

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – FMRP
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Fernanda Aparecida Costa

**Avaliação da função miocárdica em pacientes com distrofia muscular de
Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora**

Ribeirão Preto

2023

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Fernanda Aparecida Costa

Avaliação da função miocárdica em pacientes com distrofia muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (FMRP-USP), como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:
Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Orientadora: Prof.^a. Dra. Minna Moreira Dias Romano

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Costa, Fernanda Aparecida

Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora, Ribeirão Preto, 2023.

92 p. 1 vol.; 24 il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Romano, Minna Moreira Dias.

1. Distrofia Muscular de Duchenne. 2. Cardiomiopatia. 3. Ecocardiografia. 4. Eletrocardiografia. 5. Função motora.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Fernanda Aparecida Costa

Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (FMRP-USP), como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:
Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Orientadora: prof.^a. Dra. Minna Moreira Dias Romano

Parecer: _____, ____/____/____

Banca examinadora

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedico aos meus pais, Roberto e Selita, a
minha Avó Alaíde e ao meu marido, Guilherme.
Obrigada por todo apoio e incentivo para que eu
pudesse alcançar esse objetivo.

AGRADECIMENTOS

EM ESPECIAL, à **Profa. Dra. Minna Moreira Dias Romano**, gostaria de expressar minha profunda gratidão por tê-la como orientadora e por me oferecer a oportunidade de conduzir este trabalho em seu laboratório. Suas orientações e prontidão em responder aos meus e-mails, inclusive nos fins de semana, foram fundamentais para o meu desenvolvimento. Além disso, sou grata pelos valiosos conselhos sobre minhas apresentações e as sugestões para aprimorá-las. Sua humildade ao compartilhar suas experiências acadêmicas e sua constante presença e apoio em todas as etapas deste processo foram inestimáveis para o meu crescimento, tanto profissional quanto pessoal.

EM ESPECIAL, quero expressar minha sincera gratidão à equipe do **Ambulatório de Fisioterapia em Distrofia Muscular do Centro de Reabilitação (CER) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP)**, **Profa. Dra. Ana Cláudia Mattiello-Sverzut, Cyntia Rogean de Jesus Alves, Danila Petian Alonso, Camila Franco, Gabriela Davoli**, pela disposição em compartilhar conhecimento, pela prontidão em resolver desafios que surgiram durante o trabalho e, acima de tudo, por transmitirem os valores éticos e o profundo respeito necessários com os pacientes. Isso foi de imensa importância para minha jornada.

Aos meus colegas de laboratório, **Me. André Timóteo Sapalo, Me. Edgard Oliveira, Dra. Denise Mayaumi** por toda ajuda, apoio, suporte emocional e por dividirem todo esse processo comigo. Durante essa jornada, vocês foram essenciais. À **Cidinha**, secretária do Laboratório. Por toda paciência e disponibilidade comigo e com os pacientes.

Gostaria também de agradecer a **Júlio César Crescencio, Camila Bertini, Camila Bottura e Leonardo Pippa Gadioli**, os meus inspiradores e incentivadores para que esta jornada se iniciasse.

A minha chefe **Amira Mohamede Hussein** e as minhas colegas de trabalho, **Me. Luciana Hata, Ednilce Lima, Patrícia Guedes e toda equipe da Reabilitação do CER-HC-FMRP-USP**, por todo o apoio principalmente durante a coleta dos pacientes e na escrita foi fundamental para que esse ciclo terminasse.

Agradeço de coração aos meus amados pais, Roberto e Selita, por todo o apoio e incentivo incansável que sempre me proporcionaram na busca pelos meus objetivos. Eles me motivaram a persistir, mesmo nos momentos mais desafiadores da minha jornada,

compreendendo às vezes em que tive que me ausentar. Sou grata por serem modelos de dedicação e por terem passado para mim valores e princípios que carregarei para sempre em minha vida.

Expresso minha gratidão ao meu esposo e companheiro de vida, **Guilherme**, pela constante presença ao longo dos últimos onze anos. Quero agradecer por todo o apoio e incentivo que você me proporcionou, especialmente nos momentos mais desafiadores. Suas lições de paciência e a maneira como me ensinou a encarar a vida com mais leveza são inestimáveis. É com grande apreço que reconheço a importância de compartilhar mais essa conquista ao seu lado.

Às minhas amigas, **Isabela Spido Dias, Ana Laura Paiva, Pâmela Januário, Sabrina Reis e Érica Almeida, Luana Macedo**, a presença constante e apoio inabalável foram inestimáveis. Obrigada por me encorajarem, por serem minhas confidentes e ouvirem com paciência minhas preocupações, por compartilharem valiosos conselhos e momentos de conversa. Obrigada, às minhas amigas, **Isabela Spido Dias e Ana Laura Paiva**, agradeço pelo tempo generosamente dedicado à revisão deste trabalho e por todos os conselhos e sugestões valiosas que contribuíram para sua concretização.

O presente trabalho foi realizado com apoio **da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

Ao **Departamento de Cardiologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo** e à **Coordenação do Programa de Pós-Graduação**, pela infraestrutura, pelos equipamentos multiusuários, pela assistência e pelas disciplinas que tive a oportunidade de cursar durante a pós-graduação, que contribuíram para minha formação. Em especial, ao secretário do programa, **Émerson Oliveira**, que sempre esteve disposto a tirar todas as dúvidas e a instruir os alunos.

Aos docentes, **membros da banca examinadora**, pelo tempo disponibilizado e dedicado na avaliação desse trabalho.

Á Deus, expresso minha gratidão por ter sido meu alicerce ao longo de todo esse processo.

Agradeço a todos que, de diversas maneiras, contribuíram para a minha formação profissional.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

(Charles Chaplin)

COSTA, F.A. “Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora”. 2023,111 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Resumo: Introdução: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença rara e grave, caracterizada pela degradação progressiva da função muscular. A perda da função miocárdica é uma causa importante de mortalidade, porém ainda não se sabe como ela se correlaciona com a função motora. **Objetivo:** Analisar a função miocárdica por meio de técnicas convencionais e avançadas de ecocardiografia (ECO) e correlacionar com a escala de medida da função motora (MFM) em pacientes com DMD. **Metodologia:** O estudo observacional de desenho transversal com 33 pacientes do gênero masculino, diagnosticados com DMD e com idade média de 14 anos, acompanhados no ambulatório do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Foram realizadas as seguintes avaliações: a escala MFM, que consiste em avaliar a função motora de pacientes que deambulam e não deambulam, o eletrocardiograma (ECG) para analisar a atividade elétrica cardíaca; e o ECO transtorácico foi realizado com técnicas convencionais, bidimensionais, Doppler e *Speckle-tracking* do ventrículo esquerdo (VE). Os dados foram analisados utilizando a estatística descritiva, e para análise da correlação, foi utilizado o teste estatístico de *Pearson* e *Spearman*. **Resultados:** Os pacientes apresentaram valores reduzidos na escala da MFM ($52,28 \pm 15,67\%$). O ECG apresentou alterações em 75% dos pacientes, com presença de R amplo na derivação V1 e 34% onda Q patológica em V5-V6. Os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estavam, em média, preservados ($57,80 \pm 9,62\%$). No entanto, os valores de deformação miocárdica foram reduzidos em 75% dos pacientes, com a deformação miocárdica longitudinal (GLS) apresentando valores médios de ($-16,40 \pm 3,01\%$). No entanto, foi observada uma redução de 79% em deformação miocárdica circunferencial (GCS) e 40% em deformação miocárdica radial (GRS). Os pacientes apresentaram alterações de deformação miocárdica com padrão regional, com os valores médios reduzidos nas regiões ínfero-lateral basal ($-13,00 \pm 6,90\%$) e médio ($-14,15 \pm 5,88\%$), e inferior basal ($-11,40 \pm 5,83\%$) e médio ($-14,45 \pm 5,00\%$). Não houve correlação significativa entre as variáveis da função motora (MFM) e a função cardíaca pela variável do ECO convencional: FEVE ($-0,2819$ $-0,2751$, $-0,0997$ e $-0,2092$). E pelas técnicas avançadas de deformação miocárdica com as variáveis GLS, GCS e GRS ($r = -0,0525$ $r = 0,1753$ e $0,1237$), também não houve correlação. Uma variável contínua foi criada com intuito de representar o quanto havia de comprometimento de função regional de VE pela técnica de *Strain* em cada paciente, o índice de deformação miocárdica regional (REGLSi) também não apresentou correlação significativa com a MFM ($r = -0,3423$). **Conclusão:** Diante do exposto, uma proporção significativa de pacientes com DMD apresenta alterações no ECG e incipientes alterações de deformação miocárdica regional (REGLS), o que pode sugerir cardiomiopatia, embora a FEVE ainda esteja preservada. A disfunção motora e ventricular não se correlaciona com as ferramentas utilizadas.

Palavras chaves: Distrofia Muscular de Duchenne, cardiomiopatia, ecocardiografia, eletrocardiografia, função motora.

COSTA, F.A. “**Evaluation of myocardial function in patients with Duchenne Muscular Dystrophy and its correlation with motor function quantification parameters**”.

2023 111 f.

Master’s degree dissertation - School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Abstract: Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a rare and severe disease, characterized by progressive degradation of muscle function. Loss of myocardial function is a significant cause of mortality, yet it is still unknown how it correlates with motor function. **Objective:** To analyze myocardial function using conventional and advanced echocardiography techniques (ECHO) and correlate it with the motor function measure (MFM) scale in patients with DMD. **Methodology:** A cross-sectional observational study with 33 male patients diagnosed with DMD, with a mean age of 14 years, followed at the outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto. The following evaluations were performed: the MFM scale, which assesses the motor function of ambulatory and non-ambulatory patients, electrocardiogram (ECG) to analyze cardiac electrical activity; and transthoracic ECHO was performed using conventional, two-dimensional, Doppler, and Speckle-tracking techniques of the left ventricle (LV). Data were analyzed using descriptive statistics, and for correlation analysis, the Pearson and Spearman statistical tests were used. **Results:** Patients presented reduced values on the MFM scale ($52.28 \pm 15.67\%$). The ECG showed abnormalities in 75% of the patients, with the presence of a wide R wave in lead V1 and 34% pathological Q wave in V5-V6. Left ventricular ejection fraction (LVEF) values were, on average, preserved ($57.80 \pm 9.62\%$). However, myocardial strain values were reduced in 75% of the patients, with longitudinal myocardial strain (GLS) presenting mean values of ($-16.40 \pm 3.01\%$). However, a reduction of 79% in circumferential myocardial strain (GCS) and 40% in radial myocardial strain (GRS) was observed. Patients presented regional myocardial strain alterations, with reduced mean values in the basal inferolateral ($-13.00 \pm 6.90\%$) and mid ($-14.15 \pm 5.88\%$) regions, and basal inferior ($-11.40 \pm 5.83\%$) and mid ($-14.45 \pm 5.00\%$) regions. There was no significant correlation between motor function (MFM) variables and cardiac function by conventional ECHO variable: LVEF (-0.2819, -0.2751, -0.0997, and -0.2092). And by advanced myocardial strain techniques with GLS, GCS, and GRS variables ($r = -0.0525$, $r = 0.1753$, and 0.1237), there was also no correlation. A continuous variable was created to represent the degree of regional LV function impairment by the Strain technique in each patient, the regional myocardial strain index (REGLSi) also showed no significant correlation with MFM ($r = -0.3423$). **Conclusion:** In light of the above, a significant proportion of DMD patients present ECG abnormalities and incipient alterations in regional myocardial strain (REGLS), which may suggest cardiomyopathy, although LVEF is still preserved. Motor and ventricular dysfunction do not correlate with the tools used.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, cardiomyopathy, echocardiography, electrocardiography, motor function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Demonstração das pontuações de cada item da escala da função motora (MFM) e a pontuação em porcentagem para escala e suas dimensões.....	23
Figura 2- Curvas de percentis do escore da pontuação total da escala da medida da função motora em relação à idade, em pacientes tratados com e sem corticosteroides.....	24
Figura 3- Eletrocardiograma de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne com alterações de onda R ampla em V1 e onda Q patológica em V5-V6.....	27
Figura 4- Representativa da mobilidade segmentar dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo.....	30
Figura 5- Eixos ortogonais para análise de deformação miocárdica.....	32
Figura 6- Representação do material e instrumento para aplicação da MFM.....	40
Figura 7- Bulls eye da Deformação miocárdica longitudinal global, modelo de 18 segmentos.....	44
Figura 8 - Fluxograma do delineamento do estudo.....	47
Figura 9- Avaliação da dispersão da função motora em relação à idade dos pacientes.....	51
Figura 10- Dispersão da função sistólica cardíaca global e regional dos pacientes.....	54
Figura 11- Avaliação dos valores das médias da deformação miocárdica regional dos pacientes.....	55
Figura 12- Bulls eye dos valores médios da deformação miocárdica regional dos pacientes.....	55
Figura 13- Dispersão do índice da deformação miocárdica longitudinal regional.....	56
Figura 14- Correlação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com as variáveis da escala da medida da função motora nos pacientes.....	58
Figura 15- Correlação do escore total da escala da medida da função motora com a deformação miocárdica longitudinal.....	59
Figura 16- Correlação da escala da medida da função motora com a deformação miocárdica radial e circunferencial.....	60

Figura 17- Correlação entre o índice de deformação miocárdica longitudinal regional com a escala da medida da função motora.....60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- As variáveis ecocardiográficas medidas para a avaliação dos parâmetros geométricos e funcionais do miocárdio.....	42
Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.....	48
Tabela 3- Eletrocardiograma dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.....	49
Tabela 4- Características clínicas eletrocardiográficas com parâmetros convencionais e da deformação miocárdica dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne.....	50
Tabela 5- Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função cardíaca.....	52
Tabela 6- Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função motora e função cardíaca.....	53
Tabela 7- Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função motora e função cardíaca.....	57

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

=: Porcentagem

>: Maior

≥: Maior ou Igual

A: Velocidade de Influxo Diastólico Tardio de Ventrículo Esquerdo

BB: Betabloqueador

BRAS: Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina

CER: Centro de Reabilitação

cm/S: Centímetro por Segundo

CMD: Cardiomiopatia Dilatada

CPK: Creatinofosfoquinase

D1: Dimensão 1

D2: Dimensão 2

D3: Dimensão 2

DAE: Diâmetro do Átrio Esquerdo

DDFVE: Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne

E/A: Relação Entre A Velocidade (E) e A Velocidade (A)

E/e': Razão Entre a Velocidade de Entrada do VE Diastólica Precoce (E) e a Velocidade do Anel Mitral Diastólica Precoce (e').

