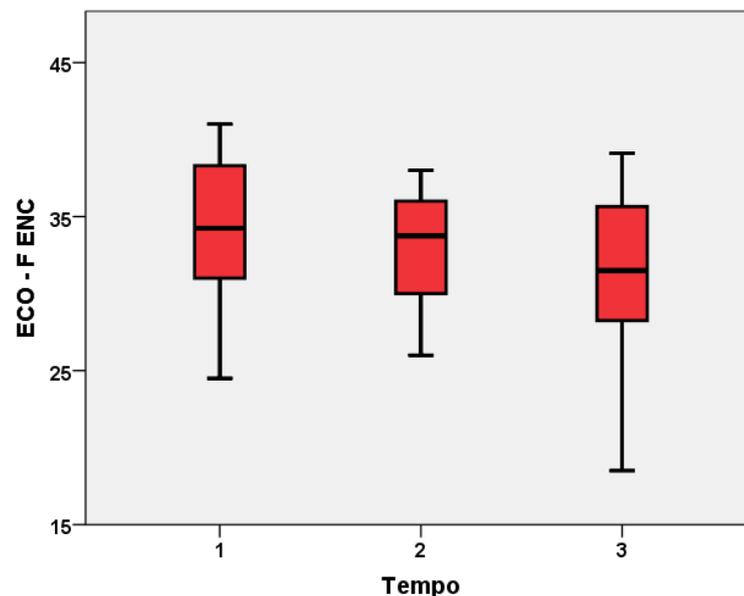


Figura 14 *Box-plot* comparando os 3 tempos para ECO – fração de encurtamento em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

Abreviaturas: F ENC: fração de encurtamento

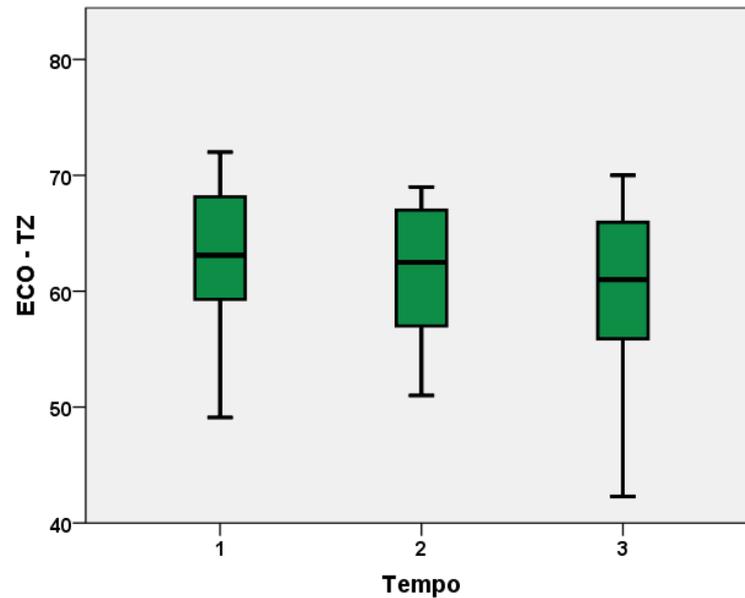


Figura 15 *Box-plot* comparando os 3 tempos para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

Abreviatura: TZ: Teicholz.

Para os pacientes que não receberam intervenção, observa-se que não houve alteração significativa dos marcadores do ecocardiograma, tanto avaliando em 2 tempos (tabela 8), quanto em 3 tempos (tabela 9).

Tabela 8 - Análise de associação comparando os 2 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes sem intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO – Z MASSA VE	-0,21	1,96	0,19	2,35	0,686
ECO – Z DDVE	-0,50	2,08	-0,50	2,50	0,499
ECO - F ENC	36,20	7,50	31,50	9,00	0,140
ECO - Teicholz	66,60	9,25	61,00	9,80	0,116
ECO - Simpson	65,00	7,45	63,80	20,40	0,285
ECO - SGL	19,30	1,80	18,40	1,10	-
ECO - SR	23,30	3,83	20,50	7,50	-
BNP	78,30	96,50	87,00	88,00	0,735

* Teste de Wilcoxon.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 9 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes sem intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		2		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO - F ENC	36,20	7,50	33,00	7,35	31,50	9,00	0,148
ECO - Teicholz	66,60	9,25	63,00	10,25	61,00	9,80	0,148
ECO - Simpson	65,00	7,45	65,00	18,00	63,80	20,40	1,000
ECO - SGL	19,30	1,80	12,00	0,00	18,40	1,10	-
ECO - SR	23,30	3,83	10,00	0,00	20,50	7,50	-

* Análise de variância de 2 fatores de Friedman.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SR: strain radial.

Para os pacientes que receberam intervenção, observa-se que também não houve alteração significativa dos marcadores do ecocardiograma, tanto avaliando em 2 tempos (tabela 10), quanto em 3 tempos (tabela 11).

Tabela 10 - Análise de associação comparando os 2 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes com intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO – Z MASSA VE	-2,84	1,89	-2,40	2,76	0,975
ECO – Z DDVE	-0,88	1,13	-0,99	1,54	0,842
ECO - F ENC	33,00	7,90	31,60	8,13	0,118
ECO - Teicholz	61,05	11,85	60,20	12,63	0,079
ECO - Simpson	60,25	10,63	58,00	10,58	0,386
ECO - SGL	17,20	2,95	14,50	4,43	0,207
ECO - SC	18,30	10,53	21,00	0,00	0,180
ECO - SR	20,20	7,20	14,50	0,50	0,180
BNP	44,000	72,000	84,000	99,250	0,173

* Teste de Wilcoxon.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SC: strain circunferencial; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 11 - Análise de associação comparando os 3 tempos para ecocardiograma em crianças e adolescentes com intervenção portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		2		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO - F ENC	33,00	7,90	34,50	7,50	31,60	8,13	0,120
ECO - Teicholz	61,05	11,85	62,00	11,50	60,20	12,63	0,052
ECO - Simpson	60,25	10,63	64,00	8,00	58,00	10,58	0,065
ECO - SGL	17,20	2,95	17,50	5,50	14,50	4,43	1,000
ECO - SR	20,20	7,20	19,00	0,00	14,50	0,50	0,368
BNP	27,000	44,000	72,000	50,300	84,000	99,250	0,717

* Análise de variância de 2 fatores de Friedman.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Observa-se na tabela 12 que, ao se compararem os parâmetros do ecocardiograma no tempo 1, não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem capacidade ambulatorial.

Tabela 12 - Análise de associação comparando pacientes com e sem capacidade ambulatorial no tempo 1 para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	<u>Ambulatorial</u>				P*
	Sim		Não		
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO 1 – Z MASSA VE	-1,94	3,68	-2,35	2,76	0,531
ECO 1 – Z DDVE	-0,73	1,65	-1,12	1,22	0,410
ECO 1 – F ENC	36,20	7,50	32,00	4,50	0,066
ECO 1 – Teicholz	65,80	11,25	60,10	6,70	0,067
ECO 1 – Simpson	63,00	8,05	59,00	14,30	0,602
ECO 1 – SGL	17,60	4,40	17,60	1,03	0,827
ECO 1 – SC	17,10	2,10	19,50	9,20	1,000
ECO 1 – SR	21,45	4,08	20,00	4,60	0,921
BNP	53,50	103,00	21,00	32,00	0,275

* Teste U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SC: strain circunferencial; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Observa-se na tabela 13 que, ao se compararem os parâmetros do ecocardiograma no tempo 3 para os pacientes com e sem intervenção, houve diferença significativa para a ECO 3 – Z MASSA VE. Os pacientes com intervenção apresentaram valores de ECO 3 – Z MASSA VE significativamente menores que os pacientes que não fizeram a intervenção.

Tabela 13 - Análise de associação comparando pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	Intervenção				P*
	Sim		Não		
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO 3 – Z MASSA VE	-2,40	2,76	0,19	2,35	0,003
ECO 3 – Z DDVE	-1,00	1,37	-0,50	2,50	0,535
ECO 3 – F ENC	31,60	8,13	31,50	9,00	0,278
ECO 3 – Teicholz	60,20	12,63	61,00	9,80	0,175
ECO 3 – Simpson	58,00	10,58	63,80	20,40	0,592
ECO 3 – SGL	14,50	4,43	18,40	1,10	0,267
ECO 3 – SC	21,00	0,00	20,50	7,50	1,000
ECO 3 – SR	14,50	0,50	-	-	-
BNP	84,00	99,25	87,00	88,00	0,913

* Teste U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: AI = amplitude interquartil; Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SC: strain circunferencial; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

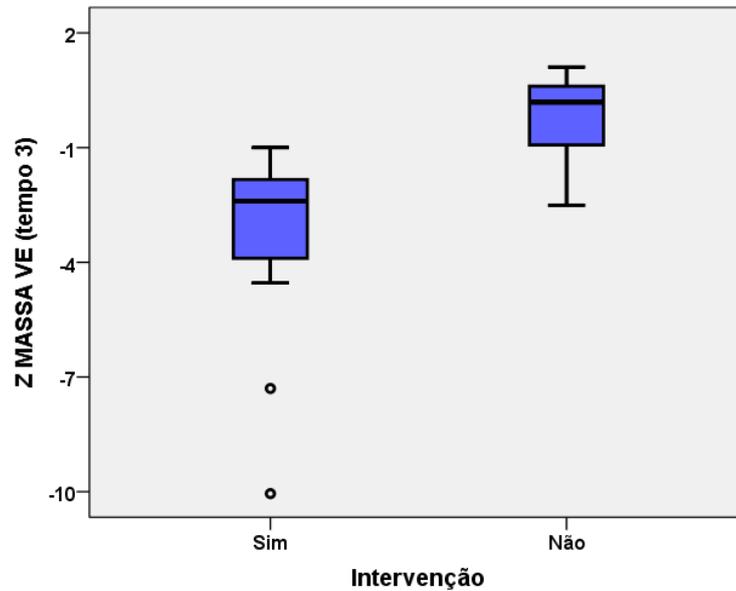


Figura 16 *Box-plot* comparando os pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para Z MASSA VE em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

Abreviatura: Z: percentil.

Não houve diferença significativa dos valores de ECO 1 - Z MASSA VE comparando-se pacientes com troponina alterada e normal (tabela 14).

Tabela 14 - Análise de associação comparando pacientes com troponina normal e alterada no tempo 1 para ECO – Z MASSA VE em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	Troponina				P*
	Normal		Alterado		
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO 1 - Z MASSA VE	-1,92	3,26	-3,83	0,00	0,400

* Teste U de Mann-Whitney. AI = amplitude interquartil.

Abreviatura: Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo.

Observa-se nas tabelas 15 a 19 que nenhum resultado de ecocardiograma apresentou concordância significativa com Pro-BNP nos respectivos tempos.

Tabela 15 - Análise de concordância entre ECO 1 – Teicholz e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Teicholz	Normal	n	19	4	23
		%	73,08	15,38	88,46
	Alterado	n	2	1	3
		%	7,69	3,85	11,54
Total	n	21	5	26	
	%	80,77	19,23	100,00	

* Teste estatístico para Kappa.

Abreviatura: BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 16 - Análise de concordância entre ECO 1 – Simpson e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Simpson	Normal	n	13	4	17
		%	68,42	21,05	89,47
	Alterado	n	1	1	2
		%	5,26	5,26	10,53
Total	n	14	5	19	
	%	73,68	26,32	100,00	

* Teste estatístico para Kappa.

Abreviatura: BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 17 - Análise de concordância entre ECO 1 – SGL e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - SGL	Normal	n	1	0	1
		%	6,25	0,00	6,25
	Alterado	n	11	4	15
		%	68,75	25,00	93,75
Total	n	12	4	16	
	%	75,00	25,00	100,00	

* Teste estatístico para Kappa.

Abreviatura: BNP: peptídeo natriurético tipo B; SGL: strain global longitudinal.

Tabela 18 - Análise de concordância entre ECO 3 – Teicholz e 3º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		3º BNP		Total	P*	
		Normal	Alterado			
ECO 3 - Teicholz	Normal	n	11	3	14	
		%	55,00	15,00	70,00	0,807
	Alterado	n	5	1	6	
		%	25,00	5,00	30,00	
Total	n	16	4	20		
	%	80,00	20,00	100,00		

* Teste estatístico para Kappa.

Abreviatura: BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 19 - Análise de concordância entre ECO 3 – Simpson e 3º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		3º BNP		Total	P*	
		Normal	Alterado			
ECO 3 - Simpson	Normal	n	10	2	12	
		%	58,82	11,76	70,59	0,301
	Alterado	n	3	2	5	
		%	17,65	11,76	29,41	
Total	n	13	4	17		
	%	76,47	23,53	100,00		

* Teste estatístico para Kappa.

Abreviatura: BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Observa-se na tabela 20, para o primeiro tempo, que os valores do ECO – Z MASSA VE foram significativamente correlacionados ao 1º Pro-BNP. Como o coeficiente de correlação foi positivo, houve uma tendência significativa de correlação diretamente proporcional, ou seja, valores maiores de Z MASSA VE foram correlacionados a valores maiores de Pro-BNP.

Tabela 20 - Análise de correlação entre ecocardiograma e o 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º BNP	
rô de Spearman	ECO 1 – Z MASSA VE	Coeficiente	0,524
		<i>P</i>	0,007
		n	25
	ECO 1 – Z DDVE	Coeficiente	0,059
		<i>P</i>	0,771
		n	27
	ECO 1 - F ENC	Coeficiente	-0,274
		<i>P</i>	0,176
		n	26
	ECO 1 - Teicholz	Coeficiente	-0,224
		<i>P</i>	0,272
		n	26
	ECO 1 - Simpson	Coeficiente	-0,316
		<i>P</i>	0,188
		n	19
	ECO 1 - SGL	Coeficiente	0,045
<i>P</i>		0,869	
n		16	
ECO 1 - SC	Coeficiente	-0,314	
	<i>P</i>	0,544	
	n	6	
ECO 1 - SR	Coeficiente	-0,245	
	<i>P</i>	0,467	
	n	11	

Abreviaturas: Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SC: strain circunferencial; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

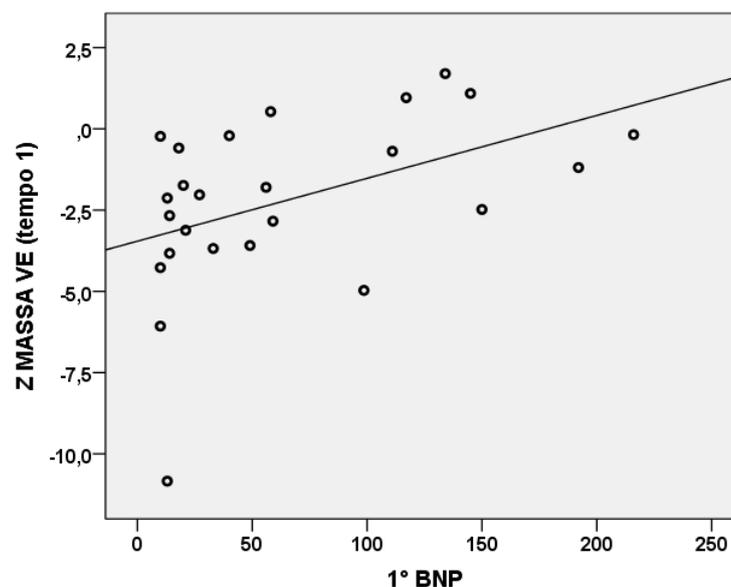


Figura 17 Gráfico de dispersão correlacionando o parâmetro Z MASSA VE com o Pro-BNP no tempo 1 em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

No terceiro tempo não houve correlação significativa entre o ecocardiograma e os valores de Pro-BNP, tanto para o total de pacientes, quanto para os pacientes com e sem intervenção (tabela 21).

Tabela 21 - Análise de correlação entre ecocardiograma e o 3º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		3º BNP			
		Total	Com intervenção	Sem intervenção	
rô de Spearman	ECO 3 – Z MASSA VE	Coeficiente	0,442	0,325	0,771
		<i>P</i>	0,058	0,279	0,072
		n	19	13	6
	ECO 3 - DDVE	Coeficiente	0,087	0,075	0,143
		<i>P</i>	0,715	0,799	0,787
		n	20	14	6
	ECO 3 - F ENC	Coeficiente	0,316	0,400	-0,086
		<i>P</i>	0,175	0,156	0,872
		n	20	14	6
	ECO 3 - Teicholz	Coeficiente	0,283	0,407	-0,203
		<i>P</i>	0,227	0,149	0,700
		n	20	14	6
	ECO 3 - Simpson	Coeficiente	-0,060	-0,247	0,143
		<i>P</i>	0,819	0,465	0,787
		n	17	11	6
	ECO 3 - SGL	Coeficiente	0,059	0,000	-
		<i>P</i>	0,881	1,000	-
		n	9	7	-
ECO 3 - SR	Coeficiente	-0,500	-	-	
	<i>P</i>	0,500	-	-	
	n	4	-	-	

Abreviaturas: Z: percentil; VE: ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal; SR: strain radial; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Por fim, os valores de ECO 1 - SGL foram correlacionados ao ECO 1 - FEnc e à cistatina C no primeiro tempo, sendo que não houve correlação significativa entre esses parâmetros (tabela 22).

Tabela 22. Análise de correlação entre ECO 1 - FEnc, cistatina C e ECO 1 - SGL em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		ECO 1 - SGL	
rô de Spearman	ECO 1 - F ENC	Coeficiente	0,232
		<i>P</i>	0,387
		n	16
	Cistatina C	Coeficiente	0,066
		<i>P</i>	0,809
		n	16

Abreviaturas: F ENC: fração de encurtamento; SGL: strain global longitudinal.

6 DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi composta predominantemente por meninos com DMD, e maiores de 10 anos, sendo metade deles classificada como acima do peso ideal (tabela 1). Um estudo alemão demonstra baixa estatura em meninos com DMD, possivelmente por mutações na extremidade distal do gene *DMD*, exacerbada pelo uso de corticosteroides, com conseqüente aumento do índice de massa corporal (79). Uma revisão retrospectiva mostrou que mais da metade dos indivíduos com DMD tinham sobrepeso aos 13 anos e mais da metade estavam abaixo do peso aos 18 anos, e que a obesidade leve aos 13 anos pode ser benéfica por prevenir o baixo peso posterior (80) relacionado à fraqueza muscular progressiva que leva à disfagia e problemas mastigatórios (81), além das disfunções gastrointestinais comuns, como a constipação e a doença do refluxo gastresofágico (82). Nossa amostra confirma os dados da literatura quanto à prevalência de sobrepeso e obesidade especialmente nos adolescentes com distrofinopatias.