E: Velocidade de Influxo Precoce Diastólico do Ventrículo Esquerdo

e': Lateral: Velocidade do Movimento do Anel Mitral em Direção ao Ápice Posição Lateral; e' Septal: Velocidade do Movimento do Anel Mitral em Direção ao Ápice Posição Septal

ECG: Eletrocardiografia

ECO: Ecocardiografia

ECHO: Sigla em inglês Ecocardiografia

ECO-2D: Ecocardiografia Bidimensional

FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GCS: *Global Circumferential Strain*

GRS: *Global Radial Strain*

GLS: *Global Longitudinal Strain*

HCFMRP: USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Insuficiência Cardíaca

IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

LGE: Realce Tardio do Gadolínio

Massa VE: Massa da Parede do Ventrículo Esquerdo

Massa VEi: Massa da Parede do Ventrículo Esquerdo Indexada

MFMT: Escore Total da Medida da Função Motora

MFMT: Medida Da Função Motora

ml/m²: Mililitro por Metro Quadrado

mm: Milímetro,

mmHg: Milímetro de Mercúrio

MMII: Membros Inferiores

MMSS: Membros Superiores

ms: Milissegundos

PPVE: Espessura da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

R: onda R Ampla na Derivação V1 do Eletrocardiograma

RCM: Ressonância Magnética Cardíaca

REGLS: Deformação Miocárdica Regional

REGLSi: Índice de Deformação Miocárdica Regional

SIV: Espessura do Septo Interventricular:

STE: *Speckle Tracking*

Strain: Deformação miocárdica

TALE: Termo de Assentimento Livre E Esclarecido

TCLE: Termo de Consentimento Livre E Esclarecido

VD: Ventrículo Direito

VDFVE: Volumes ventriculares diastólicos

VSFVE: Volumes ventriculares sistólicos

V5-V6: Derivação Precordial do Eletrocardiograma V5 e V6

VAEi: Volume Indexado do Átrio Esquerdo

VE: Ventrículo Esquerdo

VN: Valor de Normalidade

WMSi: Índice de Escore de Mobilidade Segmentar

WMS: Mobilidade Segmentar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).....	20
1.2. Avaliação da Função Motora.....	21
1.3. Cardiomiopatia relacionada a Distrofia Muscular de Duchenne.....	24
1.4. Alterações eletrocardiográficas.....	26
1.5. Análise da Função Cardíaca por métodos de imagem não invasivos.....	28
1.6. Deformação miocárdica.....	30
1.7. Terapia Medicamentosa na disfunção cardíaca dos pacientes.....	33
1.8. Relevância do Estudo.....	33
2. OBJETIVOS.....	36
2.1. Objetivo geral.....	35
2.2. Objetivos específicos.....	35
3. Materiais e Métodos.....	38
3.1. Aspectos éticos.....	38
3.2. Casuística.....	38
3.3. Critérios de Inclusão.....	38
3.4. Critérios de Exclusão.....	38
3.5. Delineamento do Estudo.....	39
3.6. Descrição da escala MFM.....	39
3.7. Material e instrumento para aplicação da MFM.....	39
3.8. Eletrocardiografia.....	41
3.9. Ecocardiografia.....	41
3.10. Análise de deformação miocárdica (STE).....	42
3.11. Análise das imagens.....	44
3.12. Índice de deformação miocárdica regional.....	44
3.13. Análises Estatísticas.....	45
4. RESULTADOS.....	47
4.1. Características clínicas dos pacientes.....	48
4.2. Avaliação da função motora.....	50
4.3. Eletrocardiografia.....	52

4.4. Função sistólica global do ventrículo esquerdo.....	53
4.5. Função sistólica regional do ventrículo esquerdo.....	54
4.6. Correlação entre a escala da medida da função motora com as variáveis de Função cardíaca.....	57
5. DISCUSSÃO.....	62
5.1. Limitações do Estudo.....	68
5.2. Aplicações Clínicas.....	68
6. CONCLUSÃO.....	70
7. REFERÊNCIAS.....	71
8. ANEXOS.....	80

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é o subtipo mais comum e mais grave de todas as distrofinopatias que afetam crianças (Emery, 2002). A incidência global varia de 10,71 a 27,78 casos por 100.000 crianças nascidas (Mah *et al.*, 2016). Na Europa e na América do Norte, é estimada em aproximadamente 6 casos por 100.000 crianças nascidas (Ryder *et al.*, 2017).

A DMD resulta de mutações genéticas na proteína distrofina, localizada no cromossomo Xp21. Essas mutações levam a uma progressiva lesão muscular, afetando exclusivamente o sexo masculino (Mendell *et al.*, 2012). É importante destacar que em cerca de 10% a 15% dos casos de DMD, as mutações genéticas na proteína distrofina podem ser inespecíficas (Mendell *et al.*, 2012). No entanto, mesmo a DMD sendo uma doença prevalente, ainda existem lacunas quanto ao mecanismo fisiopatológico (Rybakova, Patel, & Ervasti, 2000). Sabe-se que a distrofina é uma proteína responsável pela integridade e estabilidade da membrana celular das fibras musculares, na qual conecta o complexo de distroglicana à matriz extracelular, estabilizando e transmitindo a força durante a contração dos sarcômeros (Rybakova *et al.*, 2000). A ausência ou disfunção da proteína faz com que, durante os ciclos de contração muscular, ocorra aumento dos níveis de cálcio intracelular, contribuindo para uma cascata de eventos, incluindo inflamação, necrose e morte celular com substituição fibrótica (Mori *et al.*, 2004). Esse aumento dos níveis de cálcio intracelular causa significativa toxicidade elétrica intracelular e, também em pacientes com DMD, ocorre alteração estrutural mitocondrial. Dessa forma, na musculatura esquelética, há substituição pelo tecido gorduroso, o que contribui para a formação das atrofia musculares, contraturas e déficit muscular com a perda de função (Kamdar & Garry, 2016). Estudos relatam a presença da distrofina também no músculo cardíaco e no sistema nervoso central, o que justifica alguns pacientes apresentarem cardiomiopatia e problemas cognitivos (Ahn & Kunkel, 1993).

O diagnóstico da DMD pode ser desafiador, uma vez que as manifestações clínicas da doença aparecem ainda na primeira infância, e os sinais clínicos representam o ponto inicial para a investigação dos pacientes (Kamdar & Garry, 2016). Com a hipótese diagnóstica para DMD, é solicitada a dosagem de creatinofosfoquinase (CPK), que na maioria dos pacientes apresentam resultados elevados, podendo ser de 10 a 100 vezes o valor de referência deste biomarcador (Konagaya & Takayanagi, 1986). A partir desse achado, é solicitada uma análise molecular ou biópsia muscular com análise imunohistoquímica para avaliar a proteína

distrofina (Konagaya & Takayanagi, 1986). Os principais sinais clínicos encontrados na infância são a dificuldade para correr e subir escadas, o que demonstra fraqueza dos complexos musculares extensores do joelho e do quadril. Essa limitação faz com que o paciente, para adotar a posição em pé, necessite do auxílio dos membros superiores. Esse sinal é característico da DMD, chamado de sinal Gowers (Ahn & Kunkel, 1993) pelo qual o paciente, para adotar a postura ereta, necessita apoiar a mão pelas coxas para ajudar a extensão do quadril e tronco. Com o declínio da força muscular, os pacientes param de andar por volta dos 10 a 12 anos de idade, tornando-se dependentes para atividades da vida diária, ficando restritos em cadeira de rodas (Bushby *et al.*, 2010; Eagle *et al.*, 2002; Mendell *et al.*, 2021).

Os mecanismos fisiopatológicos conhecidos são complexos, e nem todos foram completamente explorados. Atualmente, o tratamento medicamentoso e a atuação da equipe multiprofissional são responsáveis pelo conforto dos pacientes, com manejo das alterações ortopédicas e respiratórias. (Eagle *et al.*, 2002). A terapia medicamentosa não cura os pacientes, mas atua com o propósito de retardar a progressão da doença (McDonald *et al.*, 2021). Existem dois glicocorticoides para o tratamento dos pacientes dessa doença, o deflazacorte e a prednisona (McDonald *et al.*, 2021). Estudos anteriores já demonstraram sua eficácia em retardar os avanços sintomáticos da doença e prolongar o tempo da deambulação para até 2 anos ou mais, comparado com a evolução natural da doença (Bushby *et al.*, 2010). Além disso, esses medicamentos podem preservar por mais tempo a função dos membros superiores (MMSS), função respiratória e a postura, auxiliando na prevenção da escoliose (Biggar, Harris, Eliasoph, & Alman, 2006).

1.2. Avaliação da Função Motora

Existem vários métodos de avaliação disponíveis para o acompanhamento da força e função motora em doenças musculares degenerativas (Berard, Payan, Hodgkinson, Fermanian, & Group, 2005). No entanto, esses métodos avaliam somente grupos musculares específicos, como a escala de Brooke, que avalia os membros superiores, e a de Vignos, que concentra nos membros inferiores (Vignos, Spencer, & Archibald, 1963) (Brooke *et al.*, 1983). Por outro lado, (Berard *et al.*, 2005) criaram a escala de Medida da Função Motora (MFM) com objetivo de avaliar a função motora de forma mais abrangente, sem segmentação corporal. Essa ferramenta semi quantitativa é capaz de quantificar a capacidade funcional dos pacientes em um determinado momento e ao longo do tempo, permitindo a avaliação motora dos pacientes com doenças neuromusculares em faixas etárias de 6 a 60 anos (Berard *et al.*, 2005).

A MFM é composta por 32 itens divididos em três dimensões, no qual avalia: dimensão 1 (D1), a posição de pé e transferências; dimensão 2 (D2), função motora axial e proximal; e dimensão 3 (D3), a capacidade motora distal (Berard *et al.*, 2005). Diferente das outras escalas existentes, ela não se limita a um segmento corporal. Cada um dos 32 itens recebe uma pontuação com base na capacidade máxima do paciente para realizar a tarefa sem assistência (Berard *et al.*, 2005), conforme descrito na Figura 1-A. A pontuação total é a soma de todos os itens, com valor máximo de 96 pontos (Berard *et al.*, 2005). Essa pontuação também pode ser expressa em porcentagem, conforme descrito na Figura 1-B, sendo que quanto maior o valor, melhor é a função motora do paciente (Berard *et al.*, 2005).

Essa escala é de fácil execução e compreensão, podendo ser aplicada tanto à pacientes que conseguem deambular, quanto à pacientes que não conseguem (Vuillerot *et al.*, 2010). Eles ainda destacaram que a MFM, quando aplicada à pacientes com DMD, apresenta variabilidade interavaliadores entre "boa" a "excelente" para a maioria dos itens e também requer um curto tempo de avaliação, de aproximadamente 36 minutos (Vuillerot *et al.*, 2010). Além disso, a MFM demonstrou correlações significativas com outros métodos de avaliação, como a Escala de Vignos ($r = 0,91$) e a Escala de Brooke ($r = 0,85$) (Berard *et al.*, 2005). (Hafner *et al.*, 2022) realizaram um trabalho multicêntrico envolvendo 789 medidas da escala MFM de 146 pacientes com DMD, abrangendo tanto aqueles que ainda eram capazes de andar, quanto os não deambuladores. Os dados foram retirados de um banco de dados internacional e incluíram pacientes com idade entre 6 e 15 anos, no qual os resultados demonstraram a implementação de curvas percentuais de pontuação da MFM em relação a idade, em pacientes tratados com glicocorticoides (Figura 2-B). Observou-se um declínio quase linear e paralelo da função motora que se acentua por volta dos onze anos de idade. Após esse período, os pacientes nas curvas de percentis mais elevados aceleravam comparativamente o declínio motor (Figura 1-A e 1-B). Esses resultados proporcionam uma visão importante do progresso da doença em pacientes com DMD (Vuillerot *et al.*, 2010).

Figura 1- Demonstração das pontuações de cada item da escala da função motora (MFM) e a pontuação em porcentagem para escala e suas dimensões

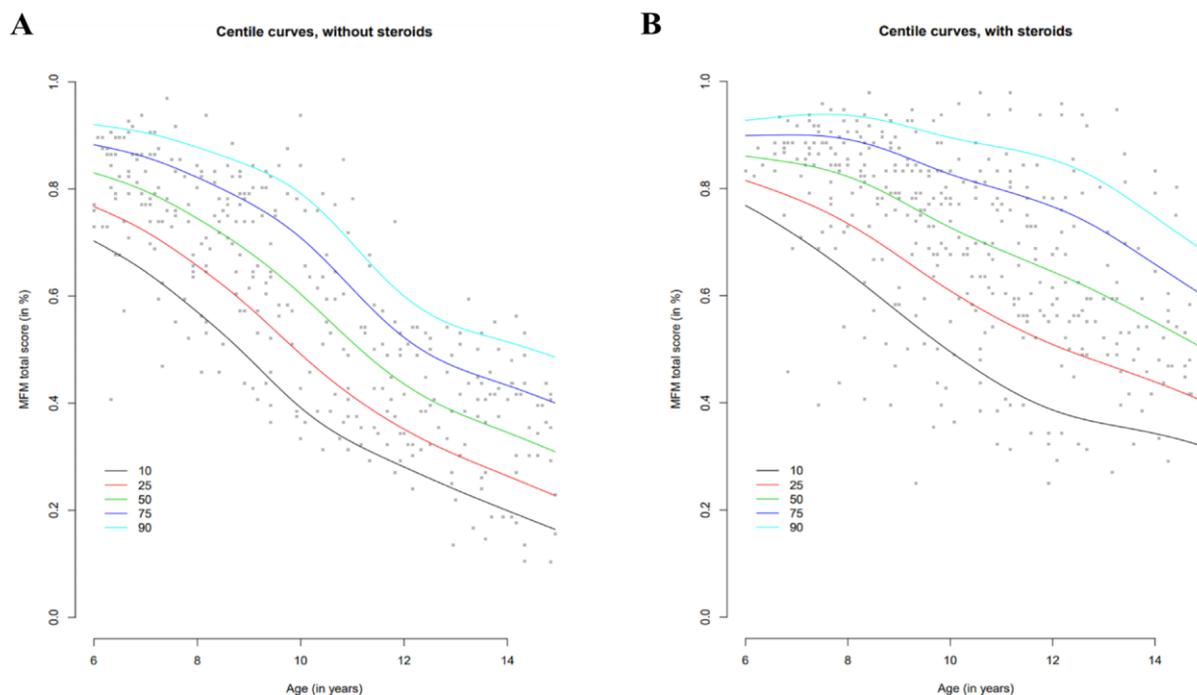
- A**
- 0** = Não inicia a tarefa, ou não mantém a posição inicial
 - 1** = Inicia a tarefa
 - 2** = Realiza o movimento incompleto, ou completamente, mas imperfeito (movimentos compensatórios, posição mantida por tempo insuficiente, movimentos insuficientes ou descontrolados)
 - 3** = Realiza a tarefa completamente e “normalmente”; o movimento é controlado, direcionado, realizado em uma velocidade constante.

B

	Escores em %
D1: De pé e transferências	$\frac{\text{Total Dimensão1}}{13 \times 3} = \frac{\quad}{39} \times 100 = \quad \%$
D2: Função motora axial e proximal	$\frac{\text{Total Dimensão2}}{12 \times 3} = \frac{\quad}{36} \times 100 = \quad \%$
D3: Função motora distal	$\frac{\text{Total Dimensão3}}{7 \times 3} = \frac{\quad}{21} \times 100 = \quad \%$
ESCORE TOTAL=	$\frac{\text{total das pontuações}}{32 \times 3} \times 100 = \frac{\quad}{96} \times 100 = \quad \%$

Fonte: Adaptação/versão Bérard (2005). **(D1)** Dimensão 1 capacidade de pé e transferências; **(D2)** Dimensão 2 capacidade motora axial e proximal; e **(D3)** Dimensão 3 capacidade motora distal. **(A)** Escores das Pontuações para cada item da escala e **(B)** Escores das pontuações em porcentagem da MFM.

Figura 2- Curvas de percentis dos escores da pontuação total da escala da medida da função motora em relação à idade, em pacientes tratados com e sem corticosteroides



Fonte: Hafner (2022). **(A)** Função motora medida por curvas percentuais de pontuação total para pacientes com DMD não tratados com glicocorticoides. **(B)** Função motora medida por curvas percentuais de pontuação total para pacientes com DMD tratados com glicocorticoides. As curvas superior, média e inferior representam os percentis 10% (preto), 25% (vermelho), 50% (verde), 75% (azul) e 90% (verde claro).

1.3. Cardiomiopatia relacionada a Distrofia Muscular de Duchenne

Além do comprometimento motor, as musculaturas cardíacas e respiratórias também são afetadas na DMD (American Academy of Pediatrics Section on & Cardiac, 2005). Anteriormente, a principal causa de morte era reconhecida como secundária a complicações respiratórias. No entanto, com os novos recursos disponíveis e suporte ventilatório, houve aumento da sobrevivência dos pacientes com DMD (Eagle *et al.*, 2002; Simonds, Muntoni, Heather, & Fielding, 1998). Assim, a causa de morte atual nos pacientes com DMD está relacionada à cardiomiopatia, ocorrendo entre 20 e 30 anos de idade (Kamdar & Garry, 2016). De acordo com (Ciafaloni *et al.*, 2009) a mortalidade é maior em pacientes com DMD do que nas outras distrofinopatias (Ciafaloni *et al.*, 2009).

O diagnóstico precoce é desafiador, devido ao fato dos pacientes apresentarem disfunção cardíaca com alteração da função sistólica global do ventrículo esquerdo (VE) apenas nos estágios finais da doença (D'Amario *et al.*, 2017). Isso ocorre, porque esses pacientes não manifestam os sintomas clássicos de insuficiência cardíaca (IC), como ortopneia,

dispneia, edema periférico ou sinais de dilatação das veias do pescoço ao longo do tempo, de maneira que esses sinais são mascarados pela baixa funcionalidade (Connuck *et al.*, 2008). O estudo de (Nigro, Comi, Politano, & Bain, 1990) foi o primeiro a demonstrar o início do comprometimento cardíaco em pacientes com 6 anos de idade, na qual a chance de apresentar cardiomiopatia era de 26%. Entre 6 e 10 anos, esse valor subiu para 61,5%, e entre os 10 e 18 anos de idade, praticamente todos os pacientes apresentavam sinais clínicos de cardiomiopatia, com predominância de forma dilatada e, em seguida, hipertrófica (Nigro *et al.*, 1990).

Entretanto, a fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida, e múltiplos fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento da cardiomiopatia dilatada (CMD) em pacientes com DMD (Towbin *et al.*, 1993). Estudos demonstraram que o gene da distrofina está relacionado à CMD, ligada ao cromossomo X (Feng, Yan, Buzin, Sommer, & Towbin, 2002; Towbin *et al.*, 1993). No entanto, as mutações específicas na DMD não se relacionam claramente com o aumento da incidência de CMD (Feingold *et al.*, 2017). Outro estudo não encontrou correlações entre os tipos de mutações e a cardiomiopatia (Ashwath *et al.*, 2014). Ainda não existe consenso na literatura quanto à causa da cardiomiopatia em pacientes com DMD, mas várias hipóteses estão sendo estudadas. Dentre essas hipóteses, a resposta inflamatória crônica em pacientes com DMD pode levar à deposição de tecido cicatricial e à substituição do tecido muscular, resultando em fraqueza e dilatação das câmaras cardíacas (Ashwath *et al.*, 2014). Além disso, a deficiência de distrofina pode causar aumento do estresse oxidativo no músculo cardíaco, permitindo a produção excessiva de radicais livres, que danificam as células cardíacas, podendo ocorrer devido a desregulação do cálcio, que, na ausência da proteína distrofina, gera estresse no sarcolema, contribuindo para danos na membrana muscular e influxo de cálcio extracelular. Isso pode levar à hipercontratura de miócitos e à morte celular (Yasuda *et al.*, 2005).

A progressão da cardiomiopatia é caracterizada por fibrose no miocárdio com predominância na região pósterobasal da parede livre do VE do coração (Frankel & Rosser, 1976). Com o tempo, essa fibrose progride para o septo ventricular e se estende transmuralmente, afetando a metade externa da parede ventricular (Frankel & Rosser, 1976). Como o diagnóstico é tardio, o tratamento do medicamento é frequentemente introduzido em estágios mais avançados da IC (Ryan *et al.*, 2013). Portanto, a detecção precoce da cardiomiopatia na DMD é relevante, uma vez que a introdução de terapias cardioprotetoras pode retardar o remodelamento cardíaco adverso e atenuar os sintomas de IC (Ryan *et al.*, 2013). As recomendações para a avaliação cardíaca incluem o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiografia (ECO), a serem realizados pela primeira vez aos 6 anos de idade e, em seguida,

semestralmente até os 10 anos de idade, na ausência de sintomas (Bushby *et al.*, 2010). A partir dos 10 anos de idade ou no início dos sinais e sintomas, a avaliação cardíaca deve ser realizada anualmente. (Bushby *et al.*, 2010).

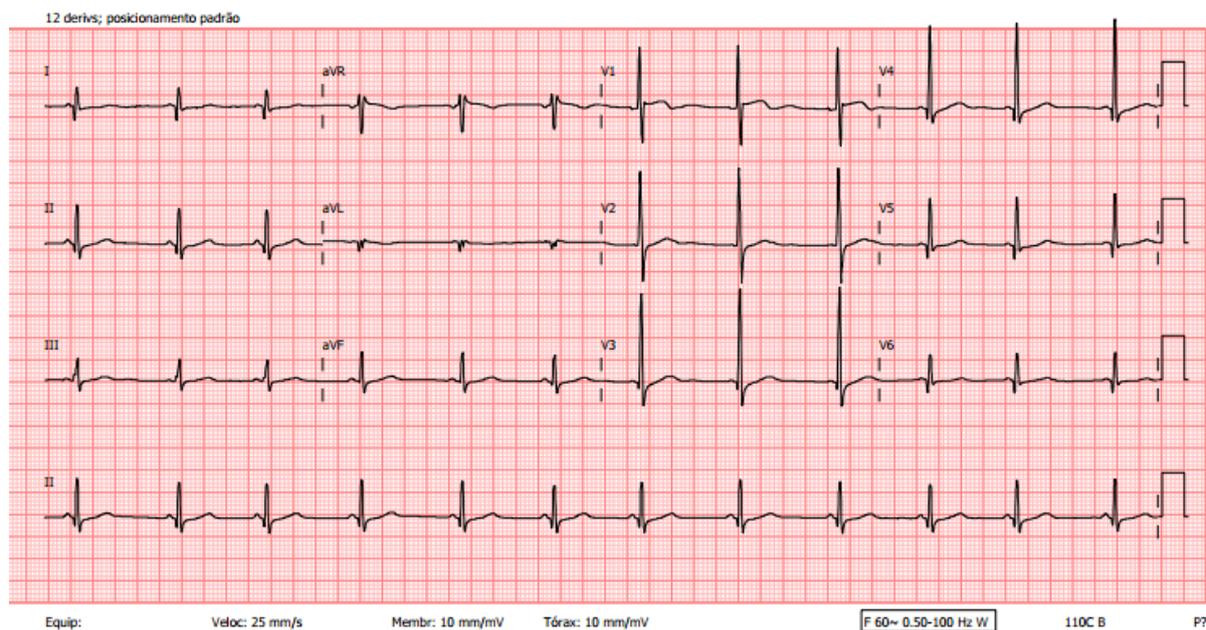
1.4. Alterações eletrocardiográficas

Pacientes com DMD podem apresentar alterações típicas da doença cardíaca em ECG de 12 derivações em uma proporção de até 90% das crianças (Tang, Shao, & Wang, 2022). As alterações incluem distúrbios de condução de ramo esquerdo, ondas Q patológicas, alterações em intervalo PR e ondas R em V1 (Tang *et al.*, 2022). Embora já descritas no passado como alterações sugestivas de hipertrofia septal ou ainda de sobrecarga ventricular direita, devido ao aumento de onda R em V1 (que ocorrem em cerca de 64% das crianças), a principal alteração refere-se às ondas Q patológicas em derivações V5-V6 das regiões precordiais esquerda e nas derivações periféricas inferiores (Sanyal, Johnson, Thapar, & Pitner, 1978). A hipótese é de que essas manifestações possam estar relacionadas ao comprometimento no miocárdico na porção ínfero-lateral do VE, secundárias à fibrose miocárdica regional (Sanyal *et al.*, 1978). Alguns estudos em tecidos de pacientes isolados conseguiram correlacionar as alterações em ondas Q laterais com alterações miocárdicas estruturais típicas, detectadas por microscopia eletrônica em miofibrilas das regiões miocárdicas laterais basais de VE, com maior amplitude de R em derivação V1 deve significar o espelho da perda de atividade elétrica posterior e não hipertrofia septal (Sanyal *et al.*, 1978). (Thrush, Allen, Viollet, & Mendell, 2009) estudaram 155 pacientes com DMD e não encontraram correlação entre o R amplo de V1 e alterações do diâmetro de VE ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (Thrush, Allen, Viollet, & Mendell, 2009). Estudos mais recentes usando a detecção de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca (RCM) em pequeno número de pacientes sugerem haver correlação entre a fibrose miocárdica e distúrbios de condução elétrica como o bloqueio de ramo esquerdo (Thomas *et al.*, 2015).

Embora as alterações ECG possam ser muito precoces na evolução da doença (crianças tão pequenas quanto os 6 anos de idade), principalmente em pacientes não tratados, os estudos publicados até o momento só avaliaram parâmetros convencionais e tardios de disfunção ventricular esquerda como a FEVE (Bushby *et al.*, 2010). O papel das alterações eletrocardiográficas em prever a evolução da cardiopatia em pacientes com DMD e até o risco de morte cardíaca foi demonstrado em séries de casos estudados prospectivamente (Fayssoil *et al.*, 2018). No entanto, ainda não há estudos demonstrando a relação temporal entre

as alterações de ECG e alterações mais sutis de mobilidade segmentar de VE, ou ainda de alteração tecidual miocárdica com progressão de fibrose por métodos de imagem cardiovascular não invasivo (Santos *et al.*, 2010; Thrush *et al.*, 2009). Na Figura 3, exemplifica-se a alteração no ECG de um dos pacientes estudados com DMD, o qual apresenta R amplo em V1 e onda Q patológica em V5-V6.