As mutações do tipo deleção foram predominantes (53,5%), próximo ao relatado nos estudos (60-70%) (1).

As alterações neurocomportamentais foram mais prevalentes neste estudo (60%) do que o relatado na literatura (até 32%) (27). A deficiência intelectual e os transtornos de comportamento estão associados a mutações genéticas específicas que afetam isoformas próprias do sistema nervoso central, fazendo com estes distúrbios sejam mais prevalentes nas distrofinopatias do que na população geral, inclusive com sobreposição destas desordens em um mesmo paciente (26,27).

A maior parte da amostra (68%) ainda apresentava capacidade de deambulação e, portanto, maior demanda de trabalho miocárdico. Todavia, a maior parte não apresentava sinais ou sintomas de doença cardiovascular (71,43% e 78,57%, respectivamente), configurando a cardiomiopatia distrófica como uma entidade assintomática nas primeiras décadas de vida, tal como já bem descrito na literatura (10,25).

Houve aumento de transaminases (90%), lactato desidrogenase (75%) e creatinoquinase (100%) dos meninos, resultado do dano muscular contínuo característico das distrofinopatias (10).

A cistatina C, biomarcador de lesão renal mais apropriado no contexto das distrofias por não sofrer influência da massa muscular (54,65), ficou acima do limite normal em 6% dos pacientes e dentro da normalidade em 70,3%. Não houve correlação das alterações da cistatina C com a avaliação do eco *strain* (tabela 22), compatível com estudos que evidenciam que a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C se correlaciona bem com disfunção ventricular esquerda crônica em DMD, mas não com função ventricular normal (65).

O IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina, ou somatomedina C) é um hormônio com importante papel na miogênese esquelética e está associado à massa muscular, força, regeneração e aumento da capacidade de proliferação das células musculares satélites (CMS). Sua síntese está elevada em CMS de músculos lesionados, estimulando sua proliferação e diferenciação. Baixos níveis de IGF-1 estão associados a baixo desempenho físico. É sugerida, portanto, uma relação direta entre níveis mais altos de IGF1 e melhor status funcional (83). Vários estudos demonstraram resultados muito encorajadores para o tratamento com IGF1 na DMD, em associação aos glicocorticoides, inclusive porque os níveis circulantes do IGF1 frequentemente reduzem em resposta a esta classe de medicamentos (84). Em nossa amostra, a IGF1 foi normal em 87,5% dos participantes. Provavelmente, seriam esperados níveis mais altos diante do quadro de degeneração muscular, o que não ocorreu por possível interferência do uso crônico de glicocorticoides.

Nesta amostra, houve alteração significativa do perfil lipídico dos participantes (tabela 2). Estudo recente de microRNA com camundongos sugeriu que a desregulação do metabolismo do colesterol, inclusive por seu acúmulo no músculo de pacientes com DMD e consequente alteração do fenótipo, poderia ser potencial alvo terapêutico direto por meio do uso de sinvastatina, a qual melhorou os parâmetros distróficos nos ratos, reduzindo a fibrose diafragmática (85). Uma vez que já tenha sido documentada a alta prevalência de anormalidades lipídicas em pacientes com DMD e DMB, sem relação com a idade ou com a corticoterapia, aventa-se a hipótese de um estado primário de dislipidemia que pode exacerbar a perda de massa muscular e que pode ser atenuada pela terapia hipolipemiante (86).

A troponina I teve valor médio de 0,19 (0,10 a 1,12), o que se encontra dentro do valor de referência laboratorial normal, porém evidencia, para quadros não isquêmicos, possível injúria crônica e assintomática (54).

A frequência ventricular média segundo a monitorização pelo Holter de 24 horas foi de 95 batimentos por minuto (bpm) e o tempo médio de frequências acima de 100 bpm foi de mais de 8 horas. A maioria dos exames mostrou-se sem ou com raras extrassístoles, compatível com a fração de ejeção preservada da maior parte da amostra, o que prediz ausência de achados significativos de Holter, segundo um estudo em que analisaram 442 Holteres de 235 pacientes com DMD e evidenciaram que a FEVE < 35% foi o único preditor de achados clinicamente significativos nesta monitorização (42).

Observa-se, nas tabelas 3, 4 e 5 que a análise de associação comparando a função ventricular segundo os métodos de Teicholz e Simpson ao longo do estudo não mostrou alteração estatisticamente significativa, considerando-se a classificação “normal” ou “alterado”. Isto pode ter sido devido ao pequeno número amostral, ao curto tempo de seguimento ou mesmo à idade dos participantes, uma vez que estes parâmetros se alteram mais tardiamente no curso da doença (44).

Houve, ao longo do estudo, diminuição estatisticamente significativa das frações de encurtamento (FEnc) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em valores absolutos pelo método de Teicholz, apesar de se manterem dentro da normalidade (figuras 12-15). Quanto à fração de ejeção avaliada pelo método de Simpson e a medida do *strain* longitudinal global, houve decréscimo dos valores segundo a mediana, porém sem significância estatística (tabelas 6 e 7). Desde a década de 1990, importantes estudos prospectivos mostram como o envolvimento cardíaco aparente se torna evidente após os 10 anos e aumenta com a idade, tornando-se universal da segunda para a terceira década de vida. (87). Um estudo transversal multicêntrico mais recente mostrou que a prevalência de cardiomiopatia detectada pelo ecocardiograma convencional em uma coorte de pacientes com DMD foi de somente 27%, e significativamente associada à idade e estágio clínico da distrofia (44). Confirma-se a natureza insidiosa e progressão lenta da disfunção cardíaca, que se torna sintomática e evidente pelo ecocardiograma convencional apenas na fase final da doença (40).

Analisando separadamente os parâmetros de função ventricular dos grupos sem intervenção (menores de 10 anos) e com intervenção (10 anos ou mais), não foi encontrada diminuição estatisticamente significativa das medidas. No entanto, foi possível observar igualmente decréscimo dos mesmos em números absolutos, principalmente entre os tempos 1 e 3 (tabelas 8 a 11).

Comparando-se os parâmetros ecocardiográficos dos participantes com e sem capacidade de deambulação, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, mas foi evidente a piora evolutiva em relação à massa e ao diâmetro diastólico de ventrículo de ventrículo esquerdo e a parâmetros de função ventricular (fração de encurtamento, FEVE por Teicholz, FEVE por Simpson). Os participantes não ambulatoriais tiveram menor massa de VE e menor diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, corroborando o comportamento peculiar da cardiomiopatia em DMD, que evolui com substituição fibrogordurosa do músculo e ausência de dilatação do ventrículo esquerdo (tabela 12) (40).

A comparação entre participantes com e sem intervenção nos exames do tempo 3 mostrou que, no primeiro grupo (participantes com 10 anos ou mais), a massa de ventrículo esquerdo foi significativamente menor, havendo possivelmente o viés da idade (perda de massa muscular ao longo do tempo) e a evolução natural da doença, sem relação propriamente com a intervenção (tabela 13 e figura 5).

A massa de ventrículo esquerdo no primeiro ecocardiograma não evidenciou relação com os níveis de Troponina I (TnI), considerando os valores de referência deste parâmetro (tabela 14). Ainda não se sabe ao certo como os aumentos transitórios ou crônicos da TnI podem se comportar diante das alterações da massa ventricular, o que demandará pesquisas adicionais (54).

Biomarcadores como o BNP são recomendados em nível IA na avaliação de todo paciente com suspeita de insuficiência cardíaca (IC), para suporte ao diagnóstico, estratificação de risco e estabelecimento de prognóstico. Tem recomendação nível 2A na avaliação de pacientes de risco, em que pode ser útil para prevenir desenvolvimento de disfunção de VE ou IC aguda, ou em pacientes hospitalizados para avaliação de desfechos adversos. Sua sensibilidade para excluir a IC como causa de sintomas já está bem evidenciada (53). Entretanto, pacientes com distrofinopatias raramente são sintomáticos, mesmo que a função ventricular esquerda já esteja alterada. Em nosso estudo o pro-BNP mostrou valores médios normais nos três tempos estudados, apesar do número de coletas no tempo 2 ter sido pouco significativo. Possíveis fatores que influenciaram este resultado incluem: a prevalência de sobrepeso e obesidade na amostra, o que sabidamente diminui o BNP e sua sensibilidade diagnóstica (53), inclusive com estudos que interrogam se não seria razoável considerar um valor de corte cerca de 50% menor neste contexto (Mueller C 2019); e a influência do suporte ventilatório que alivia a pós-carga

ventricular direita e a pré-carga ventricular esquerda, possibilitando alívio da tensão miocárdica e menor secreção de peptídeo natriurético (88).

Um dos principais objetivos da pesquisa foi avaliar a correlação do Pro-BNP com os parâmetros ecocardiográficos de função ventricular. A análise não mostrou concordância significativa em nenhum dos respectivos tempos nem para nenhum dos métodos (Teicholz, Simpson ou *strain* longitudinal global) (tabelas 15 a 19), nem mesmo comparando os grupos com e sem intervenção (tabela 21). Especificamente quando avaliada a correlação entre SGL e pro-BNP, a análise estatística foi prejudicada pela ausência de valores normais de SGL na amostra.

Houve uma correlação diretamente proporcional (positiva) entre maior massa de VE e maiores valores de Pro-BNP no tempo 1, o que não foi observado para o parâmetro de diâmetro diastólico de VE (tabela 20 e figura 6). Já foi relatado, por exemplo, que as concentrações de BNP são progressivamente mais elevadas quanto mais grave a hipertensão arterial sistêmica, particularmente quando a hipertrofia ventricular esquerda está presente, o que refletiria uma maior síntese e secreção constitutiva de BNP pelo aumento da massa ventricular (89). Entretanto, no caso deste estudo, o Z score máximo da massa ventricular encontrado no tempo 1 foi de +1,7, não caracterizando, portanto, hipertrofia ventricular e nem outro motivo aparente para a correlação encontrada. A diminuição da massa de VE observada (tabela 6), por outro lado, indica a atrofia progressiva desta câmara que pode contribuir para a diminuição da função sistólica (90).

O achado mais relevante e digno de ênfase nesta pesquisa foi a alteração praticamente universal dos ecocardiogramas com medida de deformação miocárdica. Considerando a referência de valor normal de *strain* longitudinal global (SGL) utilizada no trabalho (-20,2%) (77), todos os exames realizados no tempo 1, com exceção de um, foram anormais. O participante que obteve um SGL normal (-20,6%) tinha 10 anos. O participante com SGL alterado mais jovem tinha 3 anos (SGL -20%), e outros com 5, 6 e 7 anos também já tinham SGL diminuído (-19,6%, -19,3 e -18,6% respectivamente). Dos 10 participantes menores de 10 anos não foi possível realizar o eco *strain* em 6 deles no tempo 1 e em 7 deles no tempo 3. No tempo 3, as 3 crianças com menos de 10 anos que realizaram o exame tiveram o SGL alterado (5 anos: -19,5%; 8 anos: -17,3% e 9 anos: -14%). Guang Song *et al* avaliaram, em metanálise incluindo 269 crianças com DMD (idade 9,3 +- 3,6 anos) e 299 controles (10,4 +- 5,8 anos), que a capacidade do SGL de detectar precocemente as mudanças da tensão

miocárdica foi evidente (48). Outro estudo usando *speckle tracking* tridimensional e um valor de corte para o SGL de -20,5% mostrou sensibilidade de 82% para a detecção de alterações mesmo em crianças com DMD menores de 8 anos (50). No Egito, Shehta *et al* encontraram um valor médio do SGL de -18,7% em pacientes com DMD de 9,14 +- 2,85 anos, diminuído em relação ao grupo controle (91). Estes resultados corroboram os achados de nosso estudo, confirmando que as alterações cardíacas subclínicas já estão presentes em pacientes com DMD muito jovens, desde que seja avaliado por exame de imagem sensível, como por exemplo o ecocardiograma com rastreamento de pontos ou *speckle tracking*.

Dos 18 participantes com 10 anos ou mais, em 12 foi possível realizar o eco *strain* no tempo 1, e em 11 deles os resultados foram alterados (média -16,6% – variação -11,9% a -20,6%). Sete participantes deste grupo etário realizaram o exame no Tempo 3, sendo todos igualmente alterados (média -15,4% – variação -12,1% a -20%). Estes dados corroboram a legitimidade desta modalidade de ecocardiograma em diagnosticar a cardiomiopatia distrófica tanto em crianças pequenas quanto adolescentes.

Conhecer a história natural da mecânica ventricular em meninos com DMD é fundamental para se sustentar a oportunidade da terapia cardioprotetora precoce, uma vez que as opiniões divergem sobre o uso de IECA em pacientes muito jovens (< 10 anos) assintomáticos sem evidência de anormalidade na RNM ou ecocardiograma convencional. A alteração precoce do SGL poderia suscitar o início de cardioproteção mesmo abaixo dos 10 anos, com monitoramento do efeito terapêutico, a fim de preservar os parâmetros ecocardiográficos normais por maior tempo (92).

Em distrofinopatias, a disfunção cardíaca determina fortemente o prognóstico da doença e ainda é pouco reconhecida, tanto pela ausência dos sintomas clássicos da cardiomiopatia dilatada quanto pela desproporcionalidade com a fraqueza muscular esquelética. A prevenção cardiovascular ainda permanece como um dos mais desafiadores temas de pesquisa clínica em DMD. O método ideal de avaliação cardiológica é a ressonância magnética cardíaca, porém a mesma nem sempre é viável. A ecocardiografia é um método bem estabelecido e amplamente disponível apesar das limitações principalmente em pacientes mais velhos com DMD. O ecocardiograma utilizando a técnica de *speckle tracking* mostrou-se capaz de detectar

disfunção miocárdica pré-clínica em DMD e já está consagrado em várias outras situações em Cardiologia Pediátrica.

Dados quanto à farmacoterapia ideal e melhor tempo de início ainda são questões a serem respondidas pelos estudos em DMD, que até o momento ainda não confirmam com evidências sólidas o retardo da progressão da cardiomiopatia. Para terapias cardíacas mais efetivas, inclusive as que visam diretamente o defeito genético, são necessários desenhos de pesquisa baseados em estratificações clínicas, de maior duração e de metodologia mais padronizada, e entender melhor os mecanismos genéticos e moleculares que modulam o curso clínico da cardiomiopatia nas distrofinopatias (66).

Outros pontos relevantes deste trabalho merecem menção, tais como a queda significativa da fração de encurtamento e da fração de ejeção pelo Teicholz, ratificando a progressão inexorável da cardiomiopatia em DMD, mesmo que estes parâmetros não se alterem ainda na faixa etária pediátrica. Além disso, a intervenção não alterou os parâmetros durante o tempo deste estudo, o que precisaria ser melhor avaliado a mais longo prazo.

Por último, trazem ânimo as pesquisas em andamento com a vamorona e a terapia hipolipemiante como potencial alvo terapêutico, pela relativa simplicidade e aventada eficácia, o que requer ensaios futuros, assim como as diversas terapias genéticas diretas em estudo.

7 CONCLUSÃO

Este estudo corroborou a capacidade da ecocardiografia com *speckle-tracking* em detectar disfunção miocárdica subclínica em distrofinopatias, especialmente Distrofia Muscular de Duchenne, desde idades muito jovens.

O Pro-BNP não se correlacionou com as alterações do *strain* global longitudinal, e nem do Ecocardiograma convencional.

Houve diminuição significativa da fração de encurtamento e da fração de ejeção (Teicholz) ao longo do período de acompanhamento.

8 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES

A avaliação estatística foi realizada em uma circunstância de ausência de valores normais do *strain* global longitudinal em nossa amostra. Outros possíveis vieses foram as alterações de índice de massa corporal com interferência da obesidade nos valores de BNP, diminuindo-o, e o número de exames de ecocardiografia com *speckle tracking* realizados, inferior ao idealizado.

Nosso estudo foi unicêntrico e de pequeno número amostral, por se tratar de doença rara, mesmo sendo realizado em ambulatório de referência de acompanhamento multidisciplinar de doenças neuromusculares. Os pacientes possuem dificuldades intrínsecas em realizar a ecocardiografia com *speckle tracking* (por alterações posturais, neurocomportamentais e adiposidade).

O curto tempo de seguimento possivelmente não permitiu outras observações quanto às variáveis estudadas. Além disso, houve o contexto da pandemia pelo novo coronavírus, o que certamente comprometeu as visitas dos participantes às consultas e exames.

Em contrapartida, foi um estudo prospectivo, com ecocardiogramas realizados por duas cardiologistas pediátricas experientes para o método proposto e cegas para os dados clínicos, sendo também todos os outros exames laboratoriais, exames de Holter e eletrocardiogramas realizados dentro do mesmo centro hospitalar, o que reforça a consistência dos dados.

9 REFERÊNCIAS

- 1 Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease Primers*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
- 2 Collado-Vazquez, S., & Carrillo, J. M. (2018). Las distrofias musculares en la literatura, el cine y la television. *Muscular dystrophies in literature, cinema and television*. *Revista de Neurologia*, 67(2), 63–70.
- 3 Finsterer, Josef; Cripe, Linda (2014). *Treatment of dystrophin cardiomyopathies*. *Nature Reviews Cardiology*, 11(3), 168–179. doi:10.1038/nrcardio.2013.213 .
- 4 Tyler K. L. (2003). Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy". *Muscle & Nerve*, 28(4), 402–422. <https://doi.org/10.1002/mus.10435>.
- 5 Emery A. (2001). Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. *Lancet (London, England)*, 357(9267), 1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04681-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04681-X).
- 6 Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J., & Gooch, K. L. (2021). The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01862-w>
- 7 Tang, L., Shao, S., & Wang, C. (2022). Electrocardiographic features of children with Duchenne muscular dystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 320. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02473-9>.
- 8 Meyers, T. A., & Townsend, D. (2019). Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4098. <https://doi.org/10.3390/ijms20174098>.
- 9 Sheikh, O., Yokota T. (2021) Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 30:2, 167-176, DOI: 10.1080/13543784.2021.1868434.
- 10 Florczyk-Soluch, U., Polak, K., & Dulak, J. (2021). The multifaceted view of heart problem in Duchenne muscular dystrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 78(14), 5447–5468. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03862-2>.

- 11 Thangarajh, M. (2019). *The Dystrophinopathies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(6), 1619–1639. doi:10.1212/con.000000000000007.
- 12 Tsuda, T., & Fitzgerald, K. K. (2017). Dystrophic Cardiomyopathy: Complex Pathobiological Processes to Generate Clinical Phenotype. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 4(3), 14. <https://doi.org/10.3390/jcdd4030014>.
- 13 Deng, J., Zhang, J., Shi, K., & Liu, Z. (2022). Drug development progress in duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 950651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.950651>.
- 14 Hoffman, Eric P.; Brown, Robert H.; Kunkel, Louis M. (1987). Dystrophin: The protein product of the duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 51(6), 919–928. doi:10.1016/0092-8674(87)90579-4.
- 15 Bellayou, H., Hamzi, K., Rafai, M. A., Karkouri, M., Slassi, I., Azeddoug, H., & Nadifi, S. (2009). Duchenne and Becker muscular dystrophy: contribution of a molecular and immunohistochemical analysis in diagnosis in Morocco. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2009, 325210. <https://doi.org/10.1155/2009/325210>
- 16 Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J., & Den Dunnen, J. T. (2006). Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & Nerve*, 34(2), 135–144. <https://doi.org/10.1002/mus.20586>.
- 17 Ohlendieck, K., & Swandulla, D. (2021). Complexity of skeletal muscle degeneration: multi-systems pathophysiology and organ crosstalk in dystrophinopathy. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*, 473(12), 1813–1839. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02623-1>.
- 18 Dowling, P., Gargan, S., Murphy, S., Zweyer, M., Sabir, H., Swandulla, D., & Ohlendieck, K. (2021). The Dystrophin Node as Integrator of Cytoskeletal Organization, Lateral Force Transmission, Fiber Stability and Cellular Signaling in Skeletal Muscle. *Proteomes*, 9(1), 9. <https://doi.org/10.3390/proteomes9010009>.
- 19 Petkova, M. V., Morales-Gonzales, S., Relizani, K., Gill, E., Seifert, F., Radke, J., Stenzel, W., Garcia, L., Amthor, H., & Schuelke, M. (2016). Characterization of a Dmd (EGFP) reporter mouse as a tool to investigate dystrophin expression. *Skeletal Muscle*, 6, 25. <https://doi.org/10.1186/s13395-016-0095-5>

20 Domingos, J., Sarkozy, A., Scoto, M., & Muntoni, F. (2017). Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics*, *48*(4), 262–272. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601860>.

21 Salari, N., Fatahi, B., Valipour, E., Kazeminia, M., Fatahian, R., Kiaei, A., Shohaimi, S., & Mohammadi, M. (2022). Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, *17*(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02996-8>.

22 Andrews, J. G., & Wahl, R. A. (2018). Duchenne and Becker muscular dystrophy in adolescents: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, *9*, 53–63. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S125739>.

23 PAPO. Distrofia Muscular de Duchenne – Neurologia, 2021. Disponível em: <http://papodefisioterapeutaa.blogspot.com/2016/01/distrofia-muscular-de-duchenne.html>.

24 Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K. R., Ward, L. M., Weber, D. R., & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet. Neurology*, *17*(3), 251–267. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3).

25 Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., Case, L. E., Cripe, L., Hadjiyannakis, S., Olson, A. K., Sheehan, D. W., Bolen, J., Weber, D. R., Ward, L. M., & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet. Neurology*, *17*(4), 347–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5).

26 D'Angelo, M. G., Lorusso, M. L., Civati, F., Comi, G. P., Magri, F., Del Bo, R., Guglieri, M., Molteni, M., Turconi, A. C., & Bresolin, N. (2011). Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatric Neurology*, *45*(5), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.003>.

27 Banihani, R., Smile, S., Yoon, G., Dupuis, A., Mosleh, M., Snider, A., & McAdam, L. (2015). Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Child Neurology*, *30*(11), 1472–1482. <https://doi.org/10.1177/0883073815570154>

28 Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., Cripe, L., Herron, A. R., Kennedy, A., Kinnett, K., Naprawa, J., Noritz, G., Poysky, J., Street, N., Trout, C. J., Weber, D. R., Ward, L. M., & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet. Neurology*, 17(5), 445–455. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7).

29 Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J., & Lochmüller, H. (2020). Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(7), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00613-8>.

30 MDA – Road Map to Independence for Young Adults - [https://www.mda.org/sites/default/files/publications/Road Map to Independence.pdf](https://www.mda.org/sites/default/files/publications/Road%20Map%20to%20Independence.pdf) (acessado em 08.04.2022).

31 Bello, L., Flanigan, K. M., Weiss, R. B., United Dystrophinopathy Project, Spitali, P., Aartsma-Rus, A., Muntoni, F., Zaharieva, I., Ferlini, A., Mercuri, E., Tuffery-Giraud, S., Claustres, M., Straub, V., Lochmüller, H., Barp, A., Vianello, S., Pegoraro, E., Punetha, J., Gordish-Dressman, H., Giri, M., ... Cooperative International Neuromuscular Research Group (2016). Association Study of Exon Variants in the NF- κ B and TGF β Pathways Identifies CD40 as a Modifier of Duchenne Muscular Dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 99(5), 1163–1171. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.023>.

32 Bello, L., & Pegoraro, E. (2019). The "Usual Suspects": Genes for Inflammation, Fibrosis, Regeneration, and Muscle Strength Modify Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 649. <https://doi.org/10.3390/jcm8050649>.

33 Araujo, A., Carvalho, A., Cavalcanti, E., Saute, J., Carvalho, E., França, M. C., Junior, Martinez, A., Navarro, M., Nucci, A., Resende, M., Gonçalves, M., Gurgel-Giannetti, J., Scola, R. H., Sobreira, C., Reed, U. C., & Zanoteli, E. (2017). Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 75(8), 104–113. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170112>.

34 de Freitas Nakata, K. C., da Silva Pereira, P. P., & Salgado Riveros, B. (2021). Creatine kinase test diagnostic accuracy in neonatal screening for Duchenne

Muscular Dystrophy: A systematic review. *Clinical Biochemistry*, 98, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.09.010>.

35 Gatheridge, M. A., Kwon, J. M., Mendell, J. M., Scheuerbrandt, G., Moat, S. J., Eyskens, F., Rockman-Greenberg, C., Drousiotou, A., & Griggs, R. C. (2016). Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review. *JAMA Neurology*, 73(1), 111–116. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3537>.

36 Smith, E. C., Conklin, L. S., Hoffman, E. P., Clemens, P. R., Mah, J. K., Finkel, R. S., Guglieri, M., Tulinius, M., Nevo, Y., Ryan, M. M., Webster, R., Castro, D., Kuntz, N. L., Kerchner, L., Morgenroth, L. P., Arrieta, A., Shimony, M., Jaros, M., Shale, P., Gordish-Dressman, H., ... CINRG VBP15 and DNHS Investigators (2020). Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Medicine*, 17(9), e1003222. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003222>.

37 Kourakis, S., Timpani, C. A., Campelj, D. G., Hafner, P., Gueven, N., Fischer, D., & Rybalka, E. (2021). Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Can we do better?. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01758-9>.

38 Haman, K. J., Filareto, A., Perlingeiro, R. C., Bates, F. S., Lowe, D. A., & Metzger, J. M. (2015). Membrane-stabilizing copolymers confer marked protection to dystrophic skeletal muscle in vivo. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 2, 15042. <https://doi.org/10.1038/mtm.2015.42>.

39 Judge, D. P., Kass, D. A., Thompson, W. R., & Wagner, K. R. (2011). Pathophysiology and therapy of cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *American Journal of Cardiovascular Drugs : Drugs, Devices, and Other Interventions*, 11(5), 287–294. <https://doi.org/10.2165/11594070-000000000-00000>.

40 D'Amario, D., Gowran, A., Canonico, F., Castiglioni, E., Rovina, D., Santoro, R., Spinelli, P., Adorisio, R., Amodeo, A., Perrucci, G. L., Borovac, J. A., Pompilio, G., & Crea, F. (2018). Dystrophin Cardiomyopathies: Clinical Management, Molecular Pathogenesis and Evolution towards Precision Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9), 291. <https://doi.org/10.3390/jcm7090291>.

41 Shih, J. A., Folch, A., & Wong, B. L. (2020). Duchenne Muscular Dystrophy: the Heart of the Matter. *Current Heart Failure Reports*, 17(3), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00456-0>.

42 Villa, C. R., Czosek, R. J., Ahmed, H., Khoury, P. R., Anderson, J. B., Knilans, T. K., Jefferies, J. L., Wong, B., & Spar, D. S. (2015). Ambulatory Monitoring and Arrhythmic Outcomes in Pediatric and Adolescent Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of the American Heart Association*, *5*(1), e002620. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002620>.

43 Thomas, T. O., Jefferies, J. L., Lorts, A., Anderson, J. B., Gao, Z., Benson, D. W., Hor, K. N., Cripe, L. H., & Urbina, E. M. (2015). Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatric Cardiology*, *36*(3), 561–568. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1050-z>.

44 Spurney, C., Shimizu, R., Morgenroth, L. P., Kolski, H., Gordish-Dressman, H., Clemens, P. R., & CINRG Investigators (2014). Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, *50*(2), 250–256. <https://doi.org/10.1002/mus.24163>.

45 Feingold, B., Mahle, W. T., Auerbach, S., Clemens, P., Domenighetti, A. A., Jefferies, J. L., Judge, D. P., Lal, A. K., Markham, L. W., Parks, W. J., Tsuda, T., Wang, P. J., Yoo, S. J., & American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council (2017). Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *136*(13), e200–e231. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526>.

46 Shih, J. A., Folch, A., & Wong, B. L. (2020). Duchenne Muscular Dystrophy: the Heart of the Matter. *Current Heart Failure Reports*, *17*(3), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00456-0>.

47 Power, A., Poonja, S., Disler, D., Myers, K., Patton, D. J., Mah, J. K., Fine, N. M., & Greenway, S. C. (2017). Echocardiographic Image Quality Deteriorates with Age in Children and Young Adults with Duchenne Muscular Dystrophy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *4*, 82. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00082>.

48 Song, G., Zhang, J., Wang, X., Zhang, X., Sun, F., & Yu, X. (2020). Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential

analysis. *Cardiovascular Ultrasound*, 18(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00209-y>.

49 Buddhe, S., Cripe, L., Friedland-Little, J., Kertesz, N., Eghtesady, P., Finder, J., Hor, K., Judge, D. P., Kinnett, K., McNally, E. M., Raman, S., Thompson, W. R., Wagner, K. R., & Olson, A. K. (2018). Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*, 142(Suppl 2), S72–S81. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333l>.

50 Yu, H. K., Xia, B., Liu, X., Han, C., Chen, W., & Li, Z. (2019). Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 35(1), 67–76. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1436-8>.

51 van de Velde, N. M., Gegenava, T., Koeks, Z., Butcher, S. C., Roest, A. A., Bax, J. J., Atsma, D. E., Spitali, P., Ajmone Marsan, N., & Niks, E. H. (2022). Value of Global Longitudinal Strain for Identification and Monitoring of Left Ventricular Dysfunction in Becker Muscular Dystrophy. *The American Journal of Cardiology*, 162, 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.016>.

52 Adorisio, R., Mencarelli, E., Cantarutti, N., Calvieri, C., Amato, L., Cicienia, M., Silvetti, M., D'Amico, A., Grandinetti, M., Drago, F., & Amodeo, A. (2020). Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3186. <https://doi.org/10.3390/jcm9103186>.

53 Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., Milano, C. A., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.

54 Spurney, C. F., Ascheim, D., Charnas, L., Cripe, L., Hor, K., King, N., Kinnett, K., McNally, E. M., Sauer, J. M., Sweeney, L., Villa, C., & Markham, L. W. (2021). Current state of cardiac troponin testing in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy: review and recommendations from the Parent Project Muscular

Dystrophy expert panel. *Open Heart*, 8(1), e001592. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001592>.

55 Voleti, S., Olivieri, L., Hamann, K., Gordish-Dressman, H., & Spurney, C. (2020). Troponin I Levels Correlate with Cardiac MR LGE and Native T1 Values in Duchenne Muscular Dystrophy Cardiomyopathy and Identify Early Disease Progression. *Pediatric Cardiology*, 41(6), 1173–1179. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02372-5>.

56 Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews. Cardiology*, 17(11), 698–717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>.

57 Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2019). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 111, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>.

58 Wilkins, M. R., Redondo, J., & Brown, L. A. (1997). The natriuretic-peptide family. *Lancet (London, England)*, 349(9061), 1307–1310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07424-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07424-7).

59 Schade van Westrum, S., Dekker, L., de Haan, R., Endert, E., Ginjaar, I., de Visser, M., & van der Kooi, A. (2013). Brain natriuretic peptide is not predictive of dilated cardiomyopathy in Becker and Duchenne muscular dystrophy patients and carriers. *BMC Neurology*, 13, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-88>.

60 Remmelzwaal, S., van Ballegooijen, A. J., Schoonmade, L. J., Dal Canto, E., Handoko, M. L., Henkens, M., van Empel, V., Heymans, S., & Beulens, J. (2020). Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 18(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01764-x>.

61 Yamamoto, T., Kawano, S., Sugiyama, D., Onishi, T., Hayashi, N., Takeshima, Y., Kawai, H., Hirata, K., Matsuo, M., & Kumagai, S. (2012). Predicting scores for left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics international : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 54(3), 388–392. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03559.x>.

62 Mohyuddin, T., Jacobs, I. B., & Bahler, R. C. (2007). B-type natriuretic peptide and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Cardiology*, 119(3), 389–391. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.163>.

63 Cha, J. J., Kim, I. S., Kim, J. Y., Choi, E. Y., Min, P. K., Yoon, Y. W., Lee, B. K., Hong, B. K., Kwon, H. M., Cho, H. E., Choi, W. A., Kang, S. W., & Rim, S. J. (2022). The association between cardiac involvement and long-term clinical outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *ESC Heart Failure*, 10.1002/ehf2.13970. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13970>.

64 Dittrich, S., Tuerk, M., Haaker, G., Greim, V., Buchholz, A., Burkhardt, B., Fujak, A., Trollmann, R., Schmid, A., & Schroeder, R. (2015). Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Value of Clinical, Electrophysiological and Imaging Findings in Children and Teenagers. *Klinische Padiatrie*, 227(4), 225–231. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398689>.

65 Villa, C. R., Kaddourah, A., Mathew, J., Ryan, T. D., Wong, B. L., Goldstein, S. L., & Jefferies, J. L. (2016). Identifying evidence of cardio-renal syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy using cystatin C. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 26(10), 637–642. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.07.010>.

66 Kipke, J., Birnkrant, D. J., Jin, J. B., Aneja, A., & Bahler, R. C. (2021). A systematic review of pharmacologic therapies for the cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology*, 56(4), 782–795. <https://doi.org/10.1002/ppul.25261>.

67 McNally, E. M., Kaltman, J. R., Benson, D. W., Canter, C. E., Cripe, L. H., Duan, D., Finder, J. D., Groh, W. J., Hoffman, E. P., Judge, D. P., Kertesz, N., Kinnett, K., Kirsch, R., Metzger, J. M., Pearson, G. D., Rafael-Fortney, J. A., Raman, S. V., Spurney, C. F., Targum, S. L., Wagner, K. R., ... Parent Project Muscular Dystrophy (2015). 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*, 131(18), 1590–1598. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151>.

68 Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., He, X., Kissel, J. T., Smart, S., McCarthy, B., Roble, S. L., & Cripe, L. H. (2017). Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0590-8>.

69 Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Cardona, A., He, X., Halnon, N., Markham, L., Soslow, J. H., Puchalski, M. D., Auerbach, S. R., Truong, U., Smart, S., McCarthy, B., Saeed, I. M., Statland, J. M., Kissel, J. T., & Cripe, L. H. (2019).

Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8(19), e013501. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013501>.

70 Raccach, B. H., Biton, B., Amir, O., Gotsman, I., Nahman, D., & Matok, I. (2022). Anti-Remodeling Cardiac Therapy in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy, Meta-Analysis Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 769896. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.769896>.

71 Stoller, D., Araj, F., Amin, A., Fitzsimmons, C., Morlend, R., Thibodeau, J. T., Ramaciotti, C., Drazner, M. H., Meyer, D. M., & Mammen, P. (2017). Implantation of a left ventricular assist device to provide long-term support for end-stage Duchenne muscular dystrophy-associated cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*, 4(3), 379–383. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12160>.

72 Perri, G., Filippelli, S., Adorisio, R., Iacobelli, R., Iodice, F., Testa, G., Paglietti, M. G., D'Amario, D., Massetti, M., & Amodeo, A. (2017). Left ventricular assist device as destination therapy in cardiac end-stage dystrophinopathies: Midterm results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 153(3), 669–674. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.08.016>.

73 Iodice, F., Testa, G., Averardi, M., Brancaccio, G., Amodeo, A., & Cogo, P. (2015). Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 25(1), 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.08.008>.

74 Mejia, E. J., Lin, K. Y., Okunowo, O., Iacobellis, K. A., Matesanz, S. E., Brandsema, J. F., Wittlieb-Weber, C. A., Katcoff, H., Griffis, H., & Edelson, J. B. (2022). Health Care Use of Cardiac Specialty Care in Children With Muscular Dystrophy in the United States. *Journal of the American Heart Association*, 11(8), e024722. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024722>.

75 Haycock, G. B., Schwartz, G. J., & Wisotsky, D. H. (1978). Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics*, 93(1), 62–66. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80601-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80601-5).

76 Cantinotti, M., Scalese, M., Murzi, B., Assanta, N., Spadoni, I., Festa, P., De Lucia, V., Crocetti, M., Marotta, M., Molinaro, S., Lopez, L., & Iervasi, G. (2014). Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in

caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 27(2), 179–191.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.10.001>.

77 Levy, P. T., Machefsky, A., Sanchez, A. A., Patel, M. D., Rogal, S., Fowler, S., Yaeger, L., Hardi, A., Holland, M. R., Hamvas, A., & Singh, G. K. (2016). Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(3), 209–225.e6. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.016>.

78 Foster, B. J., Mackie, A. S., Mitsnefes, M., Ali, H., Mamber, S., & Colan, S. D. (2008). A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation*, 117(21), 2769–2775. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741157>.

79 Sarrazin, E., von der Hagen, M., Schara, U., von Au, K., & Kaindl, A. M. (2014). Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 18(1), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.008>.

80 Martigne, L., Salleron, J., Mayer, M., Cuisset, J. M., Carpentier, A., Neve, V., Tiffreau, V., Guimber, D., & Gottrand, F. (2011). Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *The British Journal of Nutrition*, 105(10), 1486–1491. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005180>.

81 Toussaint, M., Davidson, Z., Bouvoie, V., Evenepoel, N., Haan, J., & Soudon, P. (2016). Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disability and Rehabilitation*, 38(20), 2052–2062. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1111434>.

82 Lo Cascio, C. M., Goetze, O., Latshang, T. D., Bluemel, S., Frauenfelder, T., & Bloch, K. E. (2016). Gastrointestinal Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *PloS One*, 11(10), e0163779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163779>.

83 Wood, C. L., Straub, V., Guglieri, M., Bushby, K., & Cheetham, T. (2016). Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of Disease in Childhood*, 101(1), 101–106. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308654>.