Figura 3- Eletrocardiograma de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne com alterações de onda R ampla em V1 e onda Q patológica em V5-V6



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital (2022).

1.5. Análise da Função Cardíaca por métodos de imagem não invasivos

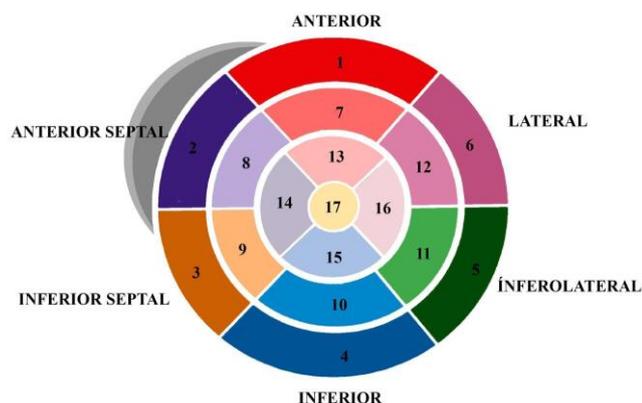
A avaliação da função cardíaca, especialmente a função do VE, pode ser realizada por meio de diversos métodos de imagem, invasivos e não invasivos a ECO e RCM são notáveis na avaliação da função miocárdica ventricular (Feingold *et al.*, 2017). Segundo as recomendações da American Heart Association (AHA), a ECO é mais bem estabelecida no diagnóstico de pacientes com DMD do que a RCM (Feingold *et al.*, 2017). No entanto, ambos os métodos são eficazes na análise da geometria e da estrutura do VE, mas a RCM oferece vantagens em qualidade de imagem, pois não depende de janelas torácicas, além de permitir a caracterização do tecido miocárdico, medindo e quantificando edema e fibrose miocárdica usando a técnica de realce tardio com gadolínio (LGE) (Florian *et al.*, 2014).

A RCM é frequentemente utilizada em estudos para avaliar a função miocárdica global e regional, sendo considerada padrão-ouro quando comparada a outros métodos de avaliação (Florian *et al.*, 2014). No entanto, ela pode apresentar desvantagens, incluindo o desconforto que pode ser causado pelo tempo prolongado de aquisição do exame, com ambientes muitas vezes claustrofóbicos, o que pode ser especialmente limitador para pacientes pediátricos, como os DMD, que frequentemente requerem sedação (Florian *et al.*, 2014). A RCM com a LGE está se consolidando como o método de referência para monitoramento cardíaco em pacientes com DMD (Silva *et al.*, 2007). Em um futuro próximo, as diretrizes de tratamento e cuidados para pacientes com DMD que apresentam IC, provavelmente incluirão a RCM como uma ferramenta crucial para estratificar o risco, baseando-se na avaliação da fibrose por LGE (Florian *et al.*, 2014). Ela é capaz de detectar o início do desenvolvimento da cardiomiopatia em pacientes com DMD, especialmente nas regiões ínfero-laterais da base do VE, onde sinais de fibrose se tornam visíveis. (Hor *et al.*, 2015). Essas evidências de fibrose são identificadas antes do aparecimento de disfunção sistólica do VE. Além disso, a extensão do LGE na RCM está diretamente ligada ao grau de disfunção do VE (Hor *et al.*, 2015). Em pacientes com cardiomiopatia avançada, é comum observar um LGE misto, abrangendo tanto o septo intramural quanto a parede lateral subepicárdica do VE, juntamente com um padrão de fibrose mesocárdica, isso sugere que o LGE é um indicador do estágio avançado de complicações cardíacas, porém com custos significativos e acesso limitado nos serviços de saúde (Silva *et al.*, 2007).

Em contrapartida, a ECO é uma alternativa mais econômica, amplamente disponível nos serviços de saúde e geralmente bem tolerada pelos pacientes (Spurney *et al.*, 2015). Vale ressaltar que a ECO convencional não requer o uso de agentes de contraste. Assim, a ECO traz

a vantagem de acompanhamento seriado de pacientes, mesmo em faixas etárias infantis (Spurney *et al.*, 2015). Ela é reconhecida por sua boa acurácia na avaliação da função sistólica cardíaca em DMD, estimando volumes cavitários e permitindo a quantificação da FEVE por diversos métodos (Spurney *et al.*, 2015). Embora a quantificação da FEVE seja classicamente o índice de função sistólica ventricular mais utilizada em cardiologia em qualquer cenário clínico, esse índice tardio na identificação do comprometimento miocárdico e, muitas vezes, só se torna evidente quando a disfunção miocárdica é irreversível (Amedro *et al.*, 2019). É conhecido que a disfunção diastólica precede a sistólica em outras doenças cardiovasculares que evoluem para IC, o que também foi demonstrado na DMD (Frommelt, 2006). A função sistólica do VE pode ser avaliada de maneira não quantitativa, mas sim em seu aspecto regional, pela análise de mobilidade segmentar dos 17 segmentos de VE (Savage *et al.*, 2022) (Figura 4). A análise de função regional se faz necessária e já demonstrou seu papel em diversos cenários clínicos, principalmente naqueles de doença isquêmica miocárdica (Jurado-Roman *et al.*, 2019). Para esse fim, cada um dos segmentos é visualmente analisado pelo observador e classificado entre os números: 1- Mobilidade normal; 2- Hipocinesia (se o espessamento endocárdico for menor que 50% do esperado e da comparação com outros segmentos normais); 3- Acinéticos (se o espessamento endocárdico for menor que 50% do esperado e da comparação com outros segmentos normais); ou ainda 4- Discinéticos (quando não há nenhum espessamento sistólico mas ainda há abaulamento em sentido oposto ao centro da cavidade em sístole). Os pontos selecionados para cada um dos 17 segmentos podem ser ainda transformados em um valor semiquantitativo pelo índice de score de mobilidade segmentar (WMSi) (Savage *et al.*, 2022). O valor prognóstico do WMSi em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM) demonstrou ser mais eficaz que a FEVE na previsão da mortalidade em pacientes pós-IAM (Jurado-Roman *et al.*, 2019). Além disso, o WMSi pode identificar danos mais extensos no miocárdio, especialmente quando comparado à FEVE, em situações em que há hipercinesia compensatória durante o IAM (Mollema, Nucifora, & Bax, 2009). Trata-se também de uma avaliação semiquantitativa e dependente da experiência do observador, bem como da qualidade da imagem (Jurado-Roman *et al.*, 2019). É igualmente valiosa em contextos de cardiomiopatias não isquêmicas, especialmente quando há comprometimento regional substancial, como é o caso da Doença de Chagas (Romano *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2019). Entretanto a única desvantagem na qualidade da imagem ECO em pacientes com DMD pode ocorrer devido à presença de deformidades torácicas, afetando a "janela" cardíaca, comprometendo a visualização adequada do coração (Schmidt *et al.*, 2019).

Figura 4- Representativa da mobilidade segmentar dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo



Legenda: Adaptado/ Lang (2015). (1) Basal anterior-; (2) Basal anteriorseptal; (3) Basal íferoseptal; (4) Basal inferior (5) Basal íferolateral; (6) Basal anterolateral; (7) Médio anterior, (8) Médio anteroseptal (9) Médio inferior septal; (10) Médio inferior; (11) Médio íferolateral; (12) Médio anterolateral; (13) Apical anterior; (14) Apical septal (15) Apical inferior; (16) Apical lateral; (17) Ápice.

1.6. Deformação miocárdica

Além da avaliação dos parâmetros convencionais na ECO, a análise da deformação miocárdica ou *Strain* é um método de desenvolvimento recente que se baseia na quantificação do comprimento da fibra miocárdica em sístole, em comparação com seu comprimento original em diástole (Voigt *et al.*, 2015). Para realizar essa quantificação, pontos de brilho na imagem ecocardiográfica bidimensional (ECO-2D) do miocárdio precisam ser detectados e rastreados ao longo do tempo, o que é possível pela técnica de rastreamento de pontos, conhecida em inglês como *speckle tracking* (STE) (Kisslo *et. al.*,2010). Quando aplicada a partir da imagem bidimensional, a deformação miocárdica pode ser quantificada em qualquer sentido, sendo classicamente avaliada nos sentidos longitudinais (*GLS ou strain global longitudinal*), circunferencial (*GCS ou strain global circumferential*) e radial (*GCS ou strain global radial*) do VE (Voigt *et al.*, 2015). A STE tem demonstrado ser uma técnica reproduzível para quantificar a deformação miocárdica, e valores de normalidade já foram publicados (Voigt *et al.*, 2015). Em estudos anteriores, o mapeamento da deformação com STE demonstrou ser útil para a detecção precoce de disfunção cardíaca tanto em estudos de coorte transversal ou retrospectiva em pacientes com DMD, quanto prospectivamente em modelos experimentais

animais caninos de DMD, mesmo antes de alterações grosseiras na FEVE (Chetboul *et al.*, 2004).

A deformação miocárdica longitudinal regional (REGLS) também pode ser quantificada através dos 18 segmentos do VE, sendo a mais apropriada para a análise do REGLS (Voigt *et al.*, 2015). A técnica ainda está em uso experimental na maioria dos cenários clínicos e carece de valores de normalidade (Mirea *et al.*, 2018), mas tem grande potencial de avaliar doenças de caráter regional, antes mesmo do comprometimento da função de deformação global, assim como já aplicada em doenças isquêmicas e não isquêmicas como na cardiomiopatia da Doença de Chagas (Romano *et al.*, 2020), doença de Anderson-Fabry (Zada *et al.*, 2021) e amiloidose (Senapati A, 2016).

Como a cardiomiopatia da DMD dessa população pode ser inicialmente demonstrada na região íferolateral do VE (Romfh & McNally, 2010), quando detectada principalmente pela RCM, a análise pela deformação miocárdica pode contribuir na identificação precoce da cardiomiopatia de padrão regional dessa população. A RCM pode evidenciar reduções nos valores de deformação nos três eixos: longitudinal, circunferencial e radial (Sanchez *et al.*, 2022). Estudos anteriores da deformação miocárdica em pacientes com DMD sugerem que as alterações na GLS ocorrem a partir dos 3 a 12 anos (Mertens *et al.*, 2008). No estudo de (Prakash *et al.*, 2022), foi observada uma redução do GLS em pacientes com uma média de 8 anos. Analisar a deformação miocárdica pela função GCS e GRS pode ser vantajoso em pacientes com DMD. Primeiramente, porque a imagem bidimensional utilizada para essas análises é a projeção paraesternal de eixo curto, ao nível de músculos papilares do VE, e não a projeção apical (Voigt & Cvijic, 2019). Em pacientes com deformidades torácicas significativas, como ocorre nos pacientes com DMD, as imagens paraesternais são de melhor qualidade do que as imagens apicais de VE (Voigt & Cvijic, 2019). Outra vantagem pode estar no fato de a substituição miocárdica por fibrose nesta doença, como demonstrado por técnicas de RCM pode ter predomínio no mesomiocárdio, e não na região subendocárdica, onde prevalece as fibras com maior responsabilidade na função GCS e GRS da deformação de VE (Prakash *et al.*, 2022). No entanto, poucos estudos avaliaram a função GCS e GRS do VE em cardiopatias em geral, principalmente na DMD. Em um estudo, observaram que o GCS foi reduzido quando comparado com controles saudáveis, e em outro essa redução do GCS foi encontrada de forma regional nos segmentos miocárdicos anteroseptal, inferior e íferolateral de VE (Ryan *et al.*, 2013). Na figura 5 representações da análise das deformações miocárdicas de VE em cada um dos eixos cardíacos avaliados pelo GLS, GCS e GRS.

Figura 5: Eixos ortogonais para análise de deformação miocárdica

Apical 4-câmaras (A4C)

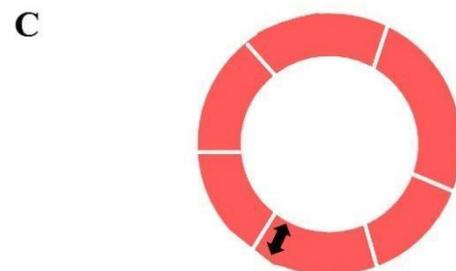


Longitudinal

Paraesternal eixo curto (PSAX)



Circunferencial



Radial

Fonte: Adaptado/Lang (2015). (A) Corte apical quatro câmaras da deformação longitudinal. (B) Corte paraesternal eixo curto da deformação circunferencial (C) Corte paraesternal eixo curto da deformação radial.

1.7. Terapia Medicamentosa na disfunção cardíaca dos pacientes

O reconhecimento precoce da cardiomiopatia em doenças não isquêmicas de VE, pode permitir o início de terapias medicamentosas com potencial de impedir ou retardar o remodelamento reverso ventricular (Writing Committee *et al.*, 2013). Na IC originada de outras etiologias, tais como relacionadas às terapias com medicamentos oncológicos, os fármacos com ações eficazes em reduzir o remodelamento reverso e a substituição de cardiomiócitos por tecido fibrótico, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), mas também na redução da mortalidade por cardiovascular (Writing Committee *et al.*, 2013). No entanto, ainda há poucos estudos que mostram os benefícios dos cardioprotetores na cardiomiopatia por DMD. No estudo (Duboc *et al.*, 2005), a administração do IECA em DMD demonstrou ser eficaz em atrasar o início e a progressão da disfunção cardíaca, proporcionando um aumento na sobrevida em cerca de 10 anos quando administrado precocemente a crianças entre 9,5 e 13 anos de idade, com FEVE normal (Duboc *et al.*, 2005; Duboc *et al.*, 2007). Atualmente, a administração precoce não é orientada por marcadores de agressão miocárdica, sendo realizada somente quando há uma queda na FEVE (Bushby *et al.*, 2010). Para aqueles pacientes que não toleram a IECA, os BRAs são indicados, apresentando resultados similares ao IECA na DMD (Allen *et al.*, 2013). As recomendações atuais, na prática clínica, ainda se baseiam na avaliação da função cardíaca por métodos convencionais, como a FEVE pelo ECO no momento do diagnóstico da doença. (Birnkrant *et al.*, 2018).