84 Ahmad, S. S., Ahmad, K., Lee, E. J., Lee, Y. H., & Choi, I. (2020). Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells*, 9(8), 1773. <https://doi.org/10.3390/cells9081773>.

85 Amor, F., Vu Hong, A., Corre, G., Sanson, M., Suel, L., Blaie, S., Servais, L., Voit, T., Richard, I., & Israeli, D. (2021). Cholesterol metabolism is a potential therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(3), 677–693. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12708>.

86 White, Z., Hakim, C. H., Theret, M., Yang, N. N., Rossi, F., Cox, D., Francis, G. A., Straub, V., Selby, K., Panagiotopoulos, C., Duan, D., & Bernatchez, P. (2020). High prevalence of plasma lipid abnormalities in human and canine Duchenne and Becker muscular dystrophies depicts a new type of primary genetic dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 14(4), 459–469.e0. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.098>.

87 Nigro, G., Comi, L. I., Politano, L., & Bain, R. J. (1990). The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Cardiology*, 26(3), 271–277. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(90\)90082-g](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90082-g).

88 Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N., Coats, A. J. S., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.

89 Takeda, T., & Kohno, M. (1995). Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 18(4), 259–266. <https://doi.org/10.1291/hypres.18.259>.

90 Lee, T. H., Eun, L. Y., Choi, J. Y., Kwon, H. E., Lee, Y. M., Kim, H. D., & Kang, S. W. (2014). Myocardial atrophy in children with mitochondrial disease and Duchenne muscular dystrophy. *Korean Journal of Pediatrics*, 57(5), 232–239. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.5.232>.

91 Shehta, M., Rayan, M. M., Fahmy, N. A., Onsy, A., & Bastawy, I. (2021). Global longitudinal strain detects subtle left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy patients and carriers. *The Egyptian Heart Journal* :

(EHJ) : *Official Bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 73(1), 91.
<https://doi.org/10.1186/s43044-021-00214-0>.

92 Oreto, L., Vita, G. L., Mandraffino, G., Carerj, S., Calabrò, M. P., Manganaro, R., Cusmà-Piccione, M., Todaro, M. C., Sframeli, M., Cinquegrani, M., Toscano, A., Vita, G., Messina, S., & Zito, C. (2020). Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta Myologica : Myopathies and Cardiomyopathies : Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 39(4), 191–199. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-022>.

() fraturas

> outras medicações em uso (com tempo, dose e frequência):

> outras terapias:

- Sintomas cardiovasculares:

- () dispneia aos esforços () ortopneia
 () palpitações () dor torácica
 () edema () hiporexia
 () emagrecimento () outros:

- Procedimentos prévios:

() cirurgias:

() internações:

- Acompanhamento multidisciplinar/ programação:

() neurologia:

() pneumologia:

() Assistência ventilatória () CPAP () VM noturna () Ambu

() ortopedia

() Outros:

- Acesso e frequência à assistência complementar:

() fisioterapia

() terapia ocupacional

() outras:

- Outras doenças:

- Informações adicionais:

-

EXAME FÍSICO:

- () 3ª ou 4ª bulha
 () sopro cardíaco
 () click ou murmúrio de prolapso valvar mitral
 () distensão de veias jugulares
 () edema periférico
 () edema sacral

EXAMES:

- ECOCARDIOGRAMAS

- ECG:

Ritmo sinusal, FVM , AQRS , PR , QTc

- () PR curto
 () ondas Q profundas em DI, aVL, V5, V6
 () ondas Q profundas em DII, DIII, aVF
 () R alta em precordiais direitas – RV1:
 () R/S em V1:
 () prolongamento QT
 () alterações segmento ST-T

- Holter 24h

- Teste de caminhada 6'
- Espirometria
- Rx tórax
- Laboratório:

B- Parecer Consubstanciado Nº 41540620.4.0000.0030 – CEP FCS/UnB

UNB - FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** Correlação entre o Peptídeo Natriurético Atrial tipo B (Pró-BNP) e avaliação por

EcoStrain nas Distrofias Musculares de Duchenne e Becker na faixa etária pediátrica.

Pesquisador: KELLY CRISTINA SAAD SIMPLICIO **Área Temática:****Versão:**

3

CAAE: 41540620.4.0000.0030**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 4.627.138**Apresentação do Projeto:**

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645222.pdf":

"Introdução:

As distrofias musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) são causadas por mutações no gene que codifica a proteína distrofina, importante para a manutenção da integridade da membrana da célula muscular (1). Ambas são espectros contínuos da mesma doença, relacionados à quantidade e qualidade da distrofina, e podem se associar a manifestações cardíacas, sendo as Cardiomiopatias e os Distúrbios de Condução as mais comuns (2). A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a forma mais comum e severa de distrofia em crianças (menos de 5% dos níveis normais de distrofina), com incidência aproximada de 1 em 4000 nascimentos masculinos. O comprometimento muscular piora progressivamente até atingir musculatura respiratória e diafragmática. A morte por insuficiência respiratória ou cardíaca não tratada ocorre em média aos 18,5 anos. Estratégias como a fisioterapia e a ventilação não invasiva melhoraram a sobrevida do ponto de vista respiratório, porém a cardiomiopatia dilatada e as arritmias ventriculares passaram, por isso, a ser os principais contribuintes para a morte prematura na DMD. O envolvimento cardíaco é universal (1,3), com incidência estimada de 25% aos 6 anos e de 59% aos 10 anos. Entretanto, a idade média do diagnóstico de cardiomiopatia nestes meninos é 14-15 anos (4) e hoje estima-se que 40% a 50% dos pacientes com DMD morrem como consequência direta de comprometimento cardíaco. A Distrofia Muscular de Becker (DMB) tem incidência cerca de 10 vezes menor que a DMD, com sintomas e sinais semelhantes, porém mais leves. A gravidade do comprometimento cardíaco pode ser desproporcional à fraqueza do músculo e, portanto, se torna o determinante do prognóstico a longo prazo. O exame clínico, o Eletrocardiograma (ECG) e o Holter não são exames sensíveis para a detecção da cardiomiopatia. O ecocardiograma colorido convencional não reflete a disfunção subclínica do ventrículo esquerdo, já que a Fração de

Ejeção do Ventrículo Esquerdo aqui altera-se apenas tardiamente. É imperativo lançar mão de métodos diagnósticos mais eficazes no diagnóstico precoce da Cardiomiopatia nestes pacientes (4,5,10). O Pro-BNP (peptídeo natriurético atrial tipo B) mostrou boa acurácia no diagnóstico de Insuficiência Cardíaca descompensada, mas ainda não foi avaliado como preditor no contexto das alterações cardíacas subclínicas detectadas pelo Strain miocárdico (68). Recente meta-análise (12) demonstrou que o strain longitudinal global (SLG) medido pela ecocardiografia bidimensional com a técnica de speckle tracking (rastreamento de pontos) pode ser útil para a detecção da disfunção miocárdica subclínica do ventrículo esquerdo em crianças com Distrofia Muscular, com boa correlação com a Ressonância Nuclear Magnética cardíaca para estudo da função ventricular, sendo um instrumento viável, sensível e bastante reprodutível (9-12). Considerando a evolução das estratégias ventilatórias e o inevitável envolvimento cardíaco (que na maioria das vezes é diagnosticado tardiamente, já com cardiomiopatia instalada), torna-se evidente a importância do diagnóstico precoce da disfunção miocárdica em DMD e DMB por meio das ferramentas disponíveis. Justifica-se este estudo com o intuito de conhecer o comportamento do Pro-BNP antes das alterações clinicamente evidentes e avaliar seu papel preditor na disfunção ventricular, de forma a ser mais um instrumento neste diagnóstico, já que o Eco Strain não é um exame sempre disponível ou livre de limitações. No Distrito Federal há cerca de 50 crianças portadoras destas distrofinopatias em acompanhamento. Faz-se premente avaliar estes pacientes visando adequado manejo cardíaco preventivo (13-15) e acesso às terapêuticas propostas nesta linha de modo a diminuir a morbimortalidade cardiovascular e promover sua melhor qualidade de vida."

"Desenho:

Trata-se de uma coorte prospectiva de cerca de 50 pacientes com diagnóstico confirmado de Distrofias Musculares de Duchenne e Becker, acompanhados pelos serviços de neuropediatria e de genética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, com idade até os 18 anos, 11 meses e 29 dias, nos quais será avaliada a função miocárdica por meio do EcoStrain, e este resultado será correlacionado com o valor de Pro-BNP, no momento na primeira avaliação e aos 6 meses de seguimento. Serão excluídos do estudo pacientes sabidamente portadores de cardiopatias congênitas estruturais ou condições associadas que tenham complicações cardiovasculares. Após a primeira avaliação, os participantes serão divididos em três grupos: - sem alterações do EcoStrain (sem intervenção);- com alterações segmentares do EcoStrain (com intervenção - antiremodelamento miocárdico);- com alterações globais do EcoStrain (com intervenção - tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida). Após 6 meses todos os participantes serão reavaliados, inclusive os do grupo sem intervenção, com EcoStrain e Pro-BNP, e serão registrados tanto a correlação inicial quanto final destes dois exames. A principal questão do estudo é avaliar o valor preditor do Pro-BNP para alterações de função miocárdica clínicas e subclínicas no contexto destas Distrofias, em relação ao EcoStrain, que é um método de imagem sensível e bastante específico. Por meio da avaliação prospectiva, poderemos também avaliar resposta ao tratamento. Haverá aplicação de questionário nos dois momentos de avaliação, para levantamento de sintomas de insuficiência cardíaca, uso prévio ou atual de medicações, acesso e aderência a terapias complementares (Ex: fisioterapia, ventilação com pressão positiva). Todos os participantes serão convidados e assinarão o termo de consentimento e, quando necessário, o de assentimento livre e esclarecido. Os pacientes que não aceitarem participar terão a mesma abordagem, por questões éticas, porém, sem possibilidade de inclusão de seus dados no estudo. Análise estatística A análise descritiva será realizada por meio de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas; e através das medidas descritivas: média, mediana, desvio padrão, amplitude interquartil, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. A correlação entre os marcadores Peptídeo Natriurético Atrial tipo B (Pró-BNP) e EcoStrain será verificada por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman, a depender da distribuição dos dados. A concordância entre os diagnósticos com as duas metodologias (no tempo 0) será avaliada por meio do cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positivo e negativo, além do coeficiente de concordância Kappa. A análise ROC (Receiver Operating Characteristic) será utilizada para determinar o melhor ponto de corte para o exame Peptídeo Natriurético Atrial tipo B, considerando o resultado do EcoStrain como padrão ouro. Os pacientes com alteração do EcoStrain serão reavaliados 6 meses após a primeira consulta para verificar se houve melhora nos sintomas e nos exames. Essa comparação será realizada por meio do teste t de Student de amostras pareadas ou do teste de postos sinalizados de Wilcoxon. Possíveis fatores de risco para o desfecho estudado (melhora ou não do resultado do EcoStrain) serão avaliados utilizando como variáveis explicativas as características sócio demográficas, clínicas e medicamentosas dos pacientes. Para essa análise será utilizada a regressão logística binária. As análises dos dados serão realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. O nível de significância do estudo será de 5%."

"Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão serão: diagnóstico de Distrofias de Duchenne e Becker confirmado por avaliação genética ou biópsia muscular, E idade até os 18 anos, 11 meses e 29 dias. Critério de Exclusão: Serão excluídos do estudo pacientes portadores de cardiopatias congênitas ou de outras doenças sistêmicas que sabidamente tenham complicações cardiovasculares."

Objetivo da Pesquisa:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645222.pdf":

"Objetivo Primário:

Investigar o valor preditivo do Pró-BNP nos casos de alterações do EcoStrain nas crianças e adolescentes portadores de DMD e DMB.

Objetivo Secundário:

- 1) Estudar o valor preditivo do Pro-BNP para as alterações subclínicas detectadas pelo EcoStrain dos pacientes com DMD e DMB na faixa etária pediátrica;
- 2) Respaldar início de tratamento anti-remodelador em caso de alterações do EcoStrain;
- 3) Reavaliar os pacientes prospectivamente e avaliar impacto do tratamento na história natural da doença: a intervenção em fase subclínica pode alterar a evolução, retardar o aparecimento de miocardiopatia dilatada e de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645222.pdf":

"Riscos:

Um possível ponto fraco deste desenho pode ser o curto tempo de seguimento do estudo proposto para conclusões sobre os objetivos secundários, dado que o prazo é limitado pelo programa da pós-graduação (Mestrado), o que não impede que os pacientes continuem em seguimento e sejam posteriormente comunicados novos desfechos, e não deixa de responder à questão principal da pesquisa. Quanto aos riscos para os participantes, estima-se que possa haver algum desconforto tanto pelas punções venosas para os exames laboratoriais nos momentos 0 e 6 meses, quanto pelos exames de imagem (tempo estimado para o EcoStrain é de 20 a 40 minutos), mas habitualmente não há a necessidade de sedação em tais pacientes (menor risco). Outro risco possível são os efeitos adversos das medicações, que normalmente são leves e consistem em tontura ou hipotensão temporários, ou tosse seca secundária ao uso de Inibidores da ECA, devendo-se alterar a prescrição nestes casos para Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina. Todos os participantes terão acesso por telefone e e-mail da pesquisadora responsável, que os orientará quanto a estas possibilidades, podendo reportar à mesma quaisquer alterações observadas, para receber a devida orientação. Todas as medicações de possível uso já são rotineiramente prescritas em pediatria, em diversas especialidades, não se caracterizando, portanto, uso experimental no contexto deste trabalho.

Benefícios:

Tanto os participantes da pesquisa quanto os que optarem por não participar receberão a mesma prescrição, tanto de exames quanto de intervenção medicamentosa, uma vez que todos os exames são padronizados na instituição onde ocorrerá a pesquisa, sem custo adicional nem para a instituição nem para os participantes. Portanto, todos serão beneficiados pela oportunidade de diagnóstico precoce de alterações cardiovasculares e de devida intervenção. Além disso, os resultados poderão agregar mais dados para a pesquisa científica tanto nacional quanto

mundial, já que as Distrofias são patologias muito estudadas e com boas perspectivas no campo inclusive da intervenção genética. Para as instituições tanto de fomento quanto participante há a possibilidade de incremento em seu currículo de publicações."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se "de projeto de Mestrado do Programa de Pós-graduação" da pesquisadora responsável sob orientação do Prof. Fayez Bahmad Junior. Considerando-se o currículo Lattes do Prof. Fayez e a projeto detalhado, infere-se que o projeto tenha sido submetido ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UnB, sem informação sobre sua aceitação no processo seletivo do programa.

Os participantes de pesquisa serão 50 pacientes "convidados a participar do estudo, oriundos dos serviços de genética e de neurologia do Hospital da Criança de Brasília e das outras unidades da Secretaria de Saúde do Distrito Federal". Conforme currículo Lattes, a pesquisadora é coordenadora da Cardiologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília, SES-DF.

O cronograma de execução de atividades ("CRONOGRAMA_ProjetoPesquisa_UnB.docx", postado em 09/12/2020) informa "Submissão e Avaliação do Comitê de Ética (CEP)" de Dezembro 2020 a Página 05 de Janeiro 2021 e "Captação, cadastramento, consentimento e primeiro atendimento de todos os pacientes, com solicitação dos exames de acordo com o programado na avaliação inicial. - Prazo limite para inserção de novos pacientes - Realização dos exames solicitados - Retorno e avaliação dos resultados de Exames Laboratoriais, EcoStrain, Holter e Biomarcadores" de Fevereiro 2021 a Janeiro 2022. Na Plataforma Brasil, a etapa de submissão ao CEP é de 10/12/2020 10/02/2021 e a etapa seguinte com início em 10/02/2021. Ao longo do texto do projeto de pesquisa, ainda é informado o início do recrutamento em novembro de 2020. Os cronogramas devem ser atualizados entre os diversos documentos prevendo o trâmite do projeto de pesquisa no CEP/FS, como CEP da instituição proponente, e CEP/Fepecs, como CEP da(s) instituição(ões) coparticipante(s). (PENDÊNCIA)

O orçamento informado no documento "OrçamentoPesquisa.docx", postado em 02/12/202, é de R\$ 200,00. Nesse documento, endereçado ao Dr. Renilson Rehem, Superintendente-Executivo do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, informando não haver "despesas extras ao HCB durante o desenvolvimento do estudo" ou "instituição de formento à pesquisa apoiando este estudo", e ainda que o responsável pelas despesas mencionadas será o Pesquisador Principal. (PENDÊNCIA)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos acrescentados ao processo e analisados para emissão deste parecer:
1. Informações Básicas do Projeto: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645222.pdf", postado em 17/03/2021.

2. Carta de respostas às pendências aprontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.575.892: "CartaRespostaCEP.doc", postado em 17/03/2021.

3. Termo de anuência ou coparticipação institucional do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, assinam eletronicamente via SEI Dr. Renilson Rehem de Souza - Superintendente Executivo, ISIS MARIA QUEZADO SOARES MAGALHAES - diretora técnica e a pesquisadora responsável: "Termo_de_Anuencia_Coparticipacao_Institucional_48120934.pdf", postado em 09/03/2021.

4. Modelo de "Termo de Assentimento para crianças menores": "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 09/03/2021. Considerado INADEQUADO.

5. Modelo de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE", para reponsáveis pelo participante de pesquisa menor de idade: "TCLE_resp.doc", postado em 09/03/2021.

6. Modelo de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE Participantes maiores de 18 anos": "TCLE_maior18a.docx", postado em 09/03/2021.

7. Modelo de "Termo de Assentimento para crianças menores":

"TermoAssentimento_5a12aPB_Ver3.doc" anexado à Plataforma Brasil pela coordenação do CEP/FS em 03/04/2021.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 4.535.105 e 4.586.526:

1. Solicita-se informar vínculo atual da pesquisadora com a Universidade de Brasília. Solicita-se ainda atualização do currículo Lattes, visto sua última atualização ter sido em 22/07/2020. No caso da pesquisadora Kelly Cristina Saad Simplicio não ter oficializado seu vínculo com a Universidade de Brasília, o pesquisador responsável deverá ser o professor orientador. RESPOSTA: Informo que sou aluna regular do programa de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Ciências da Saúde, com aprovação do projeto de pesquisa no processo seletivo segundo Edital no 001/2020 – Ingresso em 02/2020, matrícula 20/0085905. Atualizada informação na Plataforma Lattes. ANÁLISE: A pesquisador apresenta o documento "CurriculoLattesKelly.pdf", postado em 16/02/2021, e atualizado no mesmo dia. PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Solicita-se inserir o professor orientador Fayez Bahmad Júnior como membro da equipe de pesquisa na Plataforma Brasil.

RESPOSTA: Inserido o professor orientador Fayez Bahmad Júnior como membro da equipe de pesquisa na Plataforma Brasil, conforme orientado.

ANÁLISE: Constata-se a inserção do professor orientador no projeto da Plataforma Brasil. PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Considerando-se que os participantes de pesquisa serão "oriundos dos serviços de genética e deneurologia do Hospital da Criança de Brasília e das outras unidades da Secretaria de Saúde do Distrito Federal". Solicita-se apresentar Termos de concordância do HCB e das outras unidades. Caso as outras unidades ainda não tenham sido definidas, essas devem ser incluídas após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP, via submissão de emenda ao projeto.

RESPOSTA: Os participantes convidados para a pesquisa e que fazem acompanhamento em outras unidades da SES-DF deverão ser encaminhados à Cardiopediatria do Hospital da Criança de Brasília, instituição de vínculo da pesquisadora responsável, onde serão matriculados no ambulatório, e lá atendidos. Portanto, como já foi apresentado o Termo de Concordância do HCB, não me pareceu ser necessário apresentar Termos de Concordância das outras unidades. ANÁLISE: Embora seja o local de vínculo profissional da pesquisadora, deve ser apresentado o termo de concordância do setor de Cardiopediatria para a realização da pesquisa. Essa última como local de realização da pesquisa como discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Modelo do documento a ser apresentado encontra-se em 'http://www.fepecs.edu.br/arquivos/11ModTermoConcordCoPartic2.doc'. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

RESPOSTA: incluo o termo de anuência e coparticipação nos documentos apresentados. ANÁLISE: O documento "Termo_de_Anuencia_Coparticipacao_Institucional_48120934.pdf", postado em 09/03/2021, foi apresentado e está adequado. PENDÊNCIA ATENDIDA

4. Quanto ao orçamento apresentado:

4.1 Solicita-se informar se tais exames são exames de rotina ou exames específicos para a pesquisa. Ressalta-se que Não é eticamente adequado consumir os recursos públicos do SUS para cobrir as despesas de estudos experimentais de projetos de pesquisa. RESPOSTA: Todos os exames descritos para a pesquisa (laboratoriais e de imagem) são padronizados pelo Hospital da Criança de Brasília. São exames de rotina para a Cardiopediatria e não implicarão em custos adicionais nem para a instituição e nem para o participante da pesquisa. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.2 Solicita-se apresentar orçamento detalhado da pesquisa, informando também gastos com exames, transporte e alimentação (caso tenham que se deslocar exclusivamente para a realização da pesquisa), etc, dos participantes de pesquisa e de seus acompanhantes se for o caso (Norma Operacional CNS 001/2013, item 3.3, Res. CNS 466/2012, item II.21).

RESPOSTA: O orçamento apresentado no projeto descreve apenas custos de materiais de papelaria e de consultorias que se fizerem necessárias (estatística, revisão ortográfica e tradução), e que ficarão a cargo da pesquisadora responsável. Não haverá custos adicionais à Instituição e aos participantes, uma vez que, por protocolo institucional, tais pacientes já são encaminhados para avaliação cardiológica. Como são pacientes crônicos, fazem jus ao passe livre, e, caso passem o dia no HCB para consulta e exames, também são contemplados com um lanche fornecido pelo hospital.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Solicita-se realizar análise detalhada de riscos decorrentes da participação na pesquisa ao participante de pesquisa, bem como das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir tais riscos (Res. CNS 466/2012, item IV.3.b, item V) no projeto detalhado e projeto da Plataforma Brasil.

RESPOSTA: Realizada e descrita análise detalhada de riscos decorrentes da participação na pesquisa ao participante de pesquisa, bem como das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir tais riscos (Res. CNS 466/2012, item IV.3.b, item V) no projeto detalhado (vide parágrafo 4 da página 6) e projeto da Plataforma Brasil.

ANÁLISE: Nos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645222.pdf" e "BrochuraPesquisaPB.docx", postados em 16/02/2021, lê-se: "Um possível ponto fraco deste desenho pode ser o curto tempo de seguimento do estudo proposto para conclusões sobre os objetivos secundários, dado que o prazo é limitado pelo programa da pós-graduação (Mestrado), o que não impede que os pacientes continuem em seguimento e sejam posteriormente comunicados novos desfechos, e não deixa de responder à questão principal da pesquisa. Quanto aos riscos para os participantes, estima-se que possa haver algum desconforto tanto pelas punções venosas para os exames laboratoriais nos momentos 0 e 6 meses, quanto pelos exames de imagem (tempo estimado para o EcoStrain é de 20 a 40 minutos), mas habitualmente não há a necessidade de sedação em tais pacientes (menor risco). Outro risco possível são os efeitos adversos das medicações, que normalmente são leves e consistem em tontura ou hipotensão temporários, ou tosse seca secundária ao uso de Inibidores da ECA, devendo-se alterar a prescrição nestes casos para Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina. Todos os participantes terão acesso por telefone e e-mail da pesquisadora responsável, que os orientará quanto a estas possibilidades, podendo reportar à mesma quaisquer alterações observadas, para receber a devida orientação. Todas as medicações de possível uso já são rotineiramente prescritas em pediatria, em diversas especialidades, não se caracterizando, portanto, uso experimental no contexto deste trabalho." PENDÊNCIA ATENDIDA

6. Quanto ao modelo de TCLE para o responsável pelo menor participante da pesquisa ("TermoConsentimentoResponsavelPB.docx", postado em 17/12/2020):

6.1 Solicita-se explicitar garantia de ressarcimento e de indenização de riscos decorrentes da pesquisa (Res. CNS 466/2012, item IV.3, subitens "g" e "h").

RESPOSTA: Explicitada garantia de ressarcimento e de indenização de riscos decorrentes da pesquisa (Res. CNS 466/2012, item IV.3, subitens "g" e "h") – vide parágrafo 6 da página 1 do novo TCLE apresentado.

ANÁLISE: Nos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, lê-se: "Não há previsão de despesas extras relacionadas a exames solicitados e medicações prescritas. As consultas cardiológicas serão realizadas dentro do protocolo já existente de acompanhamento multidisciplinar da Distrofia de Duchenne ou Distrofia de Becker." e "Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o senhor deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.". O texto referente à garantia de indenização está adequado. Contudo, quanto à garantia de ressarcimento, embora não sejam previstos gastos com a participação na pesquisa, solicita-se que seja garantido o ressarcimento de despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes, se houver. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA: ALTERAÇÕES EFETUADAS – favor conferir em ambos os documentos, na página 1/2 - 6º parágrafo.

ANÁLISE: Na página 1 de 2, sexto parágrafo dos documentos "TCLE_resp.doc" e "TCLE_maior18a.docx", postados em 09/03/2021, lê-se: "Além disso, fica garantido o ressarcimento de despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes, se houver.". PENDÊNCIA ATENDIDA

6.2 Solicita-se explicitar "explicitação dos possíveis desconfortos e riscos de correntes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa" (Res. CNS 466/2012, item IV.3.b).

RESPOSTA: Explicitados possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa" (Res. CNS 466/2012, item IV.3.b). Vide parágrafo 4 da página 1 do novo TCLE apresentado.

ANÁLISE: Na página 1 de 2, quarto parágrafo dos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, lê-se: "Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são possíveis desconfortos pela necessidade de coleta de exames laboratoriais e realização do Ecocardiograma e demais exames, mas que se aplicam a todos os pacientes, mesmo não participantes do estudo. Além disso, se indicado, será iniciado tratamento dependendo dos achados dos exames, com medicações específicas e já usadas de rotina em pediatria. Poderá ser usado Captopril, Enalapril ou Losartana, podendo associar-se também o Carvedilol e a Espironolactona, dependendo das alterações encontradas (estas medicações visam reverter tais alterações ou tentar impedir a sua evolução, pela sua ação específica no sistema cardiovascular). O uso destas medicações é considerado (a) seguro(a). Tais medicações podem causar efeitos colaterais leves e transitórios (pressão baixa, tontura, tosse seca), que serão orientados na prescrição, e deverão ser usadas de acordo com as doses e intervalos prescritos a fim de evitar danos. Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para estudarmos as formas de diagnóstico precoce de alterações cardiovasculares e a oportunidade de devida intervenção. Além disso, os resultados poderão agregar mais dados para a pesquisa científica tanto nacional quanto mundial, já que as Distrofias são patologias muito estudadas e com boas perspectivas no campo inclusive da intervenção genética. O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão (ou participar de qualquer procedimento) que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.". PENDÊNCIA ATENDIDA

6.3 Solicita-se informar forma de retorno de resultados da pesquisa ao responsável pelo participante de pesquisa menor de idade (Res. CNS 466/2012, III.2.n).

RESPOSTA: Informada forma de retorno de resultados da pesquisa ao responsável pelo participante de pesquisa menor de idade (Res. CNS 466/2012, III.2.n). Vide parágrafo 7 da página 1 do novo TCLE apresentado.

ANÁLISE: Na página 1 de 2, sétimo parágrafo dos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, lê-se: "Os resultados da pesquisa serão divulgados na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente, com acesso público. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, e após isso serão destruídos.". Reitera-se a solicitação de informar forma de retorno/devolução de resultados da pesquisa ao responsável pelo participante de pesquisa menor de idade e participante de pesquisa maior de idade. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA: Informada forma de devolução dos resultados em ambos os termos, na página 2/2 no 1o parágrafo.

ANÁLISE: Na página 2 de 2, primeiro parágrafo dos documentos "TCLE_resp.doc" e "TCLE_maior18a.docx", postados em 09/03/2021, lê-se: "O participante maior de idade ou seu responsável terá acesso aos resultados por meio de divulgação pelo site da instituição co-participante (Hospital da Criança de Brasília) ou diretamente pelo pesquisador.". PENDÊNCIA ATENDIDA

6.4 Solicita-se rever texto do TCLE e uniformizar o pronome de tratamento, visto que ora se dirige ao responsável ora ao participante de pesquisa.

RESPOSTA: Revisto texto do TCLE e uniformizado o pronome de tratamento, dirigindo-se ao participante de pesquisa.

ANÁLISE: Os documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, foram adequados. Contudo, questiona-se se os participantes de pesquisa poderão também ser do gênero feminino. PENDÊNCIA ATENDIDA

6.5 Solicita-se informar, de forma simples, quanto aos procedimentos aos quais o participante de pesquisa menor de idade será submetido: quais os exames laboratoriais a serem realizados e se deverão ser realizados novamente e quando, no que consiste o questionário e o tempo gasto para seu preenchimento (Res. CNS 466/2012, IV.3.a).

RESPOSTA: Informado, de forma simples, quanto aos procedimentos aos quais o participante de pesquisa menor de idade será submetido: quais os exames laboratoriais a serem realizados e se deverão ser realizados novamente e quando (vide parágrafo 3 da página 1 do novo TCLE apresentado). Ressalto que o questionário não é preenchido pelo participante ou seu responsável, e sim pelo pesquisador, e consta de informações inerentes à avaliação clínica, para tabulação posterior de dados (tipo texto-padrão para consultas).

ANÁLISE: Na página 1 de 2, terceiro parágrafo dos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, lê-se: "A participação na pesquisa se dará por meio de avaliação clínica em consulta com a cardiologia (com dados específicos de história clínica e exame clínico) e exames laboratoriais e de imagem programados no Hospital da Criança de Brasília com um tempo estimado de 30 minutos para a consulta e em torno de 90 minutos para a realização dos exames. Haverá um retorno em consulta com os resultados destes primeiros exames, para que sejam feitas as devidas intervenções se for o caso, e outro retorno em 6 meses para avaliação e novos exames, a fim de concluir a pesquisa.". PENDÊNCIA ATENDIDA

6.6 Informa-se a aprovação pelo CEP/FS, mas com os dados para contato do CEP/Fepecs. Solicita-se substituir o trecho "Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FS/UnB. As dúvidas com relação a assinatura deste Termo de assentimento ou os direitos dos participantes da pesquisa podem ser obtidos através do telefone (61) 2017 2132 ramal 6878 ou e-mail:

comitedeetica.secretaria@gmail.com." por "Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Além disso, como a Secretaria de Estado de Saúde é coparticipante desta pesquisa, este projeto também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017 1145 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com."

RESPOSTA: Substituído, conforme solicitado, o trecho "Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FS/UnB. As dúvidas com relação a assinatura deste Termo de assentimento ou os direitos dos participantes da pesquisa podem ser obtidos através do telefone (61) 2017 2132 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com." por "Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte. Além disso, como a Secretaria de Estado de Saúde é coparticipante desta pesquisa, este projeto também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017 1145 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com."

ANÁLISE: Constata-se a adequação na página 2 de 2, segundo parágrafo dos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021. PENDÊNCIA ATENDIDA

7. Quanto ao modelo de Termo de Assentimento ("TermoAssentimentoMajoresPB.docx", postado em 17/12/2020):

7.1 O documento informa crianças e adolescentes de 0 a 18 anos. Ressalta-se que para aqueles participantes de pesquisa de 18 anos deve ser utilizado modelo de TCLE. Solicita-se apresentar modelo de TCLE específico para participantes de pesquisa maiores de idade.

RESPOSTA: O documento informa crianças e adolescentes de 0 a 18 anos. Para participantes de pesquisa de 18 anos foi elaborado modelo específico de TCLE conforme solicitado, e apresentado.

ANÁLISE: Os documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postados em 16/02/2021, foram apresentados. PENDÊNCIA ATENDIDA

7.2 Nesse documento, lê-se "Para isso, será usado Captopril, Enalapril ou Losartana, podendo associar-se também o Carvedilol e a Espironolactona, dependendo das alterações encontradas. O uso destas medicações é considerado (a) seguro(a), mas pode acontecer pressão baixa, tontura, tosse seca."

7.2.1 Solicita-se que conste entre parênteses a finalidade dos medicamentos".

RESPOSTA: alterado para constar entre parênteses a finalidade dos medicamentos (vide parágrafo 6 – pág.1).

ANÁLISE: Nos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, na página 1 de 2, quarto parágrafo, consta entre parênteses o texto "estas medicações visam reverter tais alterações ou tentar impedir a sua evolução, pela sua ação específica no sistema cardiovascular". O

texto foi retirado do documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 16/02/2021.
PENDÊNCIA ATENDIDA

7.2.2 Além disso, solicita-se que tal trecho conste também do TCLE para o responsável pelo participante de pesquisa menor de idade ("TermoConsentimentoResponsavelPB.docx", postado em 17/12/2020).

RESPOSTA: Conforme solicitado, tal trecho passa a constar também do TCLE para o responsável pelo participante de pesquisa menor de idade ("TermoConsentimentoResponsavelPB.docx", postado em 17/12/2020).

ANÁLISE: O trecho encontra-se no documento "TCLE_resp.doc", postado em 16/02/2021.
PENDÊNCIA A TENDIDA

7.3 Solicita-se informar que os procedimentos deverão ser repetidos e quando.
RESPOSTA: Informado que os procedimentos deverão ser repetidos e quando.
ANÁLISE: Tal informação não está claramente descrita no documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 16/02/2021. Reitera-se a solicitação. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

RESPOSTA: incluída a informação na 2a página do termo de assentimento 5-12 anos
ANÁLISE: Na página 2 de 2 do documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 09/03/2021, lê-se: "Teremos nova consulta e novos exames após 6 meses para avaliarmos seu tratamento!". PENDÊNCIA A TENDIDA

7.4 Informa-se a aprovação pelo CEP/FS, mas com os dados para contato do CEP/Fepecs. Solicita-se adequação. Observar solicitação da pendência 6.6, com a linguagem adequada à faixa etária a qual se destina o Termo de Assentimento.

RESPOSTA: Informada a aprovação pelo CEP/FS, mas com os dados para contato do CEP/Fepecs.
ANÁLISE: Não se observa informação alguma sobre CEPs no documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 16/02/2021. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA
RESPOSTA: Informação incluída no 2o parágrafo na folha 4/4 do Termo de assentimento 5-12 anos
ANÁLISE: O documento "TermoAssentimento_5a12aPB_Ver3.doc" anexado à Plataforma Brasil pela coordenação do CEP/FS em 03/04/2021, está adequado. PENDÊNCIA ATENDIDA

7.5 No trecho "Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento DEASSENTIMENTOINFORMADO.", solicita-se substituir o termo "cópia" por "via".
RESPOSTA: Informada a aprovação pelo CEP/FS, mas com os dados para contato do CEP/Fepecs.
ANÁLISE: Não se observa tal texto no documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 16/02/2021.
PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

RESPOSTA: informação incluída no 1o parágrafo na folha 4/4 do Termo de assentimento 5-12 anos
ANÁLISE: O documento "TermoAssentimento_5a12aPB_Ver3.doc" anexado à Plataforma Brasil pela coordenação do CEP/FS em 03/04/2021, está adequado. PENDÊNCIA ATENDIDA

8. No modelo de Termo de Assentimento ("TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 17/12/2020), solicita-se informar em linguagem simples que tipo de perguntas constam do questionário, qual a finalidade dos exames de sangue e imagem que serão realizados, se se o procedimento será repetido e quando, se deverá tomar medicamentos e outros.

RESPOSTA: No modelo de Termo de Assentimento ("TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 17/12/2020), informado em linguagem simples (parágrafos 6 e 7 da página 1) que tipo de perguntas constam do questionário, qual a finalidade dos exames de sangue e imagem que serão realizados, se o procedimento será repetido e quando, se deverá tomar medicamentos e outros.

ANÁLISE: O novo documento atualizado apresentado não contempla o solicitado. Reitera-se a solicitação. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

RESPOSTA: Alterações efetuadas conforme solicitado.

ANÁLISE: No documento "TermoAssentimento_5a12aPB.doc", postado em 09/03/2021, lê-se: "Para isso, precisamos que você permita que a gente faça perguntas com relação a sintomas de alterações do coração e nos autorize a fazer exames específicos, de sangue e de imagem, que nos mostrarão como está funcionando esta parte tão importante do seu corpo.". PENDÊNCIA ATENDIDA

9. Nos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, na página 2 de 2, primeiro parágrafo, solicita-se informar a possibilidade de ligação a cobrar. RESPOSTA: informado conforme solicitado.

ANÁLISE: Na página 2 de 2, terceiro parágrafo dos documentos "TCLE_maior18a.docx" e "TCLE_resp.doc", postados em 16/02/2021, a pesquisadora informa possibilidade de mensagem por WhatsApp ou ligação a cobrar. PENDÊNCIA ATENDIDA

Ressalta-se que o Termo de assentimento a ser utilizado é o documento "TermoAssentimento_5a12aPB_Ver3.doc" anexado à Plataforma Brasil pela coordenação do CEP/FS em 03/04/2021.