Embora seja intuitivo considerar que a evolução temporal da doença envolve tanto os danos funcionais em musculatura esquelética quanto em musculatura cardíaca (Kamdar & Garry, 2016) poucos trabalhos correlacionaram estes déficits temporalmente. Sugere-se que a cardiomiopatia se manifeste posteriormente ao comprometimento da musculatura esquelética (Bushby *et al.*, 2010), o que pode estar relacionado ao fato dos índices utilizados na definição do dano miocárdico ser de apresentação tardia.

1.8. Relevância do Estudo

Diante do exposto, a hipótese que justifica a condução deste estudo é de que as alterações funcionais esqueléticas e miocárdicas estejam correlacionadas temporalmente ou ainda, que pelo grau das alterações esqueléticas, possa ser inferido o tempo de início de alterações de deformação miocárdica. Assim, pistas para o diagnóstico precoce de disfunção

miocárdica do VE podem ajudar no rastreamento das possíveis alterações, o que, futuramente, podem então impactar o cuidado destes pacientes com o início precoce de terapia cardioprotetora miocárdica.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar os parâmetros de análise de função motora temporalmente relacionados aos parâmetros de função sistólica de ventrículo esquerdo por ECO, tanto por técnicas convencionais bidimensionais, quanto por STE, em pacientes com DMD.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Caracterizar as alterações cardíacas nesses pacientes, incluindo as alterações manifestadas em ECG e sua correlação com as alterações miocárdicas avaliadas pelas técnicas do ECO de análises de função global e regional do VE.

2.2.2. Detectar, por meio do ECO, usando a técnica de deformação miocárdica (STE) nos 3 eixos estudados, o início precoce da cardiomiopatia nos pacientes com DMD antes mesmo da disfunção sistólica evidente pela redução da FEVE.

2.2.3. Caracterizar as alterações de deformação miocárdica regionais do VE (REGLS) pela técnica de STE.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional de desenho transversal, com amostragem de conveniência de pacientes acompanhados no Ambulatório da Fisioterapia em Distrofia Muscular, do Centro de Reabilitação (CER) do Hospital Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP). As avaliações cardíacas foram realizadas no Laboratório de Ecocardiografia do HCFMRP/USP, do Centro de Cardiologia do HC-FMRP no período de setembro de 2021 a junho de 2023.

3.1. Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do (HC-FMRP/USP), conforme o parecer de 4.829.712 (Anexo A). Assim, coletou-se a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B) pelos pais e/ou responsáveis, e o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) (Anexo C) foi assinado pelo participante.

3.2. Casuística

No total, 33 pacientes participaram do estudo (três pacientes deambulantes e trinta pacientes cadeirantes), com diagnóstico de DMD confirmado através de teste genético e/ou biópsia, descrito no prontuário eletrônico médico do HC-FMRP/USP. Os pacientes foram recrutados para a pesquisa a partir de uma amostra de conveniência selecionada de aproximadamente 60 pacientes em acompanhamento no CER/HC-FMRP/USP.

3.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico confirmado de DMD e idade acima de 7 anos. O critério de idade foi aplicado para permitir a realização da avaliação cardiológica com equipamentos com transdutores setoriais adequados.

3.4. Critérios de Exclusão

Pacientes com distrofia muscular que não tinham DMD; ou que apresentavam contraindicação para realização do exame ecocardiográfico; ou que, após tentativas de

mapeamento cardíaco pelo ECO, não oferecessem imagens ecocardiográficas adequadas; tanto cardíacas, valvares ou miocárdicas, quanto de outras doenças sistêmicas.

3.5. Delineamento do Estudo

Os pacientes foram convidados a participarem da pesquisa, e a escala MFM foi aplicada em conformidade com a rotina do ambulatório, em pacientes que manifestaram disposição para participação. Posteriormente, eles foram convidados a retornar voluntariamente ao HC-FMRP/USP para a avaliação cardíaca, com exames de ECG e ECO. Foram coletadas informações sobre os dados clínicos, extraídos dos prontuários eletrônicos com registros de consultas médicas.

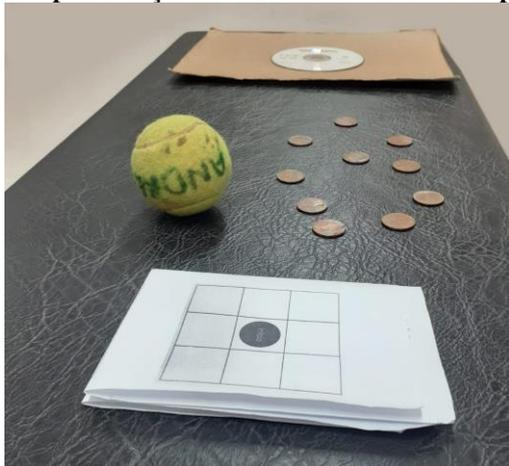
3.6. Descrição da escala MFM

A MFM (Anexo D), consiste em 32 itens com o objetivo de avaliar a função motora nas posições deitada, sentada e em ortostatismo, sendo dividida em três dimensões: (D1) Dimensão capacidade de pé e transferências, com 13 itens; (D2) Dimensão capacidade motora proximal, com 21 itens; e (D3) Dimensão capacidade motora distal, com 7 itens. A graduação da escala MFM, conforme descrita na seção 1.2 da introdução, é exemplificada na Figura 1, página 23. Para os pacientes deambulantes, todos os itens da escala foram realizados. Para os pacientes cadeirantes incapazes de permanecer em pé durante a avaliação dos (13 itens da D1 foram atribuídos escores zero nos 10 itens). Foram permitidas até duas tentativas, e em caso de dúvida entre dois escores, a pontuação mais baixa foi registrada, seguindo as diretrizes do manual de instruções (<https://mfm-nmd.org>). Quando os pacientes não compreendiam a tarefa solicitada, o movimento era demonstrado primariamente.

3.7. Material e instrumento para aplicação da MFM

Para a aplicação da escala MFM, foram utilizados os seguintes materiais: colchonete, uma cadeira, um CD, 10 moedas de R\$ 0,05 (cinquenta centavos), uma bola de tênis, um lápis, uma folha de papel A4, um cronômetro e uma linha de seis metros de comprimento (traçada no chão do corredor). É possível visualizar alguns dos itens utilizados na Figura 6.

Figura 6: Representação do material e instrumento para aplicação da MFM



Fonte: do autor. A imagem contém os seguintes itens um CD, 10 moedas de R\$ 0,05 (cinquenta centavos), uma bola de tênis, uma folha de papel A4 (desenhado um quadrado de 5 cm de lado).

3.8. Eletrocardiografia

O ECG de 12 derivações foi realizado por um técnico experiente do HC-FMRP/USP, para registrar a atividade elétrica do coração em formato digital, usando o equipamento Philips PageWriter TC10. O laudo seguiu todas as orientações recomendadas pela (Pastore *et al.*, 2016). Em seguida, os traçados foram avaliados por um cardiologista experiente. A presença de ondas Q patológicas em derivações inferiores ou laterais de VE foi considerada de acordo com as orientações das diretrizes de laudo do ECG. A presença de R amplo em V1, foi considerada quando a amplitude de R era maior que 5mm e predominava sobre a onda S em V1 (Samesima *et al.*, 2022).

3.9. Ecocardiografia

A ecocardiografia foi realizada utilizando um aparelho Vivid E95 (*GE Vingmed System, Horton, Norway*), equipado com transdutor setorial de banda larga de frequência do tipo S5. Para aquisição das imagens, os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, sempre que possível. O exame foi realizado por um mesmo ecocardiografista experiente seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Mitchell *et al.*, 2019). Foram avaliados parâmetros ecocardiográficos de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging* (Lang *et al.*, 2015b). As variáveis mensuradas incluíram dimensão e volume do átrio esquerdo (DAE), velocidade de influxo diastólico valvar mitral e suas ondas E (precoce), seu tempo de desaceleração (TD) e A (tardia) de enchimento ventricular, a velocidade do movimento do anel mitral em direção ao ápice tanto em posições lateral (e' lateral) e septal (e' septal) de VE, diâmetro diastólico final de VE (DDVE), massa de VE e velocidade do jato de regurgitação tricúspide.

Para análise das regurgitações pelo Doppler colorido, foram documentadas qualitativamente, junto com a avaliação da presença de sinais de hipertensão pulmonar por meio da medida do fluxo de regurgitação tricúspide. A FEVE foi avaliada utilizando o método biplanar de Simpson modificado. O cálculo da FEVE, utilizando o método de Simpson, que foi baseado na inferência dos volumes ventriculares diastólico (VDFVE) e sistólico (VSFVE), medindo as áreas de VE em dois planos ortogonais da imagem apical (Apical 2 e 4 câmeras) e aplicando a fórmula de Simpson modificada para estimar geometricamente os volumes. A FEVE foi estimada pela subtração do VSFVE do VDFVE

e, em seguida, dividida pelo VDFVE, sendo expressa em porcentagem (%). A mobilidade segmentar de VE foi analisada usando o modelo de 17 segmentos e classificada em cada segmento como normal (1), hipocinético, (2) acinético (3) Acinéticos, ou (4) Discinético.

Tabela 1: As variáveis ecocardiográficas medidas para a avaliação dos parâmetros geométricos e funcionais do miocárdio

Parâmetros geométricos	Função do Ventrículo Esquerdo	Parâmetros Função Diastólica
AE dimensão (mm)	FEVE Simpson (%)	TD (mseg)
AE vol(ml)		Onda E (cm/s)
AE vol i(ml/m²)		Onda A (cm/s)
Massa VE (g)		Razão E/A
DDFVE (mm)		e´ lateral (cm/s)
VDVE (ml)		e´ septal(cm/s)
VSFVE (ml)		Razão E/e´

Legenda: (AE) Diâmetro do átrio esquerdo; (VAE) Volume indexado do átrio esquerdo; (Massa VE) Espessura da parede do ventrículo esquerdo; (Massa VE) Espessura da parede do ventrículo esquerdo indexada; (FEVE) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método Simpson; (DDFVE) Diâmetro diastólico final; (PPVE) Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; (SIV) Espessura do septo interventricular; (E) velocidade de influxo precoce diastólico do ventrículo esquerdo; (A) Velocidade de influxo diastólico tardio de ventrículo esquerdo; (E/A) Relação entre a velocidade (E) e a velocidade (A); (e´ lateral) Velocidade do movimento do anel mitral em direção ao ápice posição lateral; (e´ septal) velocidade do movimento do anel mitral em direção ao ápice posição septal (E/e´) Razão entre a velocidade de entrada do VE diastólica precoce (E) e a Velocidade do anel mitral diastólica precoce (e´). As unidades de medida são: (mm) milímetro, (%) porcentagem; (g) grama; (cm/s) centímetro por segundo; (mseg) milissegundos.

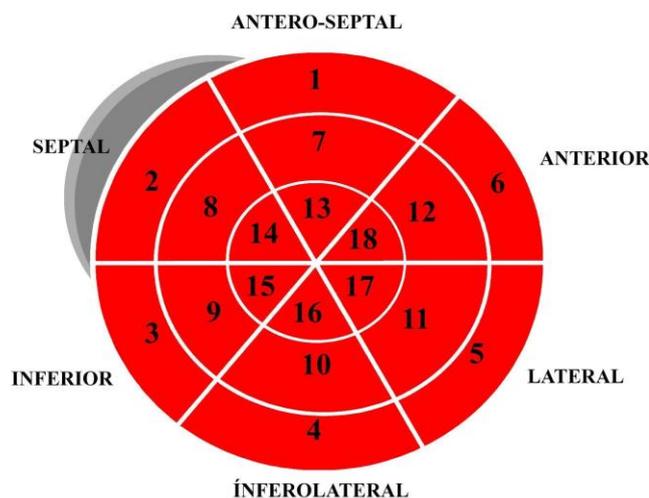
3.10. Análise de deformação miocárdica (STE)

As análises de deformação miocárdica utilizando o software *EchoPac (GE Vingmed Ultrasound AS, versão 112)*. As análises foram realizadas em três projeções do VE apical quatro câmara, três câmaras, duas câmaras para quantificar o GLS e a porção de nível dos músculos papilares da projeção paraesternal de eixo curto do VE para quantificar o GCS e GRS. Sempre que possível, o segundo ciclo cardíaco da série de três aquisições foi utilizado. O início do ciclo foi manualmente ajustado para o início e não o pico do QRS. O tempo de mensuração do pico do *strain* também foi cuidadosamente ajustado. O tempo final de sístole

foi marcado pelo tempo de fechamento da válvula aórtica, quando analisados os parâmetros de *strain* de VE. Os valores de *Strain* pico aferidos foram então os valores ao final da sístole (“*end systolic peak*”). Os bordos endocárdicos foram traçados manualmente em cada projeção estudada, e a região de interesse foi ajustada evitando os músculos papilares e o pericárdio. Os valores de deformação sistólica analisados correspondem ao valor do mesomiocárdio, também considerado como valor da espessura total do miocárdio pelo software EchoPac. A qualidade do rastreamento de pontos foi acompanhada automaticamente pelo software em cada segmento. Foi definido um limite de 2 segmentos para aceitar as análises globais nos modelos de segmentação de 18 segmentos, de acordo com orientações de padronização internacionais, conforme figura 7.

A deformação global longitudinal (GLS) do VE foi aferida, assim como a média dos valores de cada segmento nas projeções apicais. As deformações radial (GRS) e circunferencial (GCS) do VE foram obtidas através dos valores médios dos 6 segmentos, da porção de nível de músculos papilares da projeção paraesternal de eixo curto do VE, pois essas variáveis eram mais viáveis de serem adquiridas nos pacientes do estudo. A deformação longitudinal regional (REGLS) foi analisada em cada segmento do VE na projeção apical. Todos os valores de deformação foram expressos em porcentagem, sendo negativos em caso de encurtamento.

Figura 7- Bulls eye da Deformação miocárdica longitudinal global modelo de 18 segmentos do VE



Legenda: Os segmentos são: (1) Basal anterior-; (2) Basal anteriorseptal; (3) Basal íferoseptal; (4) Basal inferior (5) Basal íferolateral; (6) Basal anterolateral; (7) Médio anterior, (8) Médio anteroseptal (9) Médio inferior septal; (10) Médio inferior; (11) Médio íferolateral; (12) Médio anterolateral; (13) Apical anterior; (14) Apical anteroseptal; (15) Apical íferoseptal; (16) Apical inferior (17) Apical íferolateral; (18) Apical anterolateral.

3.11. Análise das imagens

As imagens foram arquivadas em formato DICOM GE RawData e selecionadas para a mensuração dos parâmetros de função ventricular em sistema operacional distante (*off-line*) no *software* (EchoPac- GE) de forma cega, por observador experiente. O *software* fornece uma análise automática do rastreo miocárdico, com demarcação manual da borda endocárdica e epicárdica (Farsalinos *et al.*, 2015) permitindo ajustes para uma melhor observação dos *speckles*. No entanto, quando o sistema rejeitou automaticamente algum segmento, a análise foi refeita com novos ajustes do observador para melhor mensuração da deformação, sendo aceita a recusa de até dois segmentos, conforme a diretriz (Mor-Avi *et al.*, 2011).

3.12. Índice de deformação miocárdica regional

Foi criado um índice para avaliar melhor a deformação miocárdica regional nos pacientes desta pesquisa. Os segmentos regionais mais comprometidos, obtidos pela análise do REGLS, foram os segmentos 4, 5, 10 e 11, da região inferior e ífero-lateral do VE. Portanto, a média dos valores de REGSL dos 4 segmentos foi dividida pela média dos outros 14 segmentos do VE (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18), criando assim uma variável contínua que expressa as alterações regionais de deformação miocárdica nesta população.

3.13. Análises Estatísticas

As análises foram conduzidas usando o *software* GraphPad InStat 8.0.2 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA, versão 8.0.2.263). As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequência e porcentagem.

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis de função motora (MFM) e função cardíaca (FEVE, GLS, GCS, GRS), e gerados gráficos de dispersão para analisar as variáveis.

Para separar os grupos com base na função motora, usou-se a mediana da escala MFM (md=56,30) e criando os grupos G1 (MFM maior ou igual à mediana) e G2 (MFM menor que a mediana). Foram comparadas as medianas das variáveis (idade, MFM, FEVE, GLS, GCS, GRS), utilizando o teste paramétrico de Teste t.

Para a variável eletrocardiográfica, relacionada à presença ou ausência de onda Q patológica em V5-V6, foram divididos os pacientes em dois grupos: G1 (sem Q em V5-V6) e G2 (com Q em V5-V6). Para comparar as medianas das variáveis (idade, MFM, FEVE, GLS, GCS, GRS, REGLSi), novamente utilizou-se o teste paramétrico de Teste t. A partir dos dados do índice REGLSi, os pacientes foram divididos em dois grupos pela mediana da escala MFM (md=0,77), criando G1 (REGLSi maior ou igual a 0,77) e G2 (REGLSi menor que 0,77). Foram comparadas as medianas das variáveis (idade, MFM, FEVE, GLS, GCS, GRS), utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A correlação entre função motora (MFM, D1, D2, D3) e função cardíaca (FEVE, GLS, GCS, GRS) foi verificada pelo coeficiente de correlação de *Pearson e Spearman*. Em todas as análises, foi adotado o nível de significância ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

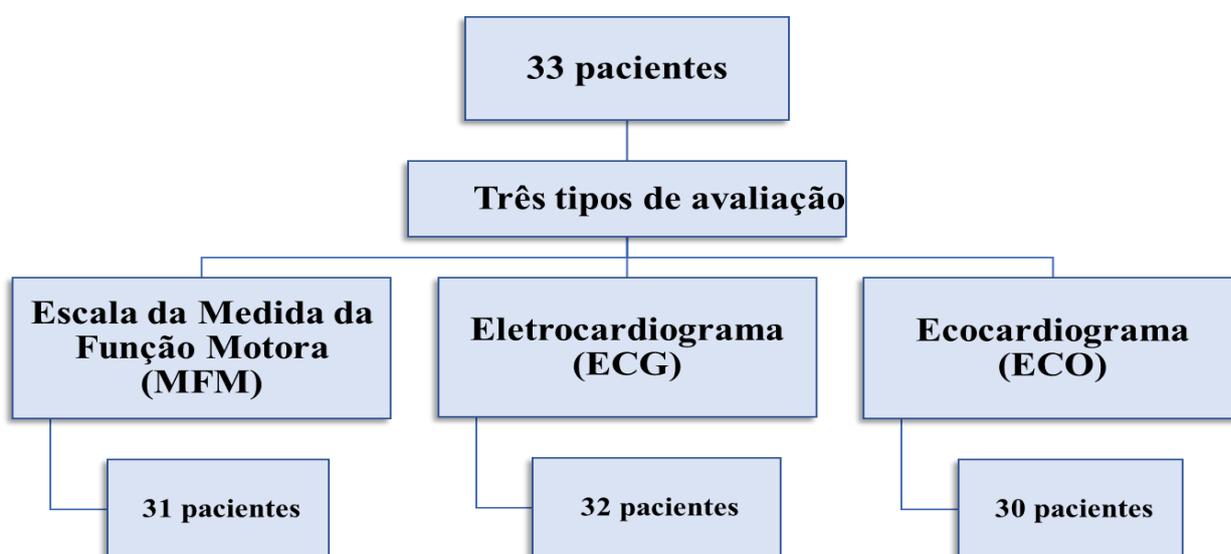
4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas dos pacientes

Foram incluídos no estudo 33 pacientes, no entanto, durante a coleta de dados, um paciente veio a óbito e dois pacientes não puderam comparecer às avaliações da MFM e do ECO. Assim, para a avaliação da MFM (Medida da Função Motora), ECG (Eletrocardiograma) e ECO (Ecocardiograma) obteve-se 31, 32 e 30 pacientes, respectivamente (figura

No entanto, nem todos realizaram os três tipos de avaliações (MFM, ECG e ECO), conforme representado na figura 8.

Figura 8: Fluxograma do delineamento do estudo



Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idade média de $14 \pm 4,10$ anos, sendo a maioria cadeirantes (91%, Tabela 3). No momento do diagnóstico, a idade média dos pacientes foi de $6 \pm 2,89$ anos, e 32 pacientes (97%) faziam uso de glicocorticoides, sendo que um paciente não fazia uso porque a mãe se recusava a dar. O predomínio da prednisona 19 pacientes (58%) e deflazacort 13 pacientes (39%).

Alguns dos pacientes analisados já haviam iniciado terapia cardioprotetora, sendo 9 pacientes (27%) em uso de IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina), 5 pacientes (15%) em uso de BB (betabloqueador) e 1 paciente (3%) em uso de digoxina; no entanto, nenhum paciente fazia uso de BRA (bloqueador do receptor de angiotensina II).

A idade média dos pacientes ao iniciar medicação cardioprotetora com IECA com média de $12 \pm 3,70$ anos.

A MFM foi aplicada a 94% dos pacientes, apresentando uma média de escore total de 52%, o que indica redução na função motora. Quando analisadas as pontuações pelas dimensões, a população em estudo apresentava um maior comprometimento na D1 (capacidade de pé e transferências), com um escore de 24%. As pontuações em D2 (capacidade motora proximal) e D3 (capacidade motora distal) foram de 67% e 80%, respectivamente, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

VARIÁVEL	N (%)
n total	33 (100%)
Idade (anos)	14,30 ± 4,10
Idade do Diagnóstico (anos)	6,09 ± 2,89
Cadeirantes (%)	90,90
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	110 ± 17,35
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	70 ± 11,65
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	
n	33 (100%)
Prednisona (%)	19 (58%)
Deflazacort (%)	13 (39%)
TERAPIA CARDIOPROTETORA	
n	33
Idade de início BB ou IECA (anos)	12,00 ± 3,70
Betabloqueador (%)	5 (15%)
Inibidor da Angiotensina Conversora (%)	9 (27%)
Digoxina (%)	3 (3%)
ESCALA DA MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA	
n	31 (94%)
MFM T (%)	52,28 ± 15,67
D1 (%)	24,00 ± 7,45
D2 (%)	66,93 ± 21,01
D3 (%)	80,33 ± 18,92

Legenda: (IECA) Inibidor da Angiotensina Conversora; (BB) Betabloqueador; (MFM T) Escore total da medida da função motora; (D1) Dimensão 1 capacidade de pé e transferências; (D2) Dimensão 2 capacidade motora axial e proximal; e (D3) Dimensão 3 capacidades motora distal.

Quanto à análise da atividade elétrica cardíaca por ECG de 12 derivações, aproximadamente 32 pacientes (97%) da população da amostra total realizou ECG. Uma proporção de 24 pacientes (75%) apresentou padrão de alta voltagem de onda R na derivação V1 e 11 pacientes 34% apresentaram onda Q patológica em V5-V6. Todos os pacientes 11 (34%) que tinham onda Q patológica em V5-V6 também apresentavam alta voltagem de onda R na derivação V1 (Tabela 3).

Tabela 3- Eletrocardiograma dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Variável	N (%)
ELETROCARDIOGRAMA	
n	32 (97%)
R V1	24 (75%)
Q V5- V6	11 (34%)
R V1 e Q V5-V6	11 (34%)

Legenda: (R V1) Onda R proeminente na derivação V1; (Q V5-V6) Onda Q patológica na derivação V5-V6.

O ECO foi realizado em 30 pacientes (91%) com DMD (Tabela 4), sendo os valores de FEVE de $57,80 \pm 9,62\%$ preservados na média da população. Não houve nenhum diagnóstico de dilatação ou sobrecarga de VD pela análise subjetiva.

As taxas de aquisição de imagens adequadas para as variáveis não convencionais de deformação miocárdica, GLS, GCS e GRS foram, respectivamente, 66,66 %, 63,33% e 63,33 %. Os valores médios de GLS da população apresentaram-se reduzidos quando comparados a valores normais de literatura para este software (EchoPac- GE) $-16,40 \pm 3,01\%$ (VN $\leq -18\%$) (Farsalinos *et al.*, 2015). Os valores médios de GCS e GRS foram, respectivamente, $-15,03 \pm 4,67$ (VN $\leq -18\%$) e $28,93 \pm 16,07$ (VN $\geq 40\%$). Quatro pacientes (20%) apresentaram valores abaixo da normalidade para a FEVE ($\leq 55\%$) e para a GLS (VN $\leq -18\%$), conforme indicado na Tabela 4.

Tabela 4 – Características clínicas eletrocardiográficas com parâmetros convencionais e da deformação miocárdica dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Variável	Valor
ECOCARDIOGRAFIA	
n	30 (91%)
DAE (mm)	26,34 ± 5,25
VAEi (vol/m²)	20,68 ± 7,67
MASSA VE (g)	57,95 ± 23,46
MASSA VEi (g/m²)	0,33 ± 0,08
FEVE Simpson (%)	57,80 ± 9,62
DDVE (mm)	39,89 ± 6,17
PPVE (mm)	6,48 ± 1,43
SIV (mm)	6,86 ± 1,40
E (cm/s)	81,50 ± 17,62
A (cm/s)	47,30 ± 14,80
E/a (cm/s)	2,49 ± 3,62
e' lat (cm/s)	14,42 ± 3,64
e' sep (cm/s)	12,41 ± 2,22
E/e' médio (cm/s)	1,98 ± 1,77
TD (mseg)	156,72 ± 37,22
GLS (%) (n 20)	-16,40 ± 3,01
GCS (%) (n 21)	-15,03 ± 4,67
GRS (%) (n 19)	28,93 ± 16,07
FEVE e GLS alterado	4 (20%)