Todas as pendências foram atendidas. Não há óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP: Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa. A realização das atividades do projeto na instituição coparticipante está condicionada à aprovação pelo CEP responsável, o CEP-FEPECS/SES-DF.

C- Parecer Consubstanciado Nº 41540620.4.3001.5553 – CEP FEPECS



FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre o Peptídeo Natriurético Atrial tipo B (Pró-BNP) e avaliação por EcoStrain nas Distrofias Musculares de Duchenne e Becker na faixa etária pediátrica.

Pesquisador: KELLY CRISTINA SAAD SIMPLICIO **Área** **Temática:**
Versão: 2
CAAE: 41540620.4.3001.5553

Instituição Proponente: Hospital da Criança de Brasília José Alencar **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.740.989 **Apresentação do Projeto:**

Projeto do programa de Pós-Graduação da FS - UnB Nível Mestrado Acadêmico.

As distrofias musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) são causadas por mutações no gene que modifica a proteína distrofina, importante para a manutenção da integridade da membrana da célula muscular. Na DMD o envolvimento cardíaco é universal, com incidência estimada de 25% aos 6 anos e de 59% aos 10 anos. A Distrofia Muscular de Becker (DMB) tem incidência cerca de 10 vezes menor que a DMD, com sintomas e sinais semelhantes, porém mais leves. A gravidade do comprometimento cardíaco pode ser desproporcional à fraqueza do músculo e, portanto, se torna o determinante do prognóstico a longo prazo.

O Pro-BNP (peptídeo natriurético atrial tipo B) mostrou boa acurácia no diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada, mas ainda não foi avaliado como preditor no contexto das alterações cardíacas subclínicas detectadas pelo Strain miocárdico. Recente meta-análise (12) demonstrou que o strain longitudinal global (SLG) medido pela ecocardiografia bidimensional com a técnica de speckle tracking (rastreamento de pontos) pode ser útil para a detecção da disfunção miocárdica subclínica do ventrículo esquerdo em crianças.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar o valor preditivo do Pró-BNP nos casos de alterações do EcoStrain nas crianças e adolescentes portadores de DMD e DMB.

***ESPECÍFICOS:**

- 1) Estudar o valor preditivo do Pro-BNP para as alterações subclínicas detectadas pelo EcoStrain dos pacientes com DMD e DMB na faixa etária pediátrica;
- 2) Respaldar início de tratamento anti-remodelador em caso de alterações do EcoStrain;
- 3) Reavaliar os pacientes prospectivamente e avaliar impacto do tratamento na história natural da doença: a intervenção em fase subclínica pode alterar a evolução, retardar o aparecimento de miocardiopatia dilatada e de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**"Riscos:**

Um possível ponto fraco deste desenho pode ser o curto tempo de seguimento do estudo proposto para conclusões sobre os objetivos secundários, dado que o prazo é limitado pelo programa da pós-graduação (Mestrado), o que não impede que os pacientes continuem em seguimento e sejam posteriormente comunicados novos desfechos, e não deixa de responder à questão principal da pesquisa.

Quanto aos riscos para os participantes, estima-se que possa haver algum desconforto tanto pelas punções venosas para os exames laboratoriais nos momentos 0 e 6 meses, quanto pelos exames de imagem (tempo estimado para o EcoStrain é de 20 a 40 minutos), mas habitualmente não há a necessidade de sedação em tais pacientes (menor risco). Outro risco possível são os efeitos adversos das medicações, que normalmente são leves e consistem em tontura ou hipotensão temporários, ou tosse seca secundária ao uso de Inibidores da ECA, devendo-se alterar a prescrição nestes casos para Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina. Todos os participantes terão acesso por telefone e e-mail da pesquisadora responsável, que os orientará quanto a estas possibilidades, podendo reportar à mesma quaisquer alterações observadas, para receber a devida orientação. Todas as medicações de possível uso já são rotineiramente prescritas em pediatria, em diversas especialidades, não se caracterizando, portanto, uso experimental no contexto deste trabalho.

Benefícios:

Tanto os participantes da pesquisa quanto os que optarem por não participar receberão a mesma

prescrição, tanto de exames quanto de intervenção medicamentosa, uma vez que todos os exames são padronizados na instituição onde ocorrerá a pesquisa, sem custo adicional nem para a instituição nem para os participantes. Portanto, todos serão beneficiados pela oportunidade de diagnóstico precoce de alterações cardiovasculares e de devida intervenção. Além disso, os resultados poderão agregar mais dados para a pesquisa científica tanto nacional quanto mundial, já que as Distrofias são patologias muito estudadas e com boas perspectivas no campo inclusive da intervenção genética. Para as instituições tanto de fomento quanto participante há a possibilidade de incremento em seu currículo de publicações."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de coorte prospectiva. População: pacientes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne e de Distrofias Musculares Becker. Local: serviços de genética e de neurologia do Hospital da Criança de Brasília. Amostra: 50. Período: de março 2021 a julho de 2021. Os critérios de inclusão e de exclusão foram apresentados.

"Serão avaliadas alterações clínicas e subclínicas de função miocárdica pelo EcoStrain e os níveis de ProBNP, investigando se há correlação entre os dois métodos. A abordagem se fará por meio de consulta ambulatorial, com aplicação de questionário padrão para sintomas sugestivos de Insuficiência Cardíaca, tais como dispneia aos esforços, ortopnéia, noctúria, dor torácica, palpitações, tontura, síncope e inapetência. Será registrado o uso de medicações (prévias e atuais). Além disso, serão avaliados: capacidade de deambulação, pressão arterial, altura, peso, índice de massa corporal. O exame físico será direcionado para o sistema cardiovascular."

Metodologia de Análise de Dados: "análise descritiva será realizada por meio de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas; e através das medidas descritivas: média, mediana, desvio padrão, amplitude interquartil, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. A correlação entre os

marcadores Peptídio Natriurético Atrial tipo B (Pró-BNP) e EcoStrain será verificada por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman, a depender da distribuição dos dados."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

—

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO APROVADO.

Pendência adequadamente corrigida nesta nova versão do projeto de pesquisa: "O local de estudo será exclusivamente a unidade de lotação da pesquisadora responsável, a Cardiopediatria do Hospital da Criança de Brasília, onde os pacientes serão atendidos e realizarão os exames. Feitas alterações nos documentos conforme solicitado, e versões inseridas na Plataforma Brasil."

OBS.: o arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1729412.pdf não foi modificado.

**O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo. O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS n° 466 de 2012.

D- ARTIGO CIENTÍFICO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO**PÁGINA DE TÍTULO****TÍTULO EM PORTUGUES:**

CORRELAÇÃO ENTRE O PEPTÍDIO NATRIURÉTICO ATRIAL TIPO B E AVALIAÇÃO POR ECOCARDIOGRAFIA *SPECKLE TRACKING* NAS DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE E BECKER NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA.

TÍTULO EM INGLÊS:

CORRELATION BETWEEN NATRIURETIC ATRIAL PEPTIDE TYPE B AND *SPECKLE TRACKING* ECHOCARDIOGRAPHY ASSESSMENT IN DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHIES IN THE PEDIATRIC AGE GROUP.

TÍTULO RESUMIDO:

ECO STRAIN E BNP NAS DISTROFINOPATIAS EM PEDIATRIA.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Distrofia Muscular de Becker; EcoStrain; Peptídeo Natriurético Atrial; Cardiomiopatia distrófica.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; Becker Muscular Dystrophy; EcoStrain; Atrial Natriuretic Peptide; Dystrophic cardiomyopathy.

NÚMERO DE PALAVRAS DO MANUSCRITO:

- Resumo: 261 palavras
- Corpo: 5197 palavras
- Referências: 985 palavras

RESUMO

Introdução: Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB) cursam com Cardiomiopatia Distrófica (CD), cujo diagnóstico ainda é tardio. Exames de imagem não invasivos associados a biomarcadores séricos poderiam auxiliar na detecção e estratificação de risco da CD. **Objetivo:** avaliar a correlação entre o Peptídeo Natriurético Atrial tipo B (BNP) e alterações cardíacas subclínicas pelo Eco *Strain* em DMD e DMB. **Métodos:** estudo observacional e analítico, longitudinal e prospectivo com crianças e adolescentes com DMD e DMB do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) – Distrito Federal - Brasil. Realizados revisão de prontuário, exame clínico, exames laboratoriais e de imagem, intervenção quando indicado, e reavaliação em outros dois tempos. Realizada análise descritiva e de associação, concordância e correlação por meio do programa IBM SPSS 23, 2015. Nível de significância utilizado: 5%. **Resultados:** Incluídos 28 meninos (27 DMD e 1 DMB), idade média 10,1 anos, 78,5% assintomáticos e 71,6% sem alterações do exame clínico. Noventa por cento não tinham alterações ao Ecocardiograma convencional e 93,75% apresentaram alterações do *Strain* Global Longitudinal (SGL) – mediana 17,6. Fração de Encurtamento (FEnc) e Fração de Ejeção-Teicholz (FEVE-Tz) diminuíram ao longo do estudo (p 0,035 e p 0,011, respectivamente), a intervenção não alterou os parâmetros durante o seguimento médio de 6 meses e não houve concordância entre o BNP e o SGL, sendo esta análise possivelmente prejudicada pela ausência de valores normais de SGL. **Conclusões:** EcoStrain evidenciou Cardiomiopatia Distrófica em mais de 93% dos participantes, de 3 a 18 anos, sem concordância com os valores de BNP. FEVE-Tz e FEnc diminuíram significativamente ao longo do estudo.

CORPO DO ARTIGO

INTRODUÇÃO

As Distrofias Musculares (DM) são doenças hereditárias ligadas ao X, de progressão variável, que afetam primordialmente os músculos estriados. As distrofinopatias são DM secundárias à deficiência ou ausência de distrofina¹, sendo as principais a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB).

A DMD foi, durante a primeira metade do século XIX, a primeira distrofinopatia mais bem caracterizada, descrita na Inglaterra e na Itália, por relatos de pacientes que apresentavam “hipertrofia aparentemente paradoxal de músculos severamente fracos”². Seu nome se deve a Duchenne de Boulogne que, embora não tenha sido o descritor original, contribuiu para definir suas características em 1868¹. É a DM mais frequente na infância, com incidência de 1 em 5000-6000 nascidos vivos do sexo masculino³.

Crescentes estudos já comprovaram a importância da distrofina para a estrutura e integridade muscular, e descreveram os marcos clínicos importantes deste grupo de doenças⁴.

Ainda não há cura definitiva, mas os corticoides sistêmicos instituídos na década de 90 são eficazes em retardar a progressão da doença⁴. Pesquisas em terapias gênicas que buscam restaurar a expressão do gene da distrofina vem ganhando impulso e se mostrado promissoras, mas ainda enfrentam desafios críticos⁵.

A insuficiência respiratória foi a principal causa de mortalidade na DMD, mas o suporte ventilatório mais precoce e eficaz aumentou a longevidade dos pacientes. No século XXI, a cardiomiopatia distrófica ganhou maior relevância e atualmente demanda avaliações e intervenções antes mesmo da deterioração clínica⁶. Muito se avançou no entendimento da fisiopatologia das alterações cardíacas, mas o diagnóstico ainda é tardio e os tratamentos preventivos e paliativos disponíveis não melhoraram substancialmente os resultados. Estudo muito recente demonstrou uma lacuna significativa entre o uso de recursos e as recentes recomendações publicadas quanto à frequência de avaliações incluindo exames e início de medicamentos preventivos na cardiomiopatia para os pacientes com DMD e DMB, sugerindo que

esforços devem ser implementados para que estes pacientes recebam os cuidados preconizados a fim melhorar o prognóstico⁷.

Deve-se buscar diagnosticar ativamente e precocemente a cardiomiopatia, por meio de biomarcadores cardíacos validados e métodos de imagem sensíveis, já que as manifestações clínicas são muitas vezes ausentes⁸.

Este estudo teve como objetivo avaliar a acurácia do Peptídeo Natriurético Atrial tipo B (BNP) na detecção de disfunção cardíaca subclínica, em relação ao EcoStrain, nos pacientes com DMD e DMB. Ao longo do seguimento médio de 6 meses, analisamos também o comportamento evolutivo dos exames e a resposta à intervenção realizada.

MÉTODOS

Foi proposto um estudo unicêntrico, observacional e analítico, com delineamento longitudinal prospectivo incluindo crianças e adolescentes portadores de DMD e DMB, em seguimento no ambulatório de Doenças Neuromusculares e do Serviço de Genética do Hospital da Criança de Brasília José Alencar – Distrito Federal – Brasil (HCB).

Entre junho e novembro de 2021 foram listados 47 meninos, dos quais não foi possível contato com 7. Quarenta foram contatados, sendo 12 não incluídos em protocolo de pesquisa por não comparecerem após a convocação, ou por não residirem no Distrito Federal e já estarem em acompanhamento noutro centro, ou por não consentirem com a participação ou por apresentarem critérios de exclusão (disfunção ventricular no momento da inserção no estudo, confirmada por Ecocardiograma ou Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca prévios), resultando em amostra final de 28 crianças e adolescentes do sexo masculino com diagnóstico confirmado de distrofinopatia por teste genético ou biópsia muscular e idade máxima de 18 anos 11 meses 29 dias.

Durante o primeiro atendimento, foram realizadas avaliação e registro de medidas antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal, superfície corporal^{9,10}, entrevista clínica, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações, avaliação de prontuário eletrônico e de exames prévios, convite para a participação na pesquisa quando atendidos critérios de inclusão, solicitados exames e assinados termos de assentimento e consentimento informado.

Na entrevista clínica, foram registrados diagnóstico genético (com a mutação específica, quando disponível), uso prévio de medicamentos, capacidade de deambulação, presença de alterações associadas tais como síndromes genéticas, déficit intelectual ou transtorno do neurodesenvolvimento, sinais e sintomas específicos do aparelho cardiovascular.

Os exames laboratoriais incluíam hemograma completo, bioquímica com função hepática, perfil lipídico, função renal, eletrólitos, marcadores cardíacos, metabolismo da glicose, dosagem de somatostatina.

A realização de exames foi programada para três momentos:

- Tempo 1 (inicial): Ecocardiograma convencional e EcoStrain, Holter, exames laboratoriais, solicitados durante inclusão no estudo;
- Tempo 2 (3 meses): Ecocardiograma e BNP;
- Tempo 3 (6 meses): Ecocardiograma e BNP.

Entre os Tempos 1 e 2, foi realizada consulta de retorno (presencial ou por teleconsulta) para avaliação dos primeiros exames e intervenção, quando indicado. A intervenção consistiu em início de Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina – IECA (Enalapril - dose média para os participantes com 10 anos ou mais de 0,18 miligramas/ quilo /dia) por via oral para todos os participantes com 10 anos ou mais e associação de betabloqueador não cardiosseletivo (Carvedilol – 0,05 a 0,5 miligramas/ quilo /dia) em caso de evidências de disfunção ventricular esquerda nos exames do Tempo 1. Os parâmetros considerados para diagnóstico de disfunção ventricular ao Ecocardiograma convencional foram a presença de fração de ejeção de ventrículo esquerdo pelo método de Teicholz (FEVE – Tz) ou Simpson (FEVE – Sp) abaixo de 55% e Fração de Encurtamento (FEnc) abaixo de 28%. O Strain Global Longitudinal (SGL) foi considerado alterado quando abaixo de -20.2%¹¹.

Entre os tempos 2 e 3, os pacientes foram novamente avaliados quanto ao uso do(s) medicamento(s), possíveis efeitos adversos e ajustes posológicos necessários. Após o tempo 3, os dados foram tabulados e submetidos à avaliação estatística.

Todos os ecocardiogramas foram realizados por uma das duas operadoras independentes (não incluída a pesquisadora principal), cegas para dados referentes ao uso de medicamentos ou resultados de exames laboratoriais, com especificação no pedido do exame apenas do diagnóstico da Distrofinopatia e de ser participante de

pesquisa. Todos os ecocardiogramas foram realizados em um aparelho de Ultrassom da marca Phillips modelo EPIC1, com parâmetros convencionais e EcoStrain

A massa e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo foram parametrizados para a superfície corporal^{12,13}.

Para as monitorizações de Holter de 24 horas foi utilizado o aparelho da marca Micromed modelo Nomad.

Todos os exames de imagem, assim como os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Ecocardiograma, de Provas Funcionais e de Análises Clínicas no próprio centro de acompanhamento dos participantes.

O estudo foi dividido na análise descritiva e análise de associação, concordância e correlação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

O estudo foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa e aprovado sob o número 41540620.4.0000.0030 (Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília) e sob o número 41540620.4.3001.5553 (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ FEPECS/ SES/DF).

RESULTADOS

Análise descritiva

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio da frequência (n) e porcentagem (%) na tabela 1 (variáveis clínicas). As variáveis clínicas quantitativas foram descritas por meio das medidas descritivas média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil na tabela 2.