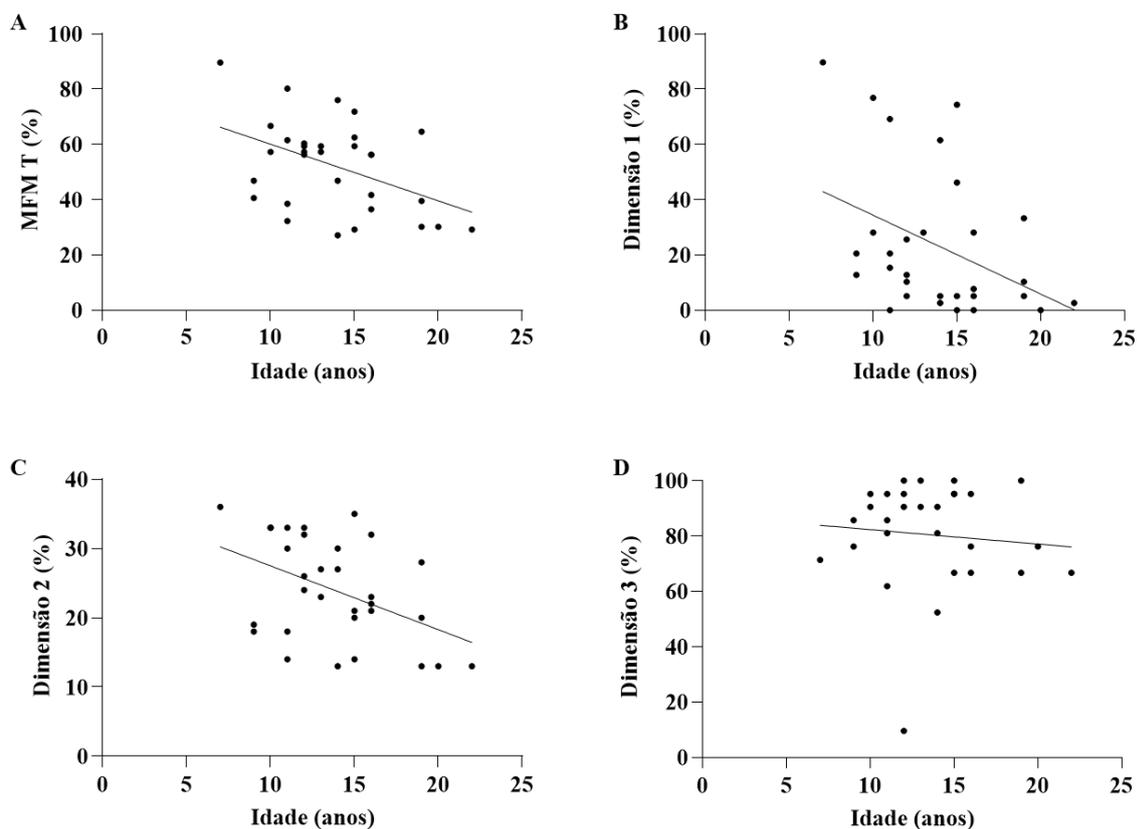
Legenda: (DAE) Diâmetro do átrio esquerdo; (VAEi) Volume indexado do átrio esquerdo; (Massa VE) Espessura da parede do ventrículo esquerdo; (Massa VEi) Massa da parede do ventrículo esquerdo indexada; (FEVE) fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método Simpson; (DDVE) Diâmetro diastólico final; (PPVE) Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; (SIV) Espessura do septo interventricular; (E) velocidade de influxo precoce diastólico do ventrículo esquerdo; (A) Velocidade de influxo diastólico tardio de ventrículo esquerdo; (E/A) Relação entre a velocidade (E) e a velocidade (A); (e' lat) Velocidade diastólica precoce tecidual do anel mitral diastólica precoce; (e' lateral) velocidade do movimento do anel mitral em direção ao ápice posição lateral; (e' septal) Velocidade do movimento do anel mitral em direção ao ápice posição septal (E/e') Razão entre a velocidade de entrada do VE diastólica precoce (E) e a Velocidade do anel mitral diastólica precoce (e'); (TD) Tempo de desaceleração da onda E; (GLS) Deformação miocárdica global longitudinal do ventrículo esquerdo; (GCS) Deformação miocárdica global do ventrículo esquerdo circunferencial global; e (GRS) Deformação miocárdica radial global do ventrículo esquerdo.

4.2. Avaliação da função motora

A função motora dos pacientes demonstrou estar reduzida, com um valor de 52%, sendo 100% o valor máximo da escala que representa o indivíduo completamente funcional. A amostra dos pacientes avaliados pela função motora de acordo com as diferentes idades, ou seja, pacientes em diferentes tempos de evolução da doença, demonstra uma progressão temporal da disfunção motora MFM T com avanço da idade (Figura 9-A) e o mesmo ocorre na

D1 (capacidade de pé e transferências; figura 9-B), na D2 (motricidade axial e proximal; figura 9-C), mas com menor declínio na D3 (motricidade distal; figura 9- D).

Figura 9: Avaliação da dispersão da função motora em relação à idade dos pacientes



Legenda: (MFMT) Escore total da escala da medida de função motora. (A) Dispersão da porcentagem da medida da função motora escore total ao longo da idade; (B) Dispersão da dimensão 1 (capacidade de pé e transferências) com a idade; (C) Dispersão da dimensão 2 (capacidade motora axial e proximal) com a idade; (D) Dispersão da dimensão 3 (capacidade motora distal) com a idade.

A população foi separada em dois grupos de acordo com a função motora (MFMT), a partir da mediana de 56,30% do valor de MFMT: G1 (MFMT maiores ou igual a mediana), apresentando uma média de $64,02 \pm 9,48$, e G2 (MFMT menor que a mediana) com uma média de $36,06 \pm 6,84$. Os grupos eram diferentes quanto a idade ($12,94 \pm 42,79$ vs $15,79 \pm 5,01$, $p = 0,0264^*$) com valor de p significativo ($p < 0,05$). Os grupos eram semelhantes quanto a FEVE ($57,29 \pm 11,07$ vs $58,45 \pm 7,87$, $p = 0,2861$), GLS ($-16,77 \pm 2,35$ vs $-15,95 \pm 3,49$, $p = 0,5457$), GCS ($-14,63 \pm 4,53$ vs $-15,83 \pm 5,21$, $p = 0,5924$), GRS ($28,81 \pm 18,20$ vs $22,33 \pm 21,05$, $p = 0,4807$) e REGLSi ($0,70 \pm 0,23$ vs $0,85 \pm 0,30$, $p = 0,2123$), sem diferença no valor de p ($p < 0,05$), conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5: Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função cardíaca

Variável	G1(MFMT \geq mediana)	G2 (MFMT < mediana)	<i>p</i>
n	18	13	
IDADE (anos)	12,94 \pm 2,79	15,79 \pm 5,01	0,0264*
FEVE (%)	57,29 \pm 11,07	58,45 \pm 7,87	0,2861
GLS (%)	-16,77 \pm 2,35	-15,95 \pm 3,49	0,5457
GCS (%)	-14,63 \pm 4,53	-15,83 \pm 5,21	0,5924
GRS (%)	28,81 \pm 18,20	22,33 \pm 21,05	0,4807
REGSi (%)	0,70 \pm 0,23	0,85 \pm 0,30	0,2123

Legenda: (G1) Grupo MFMT maior ou igual a mediana (56,30%); (G2) Grupo MFMT menor que a mediana (56,30%); (MFMT) Escore total da escala da medida da função motora; (FEVE) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (GLS) Deformação miocárdica global longitudinal do ventrículo esquerdo; (GCS) Deformação miocárdica circunferencial do ventrículo esquerdo; e (GRS) Deformação miocárdica radial do ventrículo esquerdo. Todas as variáveis, exceto idade, estão representadas em porcentagem. Os resultados apenas idade apresentou valor de *p* significativos ($p < 0.05$ - Teste t).

4.3. Eletrocardiografia

A maioria da população estudada apresentava o sinal de R amplo em V1 (75%), na qual não representa hipertrofia septal ou sobrecarga de VD, uma vez que estas alterações não estavam presentes em nenhum paciente da amostra. Houve presença de onda Q patológica em 34% dos pacientes, demonstrando, pelo ECG, podendo sugerir fibrose miocárdica localizada na região lateral dorsal de VE. Foram separados dois grupos distintos quanto a presença de onda Q patológica: (G1) sem presença de onda Q patológica em derivação V5-V6; (G2) com presença onda Q patológica em derivação V5-V6 (Tabela 6). Os dois grupos eram similares quanto à idade (14,14 \pm 4,70 vs 14,42 \pm 2,64 e $p = 0,8506$) e FEVE (58,06 \pm 9,77% vs 50,10 \pm 17,60% e $p = 0,8365$), assim como na MFMT (53,69 \pm 15,53% vs 50,10 \pm 17,60% e $p = 0,5578$) e GLS -16,74 \pm 2,23% vs -15,47 \pm 4,27% e $p = 0,3861$), GCS -14,56 \pm 4,47 vs -15,79 \pm 5,19, $p = 0,5729$), GRS (24,68 \pm 19,29 vs 29,34 \pm 19,38, $p = 0,6035$) e REGLSi (0,76 \pm 0,20 vs 0,79 \pm 0,41, $p = 0,8487$). Quando analisada a mediana entre os dois grupos não houve diferença entre os grupos com ($p < 0,05$) (Tabela 6).

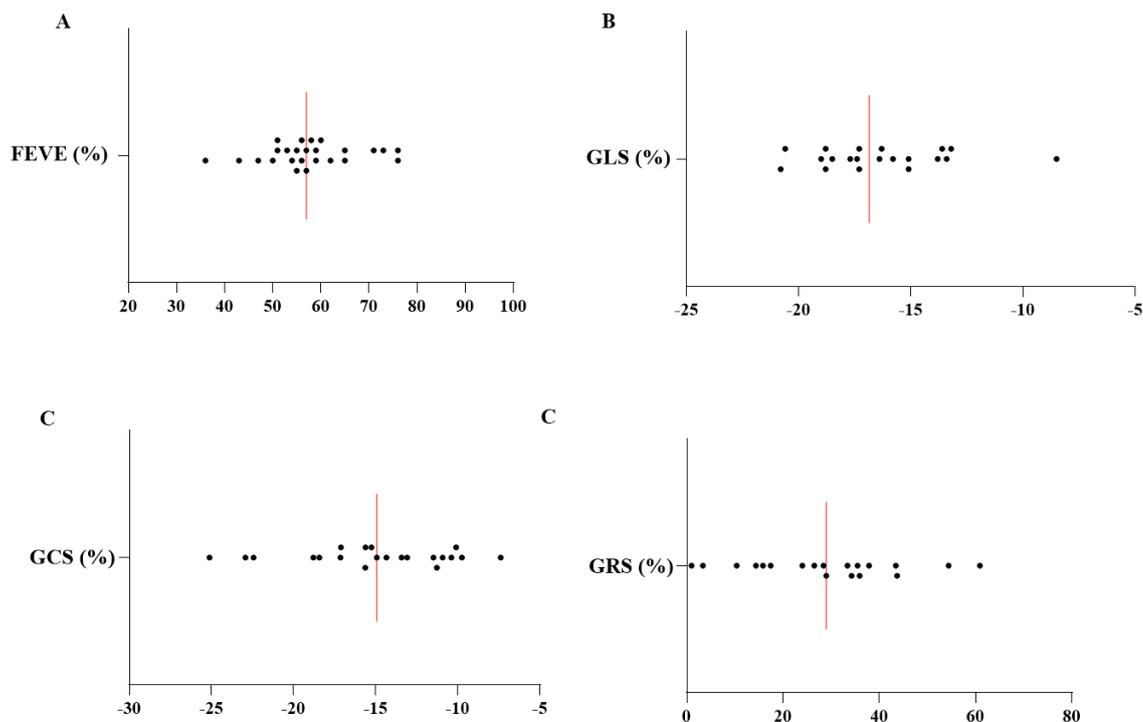
Tabela 6: Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função motora e função cardíaca

Variável	G1 (sem Q V5-V6)	G2 (com Q V5-V6)	<i>p</i>
n	21	11	
IDADE (anos)	14,14 ± 4,70	14,42 ± 2,64	0,8506
MFMT (%)	53,69 ± 15,53	50,10 ± 17,60	0,5578
FEVE (%)	58,06 ± 9,77	57,14 ± 9,94	0,8365
GLS (%)	-16,74 ± 2,23	-15,47 ± 4,27	0,3861
GCS (%)	-14,56 ± 4,47	-15,79 ± 5,19	0,5729
GRS (%)	24,68 ± 19,29	29,34 ± 19,38	0,6035
REGLSi (%)	0,76 ± 0,20	0,79 ± 0,41	0,8487

Legenda: (G1) Sem presença de onda Q patológica em V5-V6; (G2) Presença de onda Q patológica em V5-V6, com as variáveis: idade (**MFMT**) Escore total da medida da função motora; (**FEVE**) Fração de ejeção de VE; (**GLS**) Deformação miocárdica global longitudinal do ventrículo esquerdo; (**GCS**) Deformação miocárdica global do ventrículo esquerdo circunferencial global; (**GRS**) Deformação miocárdica radial global do ventrículo esquerdo; e (**REGLSi**) índice de deformação miocárdica regional. Todas as variáveis, exceto idade, estão representadas em porcentagem. Os resultados não foram significativos ($p > 0.05$ - Teste t).

4.4. Função sistólica global do ventrículo esquerdo

A variável convencional FEVE, a qual mensura a função sistólica de VE dos pacientes, avaliada como média da população, está preservada ($57,80 \pm 9,62\%$). Uma porcentagem pequena de 3 pacientes da amostra (12%) apresentou valores de FEVE inferiores a 50% (Figura 10-A). Quando avaliada por ferramentas avançadas de análise global, tais quais os índices de deformação miocárdica, 15 pacientes (75%) da população apresentou valores de GLS inferiores a -18%, ou seja, reduzidos em relação aos limites de normalidade, como demonstra a figura 10-B (Lang *et al.*, 2015a; Voigt *et al.*, 2015). Quando avaliado o GCS 16 pacientes (79%), a maioria dos pacientes apresentaram valores inferiores ao convencional como normais (-18%; Figura 10 -C) (Skaarup *et al.*, 2022). Os valores de normalidade de GRS ainda carecem de boa definição na literatura, sendo considerados, até o momento, valores normais superiores a 40% e essa alteração, seguindo este critério, esteve presente em 14 pacientes (74%) das amostras (figura 10-D). (Levy *et al.*, 2016).

Figura 10: Dispersão da função sistólica cardíaca global e regional dos pacientes

Legenda: (FEVE) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; (GLS) Deformação miocárdica global longitudinal do ventrículo esquerdo; (GCS) deformação miocárdica global circunferencial do ventrículo esquerdo; (GRS) deformação miocárdica global radial do ventrículo esquerdo. (A) Dispersão da porcentagem da FEVE; (B) Dispersão da porcentagem do GLS; (C) Dispersão da porcentagem do GCS; (D) Dispersão da porcentagem do GRS, FEVE, GLS, GCS e GRS.