Tabela 1 - Análise descritiva dos dados clínicos de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		n	%
Faixa etária	Menor de 10 anos	10	35,71
	Maior ou igual a 10 anos	18	64,29
Diagnóstico	Duchenne	27	96,43
	Becker	1	3,57
Índice de Massa Corporal	Magreza	1	3,57
	Eutrófico	13	46,43
	Sobrepeso	7	25,00
	Obesidade	5	17,86
	Obesidade grave	2	7,14
Pressão arterial sistêmica	Elevada	5	17,86
	Estágio I	6	21,43
	Estágio II	1	3,57
	Normal	16	57,14
Mutação	DELEÇÃO EXON 10-11	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 3-4	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 45	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 46-51	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 47-48	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 47-52	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 48-52	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 48-55	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 51	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 51-52	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 8	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 8-43	1	3,57
	DELEÇÃO EXON 8-9	1	3,57
	DELEÇÃO EXONS 40-50	1	3,57
	DUPLICAÇÃO EXON 12-44	1	3,57
	DUPLICAÇÃO EXON 3-9	1	3,57
	DUPLICAÇÃO EXON 51	1	3,57
	DUPLICAÇÃO EXON 61-74	1	3,57
	HEMIZIGOZE	1	3,57
	MUTAÇÃO DE NOVO EXON 3-13	1	3,57
	MUTAÇÃO DE PONTO	2	7,14
	STOP CODON	2	7,14
	STOP CODON EXON 37	1	3,57
	STOP CODON EXON 53	2	7,14
	variante patogênica deleção não especificada	1	3,57
	Alteração neurocomportamental	Sim	17
Não		11	39,29
Ambulatorial	Sim	19	67,86
	Não	9	32,14
Sintomas cardiovasculares	Sim	6	21,43
	Não	22	78,57
Alteração de exame físico	Sim	8	28,57
	Não	20	71,43
ECOCARDIOGRAMA 1 - Teicholz	Normal	24	88,89
	Alterado	3	11,11
	Sem dados	1	
ECOCARDIOGRAMA 1 - Simpson	Normal	18	90,00
	Alterado	2	10,00
	Sem dados	8	
ECOCARDIOGRAMA 1 – Strain Global Longitudinal	Normal	1	6,25
	Alterado	15	93,75
	Sem dados	12	
1º Pro-BNP	Normal	22	81,48
	Alterado	5	18,52
	Sem dados	1	
2º Pro-BNP	Normal	2	66,67
	Alterado	1	33,33
	Sem dados	25	

3º Pro-BNP	Normal	17	80,95
	Alterado	4	19,05
	Sem dados	7	
Holter: Extrassístoles supraventriculares	Não	11	50,00
	Rara	9	40,91
	Infrequente	1	4,55
	Intermediária	1	4,55
	Sem dados	6	
Holter: Extrassístoles ventriculares	Não	12	57,14
	Rara	5	23,81
	Infrequente	3	14,29
	Intermediária	1	4,76
	Sem dados	7	
ECOCARDIOGRAMA 2 - Teicholz	Normal	14	77,78
	Alterado	4	22,22
	Sem dados	10	
ECOCARDIOGRAMA 2 - Simpson	Normal	13	92,86
	Alterado	1	7,14
	Sem dados	14	
ECOCARDIOGRAMA 2 - Strain Global Longitudinal	Alterado	5	100,00
	Sem dados	23	
ECOCARDIOGRAMA 3 - Teicholz	Normal	17	73,91
	Alterado	6	26,09
	Sem dados	5	
ECOCARDIOGRAMA 3 - Simpson	Normal	13	68,42
	Alterado	6	31,58
	Sem dados	9	
ECOCARDIOGRAMA 3 - Strain Global Longitudinal	Alterado	10	100,00
	Sem dados	18	
Eletrocardiograma (ECG) alterado	Sim	20	74,07
	Não	7	25,93
	Sem dados	1	
Uso prévio de medicamento	Sim	25	89,29
	Não	3	10,71
Intervenção	Sim	18	64,29
	Não	10	35,71
Proteína C Reativa	Normal	25	89,29
	Alterado	3	10,71
Cistatina C	Baixo	2	7,41
	Normal	19	70,37
	Alto	6	22,22
	Sem dados	1	
Ureia	Normal	23	82,14
	Alterado	5	17,86
Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO)	Normal	3	10,71
	Alterado	25	89,29
Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP)	Normal	2	7,14
	Alterado	26	92,86
Creatinoquinase (CPK)	Alterado	28	100,00
Creatinoquinase – MB (CKMB)	Alterado	28	100,00
Troponina	Normal	26	96,30
	Alterado	1	3,70
	Sem dados	1	
Insulina	Normal	23	82,14
	Alterado	5	17,86
Glicose	Normal	24	85,71
	Alterado	4	14,29
Somatomedina C	Baixo	1	4,17
	Normal	21	87,50
	Alto	2	8,33
	Sem dados	4	
Desidrogenase láctica	Normal	7	25,00
	Alterado	21	75,00
Total		28	100,00

Tabela 2 - Análise descritiva dos dados clínicos (quantitativos) de crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Amplitude interquartil
Idade	28	10,18	10,50	3,77	3,00	18,00	5,75
Percentil peso %	28	61,18	77,50	36,96	1,00	99,00	69,00
Percentil altura %	28	42,68	40,00	34,63	1,00	99,00	72,00
Superfície Corporal (m ²)	28	1,23	1,18	0,41	0,64	2,09	0,71
Percentil IMC %	28	71,25	87,50	33,10	1,00	99,00	52,25
PAS (mmHg)	28	110,00	111,00	10,86	88,00	130,00	12,25
PAD (mmHg)	28	66,18	65,50	8,99	48,00	82,00	15,50
ECO 1 - Z MASSA VE	26	-2,26	-2,08	2,64	-10,84	1,70	3,48
ECO 1 - Z DDVE	28	-0,89	-0,81	1,14	-4,30	1,50	1,54
ECO 1 - FEnc	26	33,87	34,25	4,65	24,50	41,00	7,33
ECO 1 - FEVE Teicholz	27	62,90	63,10	6,64	49,10	72,00	10,20
ECO 1 - FEVE Simpson	20	61,90	62,00	7,16	47,00	74,00	9,75
ECO 1 - SGL	16	17,44	17,60	2,29	11,90	20,60	2,10
ECO 1 - SC	6	18,52	18,30	5,61	10,30	25,10	10,53
ECO 1 - SR	11	20,64	20,30	3,52	13,90	24,90	4,50
1° Pro-BNP	27	62,76	36,00	60,31	10,00	216,00	97,00
2° Pro-BNP	3	103,23	72,00	100,85	21,70	216,00	50,30
3° pro-BNP	21	96,24	87,00	96,64	20,00	426,00	77,50
Holter - FC média	22	95,18	95,00	8,54	78,00	112,00	12,25
Tempo FC > 100 (horas)	20	8,42	8,14	4,11	1,90	15,63	6,71
ECO 2 - FEnc	18	32,99	33,75	4,00	26,00	38,00	6,75
ECO 2 - FEVE Teicholz	18	61,51	62,50	5,72	51,00	69,00	10,75
ECO 2 - FEVE Simpson	14	62,86	64,00	8,30	38,00	71,00	8,50
ECO 2 - SGL	5	16,00	17,00	3,39	12,00	20,00	6,50
ECO 2 - SR	2	14,50	14,50	6,36	10,00	19,00	4,50
ECO 3 - Z MASSA VE	22	-2,34	-2,10	2,59	-10,05	1,11	2,48
ECO 3 - Z DDVE	23	-1,01	-0,98	1,10	-3,12	0,60	1,61
ECO 3 - FEnc	23	31,43	31,50	5,66	18,50	39,10	8,80
ECO 3 - FEVE Teicholz	23	60,07	61,00	7,83	42,30	70,00	12,40
ECO 3 - FEVE Simpson	19	56,88	58,00	10,70	32,80	71,00	15,10
ECO 3 - SGL	10	15,86	15,50	2,77	12,10	20,00	5,00
ECO 3 - SR	5	20,80	21,00	5,31	13,00	28,00	7,50
ECO 3 - SC	3	17,17	14,50	5,06	14,00	23,00	0,50
Hematócrito	28	43,31	44,00	3,29	38,70	51,20	5,55
Proteína C Reativa	28	1,79	0,08	8,53	0,01	45,30	0,22
Cistatina C	27	0,86	0,87	0,18	0,20	1,15	0,15
Ureia	28	21,39	20,65	5,96	10,00	36,10	7,40
Creatinina	28	0,23	0,20	0,14	0,10	0,67	0,11
TGO	28	141,86	110,90	109,88	31,60	542,10	134,70
TGP	28	213,46	159,85	179,63	35,60	751,30	249,78
GGT	28	19,61	12,00	17,89	5,00	74,00	12,75
Fosfatase Alcalina	28	154,75	140,00	83,55	73,00	530,00	62,25
Colesterol total	28	162,87	157,10	32,87	89,40	226,60	40,60
Triglicérides	28	133,65	113,55	80,07	31,90	370,90	75,75
Fração LDL	28	92,45	93,61	27,56	37,02	152,14	37,76
Fração HDL	28	43,89	45,50	11,41	23,00	76,00	14,75
CPK	28	8335,00	6132,50	7830,67	679,00	37670,00	7661,00
CKMB	28	203,86	152,35	198,13	34,20	980,00	208,28
Troponina	27	0,19	0,10	0,22	0,10	1,12	0,09
Insulina	27	10,82	7,55	10,65	1,76	50,41	11,37
Albumina	28	4,49	4,52	0,29	3,84	5,18	0,33
Sódio	28	139,93	140,00	1,65	136,00	143,00	2,00
Potássio	28	4,39	4,42	0,34	3,67	5,14	0,41
Cálcio	28	9,65	9,63	0,29	9,10	10,25	0,41
Magnésio	28	2,31	2,31	0,15	1,99	2,57	0,23
Glicose	28	86,88	86,00	9,26	74,10	105,10	12,53
Hemoglobina glicada	23	5,28	5,30	0,27	4,70	5,70	0,40

Somatomedina C	25	203,32	229,00	104,87	49,00	357,00	206,00
Desidrogenase láctica	28	597,93	561,50	417,35	147,00	2212,00	459,00
Tempo diferença ECO 1-3 (dias)	22	336,41	340,00	62,29	193,00	490,00	35,50
Tempo diferença pro-BNP (dias)	21	318,71	336,00	52,42	183,00	378,00	43,00

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ECO: Ecocardiograma; FEVE: Fração de Ejeção de ventrículo esquerdo; FEnc: Fração de Encurtamento; SGL: Strain Global Longitudinal; SC: Strain Circunferencial; SR: Strain Radial; FC: Frequência cardíaca; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; TGO: Transaminase Glutâmico Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico Pirúvica; GGT: Gama Glutamil Transferase; CPK: Creatinoquinase; CKMB: Creatinoquinase fração MB.

Análise de associação, concordância e correlação

Os valores de Ecocardiograma classificados em normais e alterados foram comparados no tempo por meio do teste McNemar, teste não realizado para todas as variáveis devido à ausência de valores em determinadas categorias, e não houve alterações significativas.

Os resultados quantitativos do Ecocardiograma foram comparados em 2 tempos (tabela 3) por meio do teste de Wilcoxon e em 3 tempos por meio da análise de variância de 2 fatores de Friedman (tabela 4), seguido pelo teste *post hoc* de Comparações Múltiplas em Pares Dunn-Bonferroni, para as associações estatisticamente significativas. Foram utilizados testes não paramétricos tendo em vista a ausência de normalidade de distribuição verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Os valores de ECO - FEnc e ECO - Teicholz diminuíram significativamente no tempo 3 ao comparar com o tempo 1 (figuras 1 e 2).

Tabela 3 - Análise de associação comparando os 2 tempos para Ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO - Z MASSA VE	-2,08	3,48	-2,10	2,48	0,794
ECO - Z DDVE	-0,81	1,54	-0,98	1,61	0,897
ECO - FEnc	34,25	7,33	31,50	8,80	0,034
ECO - Teicholz	63,10	10,20	61,00	12,40	0,019
ECO - Simpson	62,00	9,75	58,00	15,10	0,196
ECO - SGL	17,60	2,10	15,50	5,00	0,207
ECO - SC	18,30	10,53	21,00	7,50	0,180
ECO - SR	20,30	4,50	14,50	0,50	0,180

* Teste de Wilcoxon. AI = amplitude interquartil.

ECO: Ecocardiograma; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; FEnc: Fração de Encurtamento; SGL: Strain Global Longitudinal; SC: Strain Circunferencial; SR: Strain Radial.

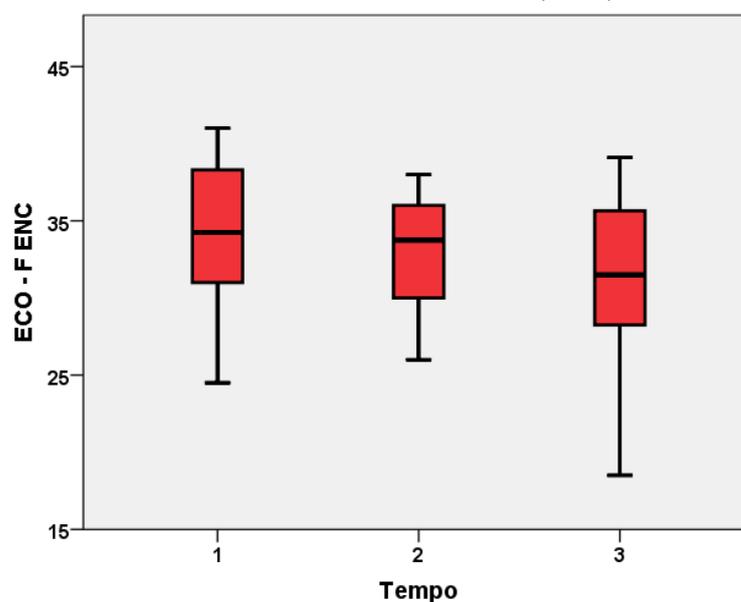
Tabela 4 - Análise de associação comparando os 3 tempos para Ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	1		2		3		P*
	Mediana	AI	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO - FEnc	34,25	7,33	33,75	6,75	31,50	8,80	0,035
ECO - FE Teicholz	63,10	10,20	62,50	10,75	61,00	12,40	0,011
ECO - FE Simpson	62,00	9,75	64,00	8,50	58,00	15,10	0,131
ECO - SGL	17,60	2,10	17,00	6,50	15,50	5,00	1,000
ECO - SR	20,30	4,50	14,50	4,50	14,50	0,50	0,368

* Análise de variância de 2 fatores de Friedman. AI = amplitude interquartil.

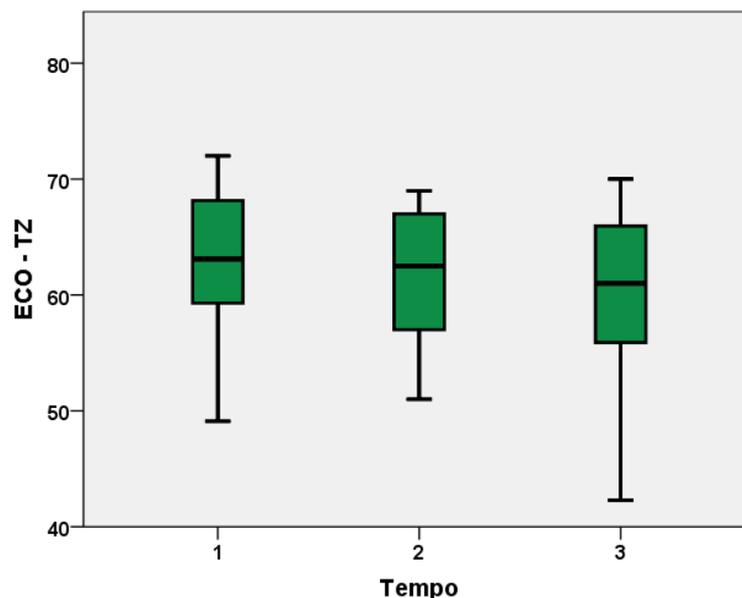
ECO: Ecocardiograma; FE: Fração de Ejeção; FEnc: Fração de Encurtamento; SGL: Strain Global Longitudinal; SR: Strain Radial.

Figura 1 *Box-plot* comparando os 3 tempos para ECO – Fração de Encurtamento em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.



FEnc: Fração de Encurtamento

Figura 2 *Box-plot* comparando os 3 tempos para ECO – Teicholz em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.



ECO – Tz: Fração de Ejeção por Teicholz

Os dados do Ecocardiograma foram comparados em relação à intervenção no tempo 3 por meio do teste não paramétrico U de Mann-Whitney para amostras independentes (tabela 5). Para os pacientes que receberam intervenção, observa-se que não houve alteração significativa dos marcadores do Ecocardiograma e nem do BNP. Os pacientes com intervenção apresentaram valores de ECO 3 – Z MASSA VE significativamente menores que os pacientes que não receberam a intervenção (figura 3).

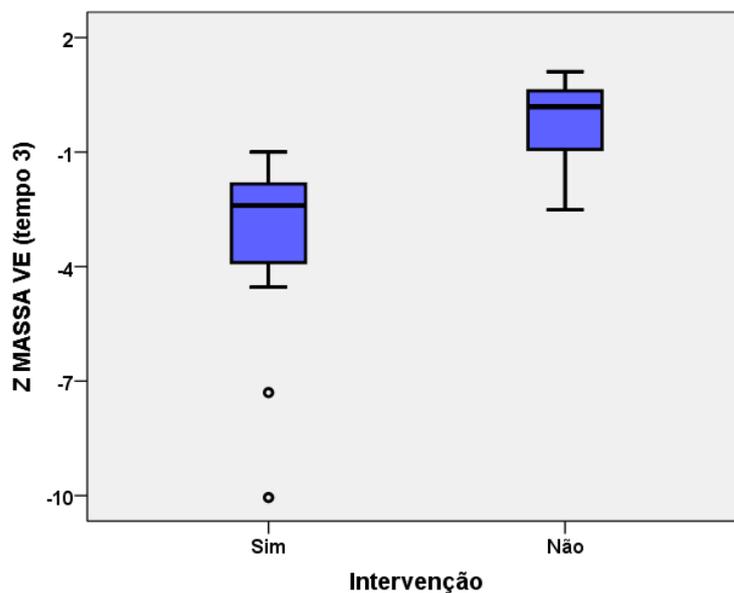
Tabela 5 - Análise de associação comparando pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para Ecocardiograma em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

	Intervenção				P*
	Sim		Não		
	Mediana	AI	Mediana	AI	
ECO 3 – Z MASSA VE	-2,40	2,76	0,19	2,35	0,003
ECO 3 – Z DDVE	-1,00	1,37	-0,50	2,50	0,535
ECO 3 – FEnc	31,60	8,13	31,50	9,00	0,278
ECO 3 - Teicholz	60,20	12,63	61,00	9,80	0,175
ECO 3 – Simpson	58,00	10,58	63,80	20,40	0,592
ECO 3 – SGL	14,50	4,43	18,40	1,10	0,267
ECO 3 – SC	21,00	0,00	20,50	7,50	1,000
ECO 3 – SR	14,50	0,50	-	-	-
BNP	84,00	99,25	87,00	88,00	0,913

* Teste U de Mann-Whitney. AI = amplitude interquartil.

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; SGL: Strain Global Longitudinal; SC: Strain Circunferencial; SR: Strain Radial

Figura 3 *Box-plot* comparando os pacientes com e sem intervenção no tempo 3 para Z MASSA VE em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.



O desvio padrão da Massa de VE no ECO 1 (tempo 1) foi comparado entre os pacientes com troponina normal ou alterada para verificar se a alteração da troponina estava associada a valores menores de massa VE, utilizando o teste U de Mann-Whitney, e não houve diferença significativa (P 0,4).

Os resultados do Ecocardiograma foram comparados aos resultados do Pro-BNP nos respectivos tempos por meio do coeficiente de concordância Kappa. Nenhum resultado de Ecocardiograma apresentou concordância significativa com Pro-BNP nos respectivos tempos (tabelas 6-10)

Tabela 6 - Análise de concordância entre ECO 1 – Teicholz e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º Pro-BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Teicholz	Normal	n	19	4	23
		%	73,08	15,38	88,46
	Alterado	n	2	1	3
		%	7,69	3,85	11,54
Total		n	21	5	26
		%	80,77	19,23	100,00

* Teste estatístico para Kappa.

Tabela 7 - Análise de concordância entre ECO 1 – Simpson e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º Pro-BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - Simpson	Normal	n	13	4	17
		%	68,42	21,05	89,47
	Alterado	n	1	1	2
		%	5,26	5,26	10,53
Total		n	14	5	19
		%	73,68	26,32	100,00

* Teste estatístico para Kappa.

Tabela 8 - Análise de concordância entre ECO 1 – SGL e 1º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º Pro-BNP		Total	P*
		Normal	Alterado		
ECO 1 - SGL	Normal	n	1	0	1
		%	6,25	0,00	6,25
	Alterado	n	11	4	15
		%	68,75	25,00	93,75
Total		n	12	4	16
		%	75,00	25,00	100,00

* Teste estatístico para Kappa.

SGL: Strain Global Longitudinal

Tabela 9 - Análise de concordância entre ECO 3 – Teicholz e 3º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		3º Pro-BNP		Total	P*	
		Normal	Alterado			
ECO 3 - Teicholz	Normal	n	11	3	14	
		%	55,00	15,00	70,00	0,807
	Alterado	n	5	1	6	
		%	25,00	5,00	30,00	
Total	n	16	4	20		
	%	80,00	20,00	100,00		

* Teste estatístico para Kappa.

Tabela 10 - Análise de concordância entre ECO 3 – Simpson e 3º Pro-BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		3º Pro-BNP		Total	P*	
		Normal	Alterado			
ECO 3 - Simpson	Normal	n	10	2	12	
		%	58,82	11,76	70,59	0,301
	Alterado	n	3	2	5	
		%	17,65	11,76	29,41	
Total	n	13	4	17		
	%	76,47	23,53	100,00		

* Teste estatístico para Kappa.

Ao comparar os parâmetros do Ecocardiograma no tempo 1 não houve diferença significativa entre os pacientes com e sem capacidade ambulatorial.

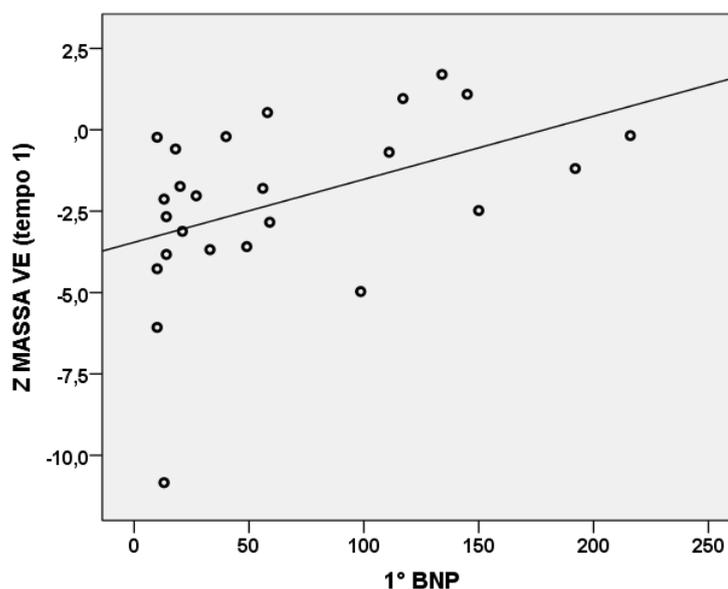
Observa-se na tabela 11, para o primeiro tempo, que os valores do ECO – Z MASSA VE foram significativamente correlacionados ao 1º Pro-BNP. Como o coeficiente de correlação foi positivo, houve uma tendência significativa de correlação diretamente proporcional, ou seja, valores maiores de Z MASSA VE foram correlacionados a valores maiores de Pro-BNP (figura 4).

Tabela 11 - Análise de correlação entre Ecocardiograma e o 1º BNP em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.

		1º Pro-BNP	
rô de Spearman	ECO 1 – Z MASSA VE	Coeficiente	0,524
		<i>P</i>	0,007
		n	25
	ECO 1 – Z DDVE	Coeficiente	0,059
		<i>P</i>	0,771
		n	27
	ECO 1 - FEnc	Coeficiente	-0,274
		<i>P</i>	0,176
		n	26
	ECO 1 - Teicholz	Coeficiente	-0,224
		<i>P</i>	0,272
		n	26
	ECO 1 - Simpson	Coeficiente	-0,316
		<i>P</i>	0,188
		n	19
	ECO 1 - SGL	Coeficiente	0,045
<i>P</i>		0,869	
n		16	
ECO 1 - SC	Coeficiente	-0,314	
	<i>P</i>	0,544	
	n	6	
ECO 1 - SR	Coeficiente	-0,245	
	<i>P</i>	0,467	
	n	11	

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; FEnc: Fração de Encurtamento; SGL: Strain Global Longitudinal; SC: Strain Circunferencial; SR: Strain Radial.

Figura 4 Gráfico de dispersão correlacionando o parâmetro Z MASSA VE com o Pro-BNP no tempo 1 em crianças e adolescentes portadores de Distrofias Musculares de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) do HCB.



No tempo 3 não houve correlação significativa entre o Ecocardiograma e os valores de Pro-BNP, tanto para o total de pacientes, quanto para os pacientes com e sem intervenção (tabela 5).

DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 28 participantes oriundos dos serviços de neurologia e de genética do HCB, sendo ampla maioria de DMD (96,43%), 64,29% com 10 anos ou mais (média 10,1 anos), e metade com sobrepeso ou obesidade. Quase 68% do grupo ainda apresentava capacidade de deambulação. Por outro lado, a maior parte não apresentava sinais ou sintomas de doença cardiovascular (71,43% e 78,57%, respectivamente), tal como já bem descrito na literatura^{8,14}.

O tempo médio entre os Ecocardiogramas do Tempo 1 e 3 foi de 336 dias, enquanto para o Pro-BNP este tempo foi de 318 dias. Já o tempo médio entre o Ecocardiograma e o Pro-BNP no Tempo 1 foi de 28 dias (mediana: 4 dias), e no tempo 3 foi de 11,5 dias (mediana: 5 dias). Oitenta e dois por cento dos participantes faziam uso prévio de medicamentos, principalmente Corticoterapia isolada (18/28: 64%), Corticoterapia associada ao IECA (2/28: 7,1%), Corticoterapia associada ao Atalureno (1/28: 3,5%), ou IECA isoladamente (2/28: 7,1% - ambos com 14 anos). Cinco pacientes não estavam em uso de medicamentos: (1º) 3 anos; 2º) 6 anos; 3º) 13 anos - DMB; 4º) 12 anos – suspenso aos 10 anos; 5º) 18 anos – usou por apenas 1 mês suspenso por alteração de comportamento).

Todos os participantes tiveram níveis de CPK acentuadamente alterados, com valores expressivamente mais altos quanto menor a idade. Já foi descrito que nos estágios iniciais da doença a CPK mostra aumento acentuado (de 10 a 100 vezes o valor normal)⁸. A Troponina I teve valor médio de 0,19 (0,10 a 1,12), o que se encontra dentro do valor de referência laboratorial normal, porém evidencia, para quadros não isquêmicos, possível injúria crônica e assintomática¹⁵. Já foi sugerido, inclusive, início mais precoce de terapia cardioprotetora em casos de detecção de aumento dos níveis de Tnl em DMD, com o objetivo de estabilizar a membrana das células miocárdicas^{15,16}.

O BNP tem recomendação nível IA na avaliação de todo paciente com suspeita de Insuficiência Cardíaca (IC), para suporte ao diagnóstico, estratificação de risco e estabelecimento de prognóstico. É recomendado em nível 2A na avaliação de pacientes de risco, onde pode ser útil para prevenir desenvolvimento de disfunção de VE ou IC aguda, ou em pacientes hospitalizados para avaliação de desfechos adversos. Sua sensibilidade para excluir a IC como causa de sintomas já está bem evidenciada¹⁷. Entretanto, pacientes com distrofinopatias raramente são sintomáticos, mesmo que a função ventricular esquerda já esteja alterada. O objetivo principal da pesquisa foi avaliar a correlação do Pro-BNP com os parâmetros ecocardiográficos de função ventricular e verificar seu poder preditor de disfunção subclínica. O Pro-BNP mostrou valores médios normais nos três tempos estudados. A análise não mostrou concordância significativa em nenhum dos respectivos tempos nem para nenhum dos métodos (Teicholz, Simpson ou Strain Longitudinal Global) (Tabelas 6 a 10). Especificamente quando avaliada a correlação entre SGL e Pro-BNP, a análise estatística foi prejudicada pela ausência de valores normais de SGL na amostra. Metade da amostra tinha sobrepeso ou obesidade, o que pode influenciar a diminuição nos valores de BNP¹⁸.

Houve queda estatisticamente significativa das Frações de Encurtamento (FEnc) e da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo em valores absolutos pelo método de Teicholz, apesar de manterem valores ainda dentro da normalidade (figuras 1 e 2). Quanto à Fração de Ejeção avaliada pelo método de Simpson e a medida do Strain Longitudinal Global, houve decréscimo dos valores segundo a mediana, porém sem significância estatística (tabelas 3 e 4).

Dos 18 participantes com 10 anos ou mais, em 12 foi possível realizar o EcoStrain no Tempo 1, e em 11 deles os resultados foram alterados (média -16,6% – variação -11,9% a -20,6%). Sete participantes deste grupo etário realizaram o exame no Tempo 3, sendo todos igualmente alterados (média -15,4% – variação -12,1% a -20%). O participante que obteve um SGL normal (-20,6%) tinha 10 anos. O participante com SGL alterado mais jovem tinha 3 anos (SGL -20%), e outros com 5, 6 e 7 anos também já tinham SGL diminuído (-19,6%, -19,3 e -18,6% respectivamente). Dos 10 participantes menores de 10 anos não foi possível realizar o EcoStrain em 6 deles no Tempo 1 e em 7 deles no tempo 3. No Tempo 3, as 3 crianças com menos de 10 anos que realizaram o exame tiveram o SGL alterado (5 anos: -19,5%; 8 anos: -17,3% e 9 anos: -14%). Guang Song et al¹⁹ avaliaram, em

metanálise incluindo 269 crianças com DMD (idade 9,3 +- 3,6 anos) e 299 controles (10,4 +- 5,8 anos), que a capacidade do SGL de detectar precocemente as mudanças da tensão miocárdica foi evidente. Outro estudo usando *Speckle Tracking* tridimensional e um valor de corte para o SGL de -20,5% mostrou sensibilidade de 82% para a detecção de alterações mesmo em crianças com DMD menores de 8 anos²⁰. No Egito, Shehta et al encontraram um valor médio do GLS de -18,7% em pacientes com DMD de 9,14 +- 2,85 anos, diminuído em relação ao grupo controle²¹. Estes resultados corroboram os achados de nosso estudo, confirmando que alterações cardíacas subclínicas já estão presentes em pacientes com DMD e DMB muito jovens, desde que seja avaliado por exame de imagem sensível, como o EcoStrain.

A comparação entre participantes com e sem intervenção nos exames do Tempo 3 mostrou que, no primeiro grupo (participantes com 10 anos ou mais), a massa de ventrículo esquerdo foi significativamente menor, havendo possivelmente o viés da idade (perda de massa muscular ao longo do tempo) e a evolução natural da doença, sem relação propriamente com a intervenção. (Tabela 5 e Figura 3). Ainda em relação à Massa de Ventrículo Esquerdo, no primeiro Ecocardiograma não se evidenciou relação com os níveis de Troponina I (TnI), considerando os valores de referência deste parâmetro (P 0,400). Ainda não se sabe ao certo como os aumentos transitórios ou crônicos da TnI podem se comportar diante das alterações da massa ventricular, o que demandará pesquisas adicionais¹⁵. Houve correlação diretamente proporcional (positiva) entre maior massa de VE e maiores valores de Pro-BNP no Tempo 1 (tabela 11 e figura 4). Já foi relatado que as concentrações de BNP são progressivamente mais elevadas quanto mais grave a Hipertensão Arterial Sistêmica, particularmente quando a hipertrofia ventricular esquerda está presente, o que refletiria uma maior síntese e secreção constitutiva de BNP pelo aumento da massa ventricular²². Entretanto, no caso deste estudo, o Z score máximo da massa ventricular encontrado no tempo 1 foi de +1,7, não caracterizando, portanto, hipertrofia ventricular e nem outro motivo aparente para a correlação encontrada. A diminuição da massa de VE observada (tabela 3), por outro lado, indica a atrofia progressiva desta câmara que pode contribuir para a diminuição da função sistólica²³.

A Cardiomiopatia Distrófica é praticamente universal em pacientes com DMD acima de 18 anos, sendo atualmente a causa mais prevalente de óbito. Estudos prospectivos avaliaram a prevalência de Cardiomiopatia e a observaram em um terço

dos pacientes aos 14 anos, metade daqueles aos 18 anos e quase todos acima de 18 anos¹⁴. No entanto, permanece sub-reconhecida e subtratada por causa da sintomatologia pouco evidente²⁴. Conhecer a história natural da mecânica ventricular em meninos com Distrofia Muscular é fundamental para sustentar a oportunidade da terapia cardioprotetora precoce, uma vez que as opiniões divergem sobre o uso de IECA em pacientes muito jovens (< 10 anos) assintomáticos sem evidências de anormalidades na Ressonância Magnética Cardíaca ou Ecocardiograma convencional. A alteração precoce do SGL poderia permitir o início de cardioproteção mesmo abaixo dos 10 anos, com monitoramento do efeito terapêutico, a fim de preservar os parâmetros ecocardiográficos normais por maior tempo²⁵.

CONCLUSÃO

Este estudo corroborou a capacidade do EcoStrain de detectar disfunção miocárdica subclínica em DMD desde idades muito jovens.

O Pro-BNP não se correlacionou com as alterações do Strain Longitudinal Global, e nem do Ecocardiograma convencional.

Houve diminuição significativa da Fração de Encurtamento e da Fração de Ejeção (Teicholz) ao longo do período de acompanhamento.

A intervenção não alterou parâmetros ecocardiográficos durante o estudo.

Contribuição dos autores e agradecimentos:

- Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito: Kelly Cristina Saad Simplicio.

- Análise Estatística: Larissa da Costa Souza.

- Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Fayez Bahmad Junior, Juliana Duarte Diniz; Manuela Baima Cabral.

Potencial conflito de interesse: Não há conflito de interesses.

Fontes de financiamento: não há fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica: estudo vinculado ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – Dissertação de Mestrado.

REFERÊNCIAS

- 1- Collado-Vazquez, S., & Carrillo, J. M. (2018). Las distrofias musculares en la literatura, el cine y la television. Muscular dystrophies in literature, cinema and television]. *Revista de Neurologia*, 67(2), 63–70.
- 2- Tyler K. L. (2003). Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy". *Muscle & Nerve*, 28(4), 402–422. <https://doi.org/10.1002/mus.10435>.
- 3- Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews. Disease Primers*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
- 4- Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J., & Gooch, K. L. (2021). The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01862-w>
- 5- Sheikh, O., Yokota T. (2021) Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 30:2, 167-176, DOI: 10.1080/13543784.2021.1868434.
- 6- Meyers, T. A., & Townsend, D. (2019). Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4098. <https://doi.org/10.3390/ijms20174098>.
- 7- Mejia, E. J., Lin, K. Y., Okunowo, O., Iacobellis, K. A., Matesanz, S. E., Brandsema, J. F. et al (2022). Health Care Use of Cardiac Specialty Care in Children With Muscular Dystrophy in the United States. *Journal of the American Heart Association*, 11(8), e024722. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024722>.
- 8- Florczyk-Soluch, U., Polak, K., & Dulak, J. (2021). The multifaceted view of heart problem in Duchenne muscular dystrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 78(14), 5447–5468. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03862-2>.
- 9- Haycock, G. B., Schwartz, G. J., & Wisotsky, D. H. (1978). Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics*, 93(1), 62–66. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80601-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80601-5).

- 10- Cantinotti, M., Scalese, M., Murzi, B., Assanta, N., Spadoni, I., Festa, P. et al (2014). Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 27(2), 179–191.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.10.001>.
- 11- Levy, P. T., Machevsky, A., Sanchez, A. A., Patel, M. D., Rogal, S., Fowler, S. et al (2016). Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(3), 209–225.e6. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.016>.
- 12- Foster, B. J., Mackie, A. S., Mitsnefes, M., Ali, H., Mamber, S., & Colan, S. D. (2008). A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation*, 117(21),2769–2775. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741157>
- 13- Pediatric Heart Network – calculadora disponível em <https://www.pediatricheartnetwork.org/z-scores-calculator/>
- 14- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A. et al et al & DMD Care Considerations Working Group (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet. Neurology*, 17(4), 347–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5).
- 15- Spurney, C. F., Ascheim, D., Charnas, L., Cripe, L., Hor, K., King, N. et al (2021). Current state of cardiac troponin testing in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy: review and recommendations from the Parent Project Muscular Dystrophy expert panel. *Open eart*, 8(1), e001592. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001592>.
- 16- Adorisio, R., Mencarelli, E., Cantarutti, N., Calvieri, C., Amato, L., Cicenia, M. et al (2020). Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3186. <https://doi.org/10.3390/jcm9103186>.
- 17- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M. et al (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure:

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>

18- Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J., Kozhuharov, N. et al & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.

19- Song, G., Zhang, J., Wang, X., Zhang, X., Sun, F., & Yu, X. (2020). Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovascular Ultrasound*, 18(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00209-y>.

20- Yu, Hong-kui; Xia, Bei; Liu, Xiao; Han, Chunxi; Chen, Weiling; Li, Zhihui (2018). Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 35 (1), 67-76. <https://doi:10.1007/s10554-018-1436-8>.

21- Shehta, M., Rayan, M. M., Fahmy, N. A., Onsy, A., & Bastawy, I. (2021). Global longitudinal strain detects subtle left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy patients and carriers. *The Egyptian Heart Journal : (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 73(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00214-0>.

22- Takeda, T., & Kohno, M. (1995). Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 18(4), 259–266. <https://doi.org/10.1291/hypres.18.259>.

23- Lee, T. H., Eun, L. Y., Choi, J. Y., Kwon, H. E., Lee, Y. M., Kim, H. D., & Kang, S. W. (2014). Myocardial atrophy in children with mitochondrial disease and Duchenne muscular dystrophy. *Korean Journal of Pediatrics*, 57(5), 232–239. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.5.232>.

24- Spurney, C., Shimizu, R., Morgenroth, L. P., Kolski, H., Gordish-Dressman, H., Clemens, P. R., & CINRG Investigators (2014). Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 50(2), 250–256. <https://doi.org/10.1002/mus.24163>.

25- Oreto, L., Vita, G. L., Mandraffino, G., Carerj, S., Calabrò, M. P., Manganaro, R. et al (2020). Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta Myologica : Myopathies and Cardiomyopathies : Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 39(4), 191–199. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-022>.