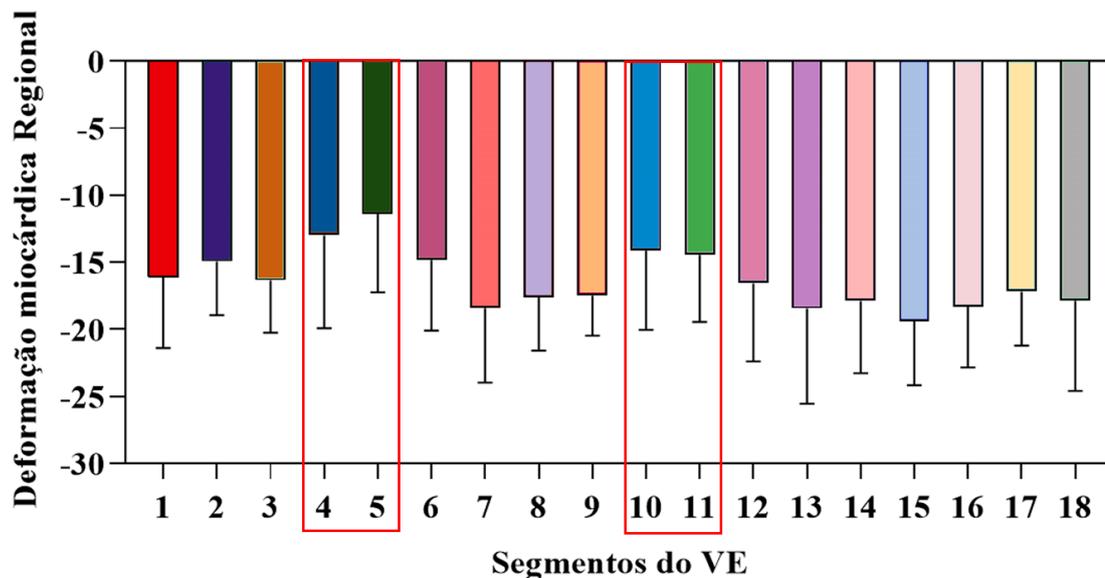
4.5. Função sistólica regional do ventrículo esquerdo

Quando foram analisados os parâmetros da mobilidade segmentar de VE pelo WMSi, apenas 4 pacientes (15%) apresentaram alguma hipocinesia em segmentos de VE. Um paciente com hipocinesia dos segmentos basal íferolateral (segmento 5), médio inferior (segmento 10) e médio inferior (segmento 11). O segundo paciente com hipocinesia apical íferolateral (segmento 17) e de toda a parede lateral (segmentos 2, 8 e 13), e também dos segmentos) médio íferolateral; (12) médio anterolateral (segmentos 11 e 12). Os demais pacientes apresentaram hipocinesia difusa.

Embora ainda não haja definições de valores de normalidade para mensurações de deformação miocárdica regional de VE (REGLS), nesta população foi possível observar valores inferiores de REGLS em segmentos basal inferior (segmento 4; $-13,00 \pm 6,90\%$) e médio inferior (segmento 10; $-14,15 \pm 5,88\%$), e basal íferolateral (segmento 5; $-11,40 \pm 5,83\%$) e médio íferolateral (segmento 11; $-14,45 \pm 5,00\%$), quando comparados com os

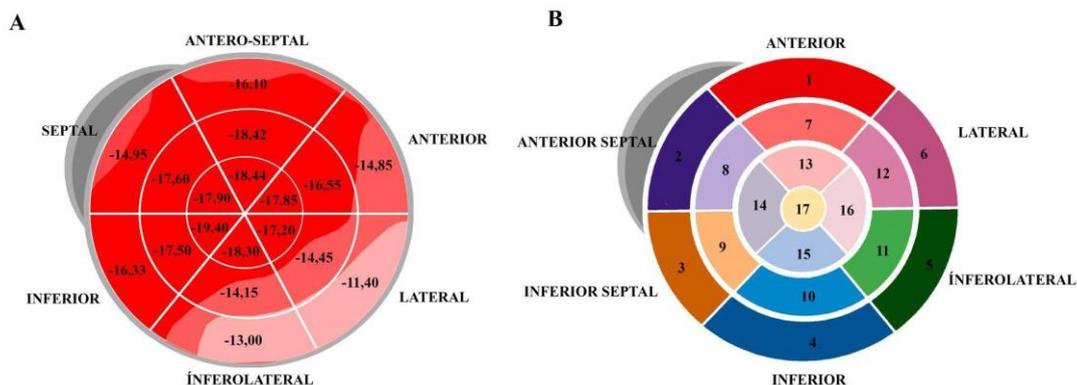
demais segmentos de VE, a média dos segmentos 4, 5, 10 e 11 foi de $-12,90 \pm 3,89$, e dos demais segmentos $-17,30 \pm 3,38$ ($p = 0,0013$; Figuras 11 e 12).

Figura 11: Avaliação dos valores das médias da deformação miocárdica regional dos pacientes



Legenda: Os 18 segmentos foram representados por números: **Legenda:** Os segmentos são: (1) Basal anterior-; (2) Basal anteriorseptal; (3) Basal íferoseptal; (4) Basal inferior (5) Basal íferolateral; (6) Basal anterolateral; (7) Médio anterior, (8) Médio anteroseptal (9) Médio inferior septal; (10) Médio inferior; (11) Médio íferolateral; (12) Médio anterolateral; (13) Apical anterior; (14) Apical anteroseptal; (15) Apical íferoseptal; (16) Apical inferior (17) Apical íferolateral; (18) Apical anterolateral (4,5,10 e 11).

Figura 12: Bulls eye dos valores médios da deformação miocárdica longitudinal regional dos pacientes



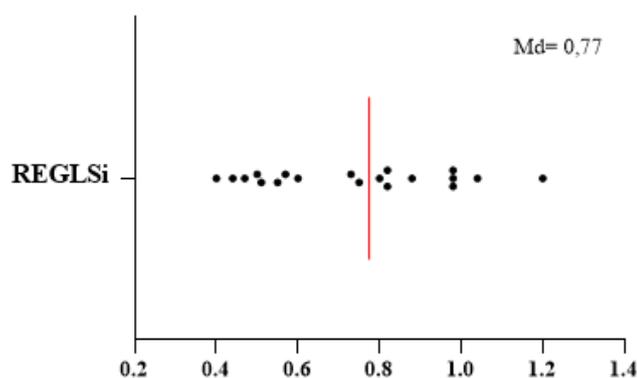
Legenda: (A) Bulls eye com valores médios da deformação miocárdica longitudinal regional (REGLS) do VE (modelo 18 segmentos) em paralelo (B) com o escore de mobilidade segmentar de VE (modelo 17 segmentos).

Para melhor analisar estes resultados de deformação regional, foi criado um índice de comprometimento regional de deformação miocárdica (REGLSi), dividindo os valores de REGLS dos segmentos (4, 10, 5 e 11) pelo valor médio de REGLS dos demais 14 segmentos de VE, de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{REGLSi} = \frac{\text{REGLS (segmentos 4,10,5 e 11)}}{\text{Reg LS (demais de segmentos 14)}}$$

Assim, uma variável contínua adimensional foi criada com intuito de representar o quanto havia de comprometimento de função regional de VE pela análise da deformação miocárdica em cada paciente. A dispersão do REGLSi na população estudada está representada na Figura 13, com a mediana da população em 0,77 (Figura 13).

Figura 13: Dispersão do índice da deformação miocárdica longitudinal regional



Legenda: Dispersão do índice de deformação miocárdica regional. Linha vermelha representa o índice da mediana (Md) de 0,77.

Dois grupos foram então separados de acordo com a mediana da população em **G1**, grupo com valores de REGLSi acima da mediana da população, e o **G2**, grupo com valores de REGLSi abaixo da mediana da população estudada (Tabela 7). Portanto, G1 representa um grupo com menor comprometimento da função regional, enquanto que G2 representa um grupo com maior comprometimento da função regional de VE. Ambos os grupos demonstraram ser similares quanto a idade ($15,00 \pm 3,96$ vs $14,13 \pm 3,61$, $p = 0,4331$), função global miocárdica FEVE, GLS, GCS e GRS ($48,48 \pm 13,99$ vs $53,90 \pm 16,55$ $p = 0,9999$, $-16,56 \pm 3,29$ vs $-16,40 \pm 2,65$, $p = 0,9034$, $-14,21 \pm 3,49$ vs $-15,15 \pm 5,29$, $p = 0,5967$, $22,61 \pm 21,52$ vs $32,82 \pm 14,18$, $p = 0,1712$, respectivamente) e função motora ($48,48 \pm 13,99$ vs $53,90 \pm 16,55$ $p = 0,2489$). Quando analisada a mediana entre os dois grupos não houve diferença entre os grupos com ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação dos valores da média dos dois grupos com as variáveis da função motora e função cardíaca

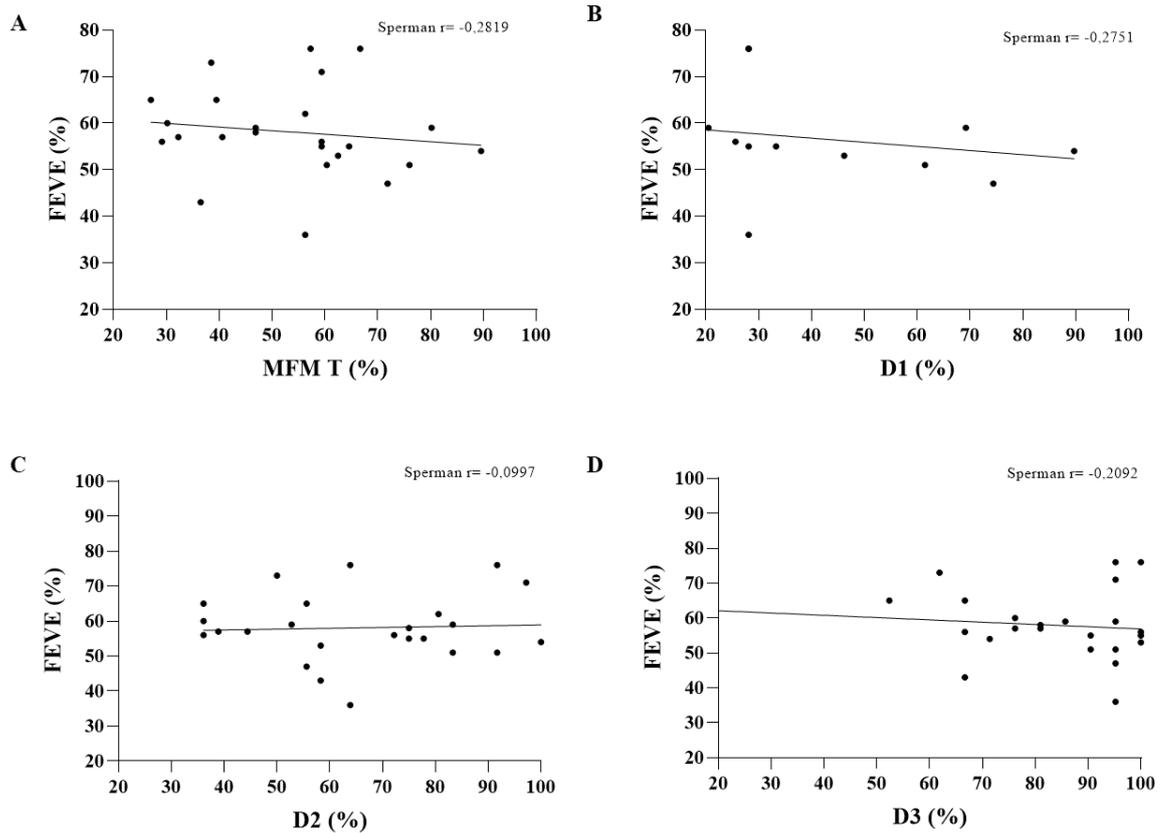
Variável	G1(REGLSi \geq 0,77)	G2 (REGLSi $<$ 0,77)	<i>p</i>
n	10	10	
IDADE (anos)	15,00 \pm 3,96	14,13 \pm 3,61	0,4331
MFMT (%)	48,48 \pm 13,99	53,90 \pm 16,55	0,2489
FEVE (%)	57,06 \pm 10,69	58,44 \pm 9,87	0,7082
GLS (%)	-16,56 \pm 3,29	-16,40 \pm 2,65	0,9034
GCS (%)	-14,21 \pm 3,49	-15,15 \pm 5,29	0,5967
GRS (%)	22,61 \pm 21,52	32,82 \pm 14,18	0,1712

Legenda: (G1) Grupo do índice de deformação miocárdica regional (REGLSi) maior ou igual a mediana (0,77); (G2) Grupo do índice de deformação miocárdica regional (REGLSi) abaixo da mediana (0,77). (MFMT) Deformação miocárdica global longitudinal; (GCS) Deformação miocárdica circunferencial; e (GRS) Deformação miocárdica radial; todos representados em porcentagem exceto idade (anos). Os resultados não foram significativos ($p > 0.05$ - Teste t).

4.6. Correlação entre a escala da medida da função motora com as variáveis de função cardíaca

A MFMT e suas dimensões, D1 (postura de pé e transferências), D2 (função motora proximal) e D3 (motricidade distal), foram comparadas com parâmetros de função sistólica miocárdica globais (FEVE, GLS, GCS e GRS). A correlação de Spearman feita nas variáveis MFMT, D1, D2 e D3 com a FEVE não foi significativa, sendo os valores dessa correlação de, respectivamente, -0,2819, -0,2751, -0,0997 e -0,2092 (Figura 14).

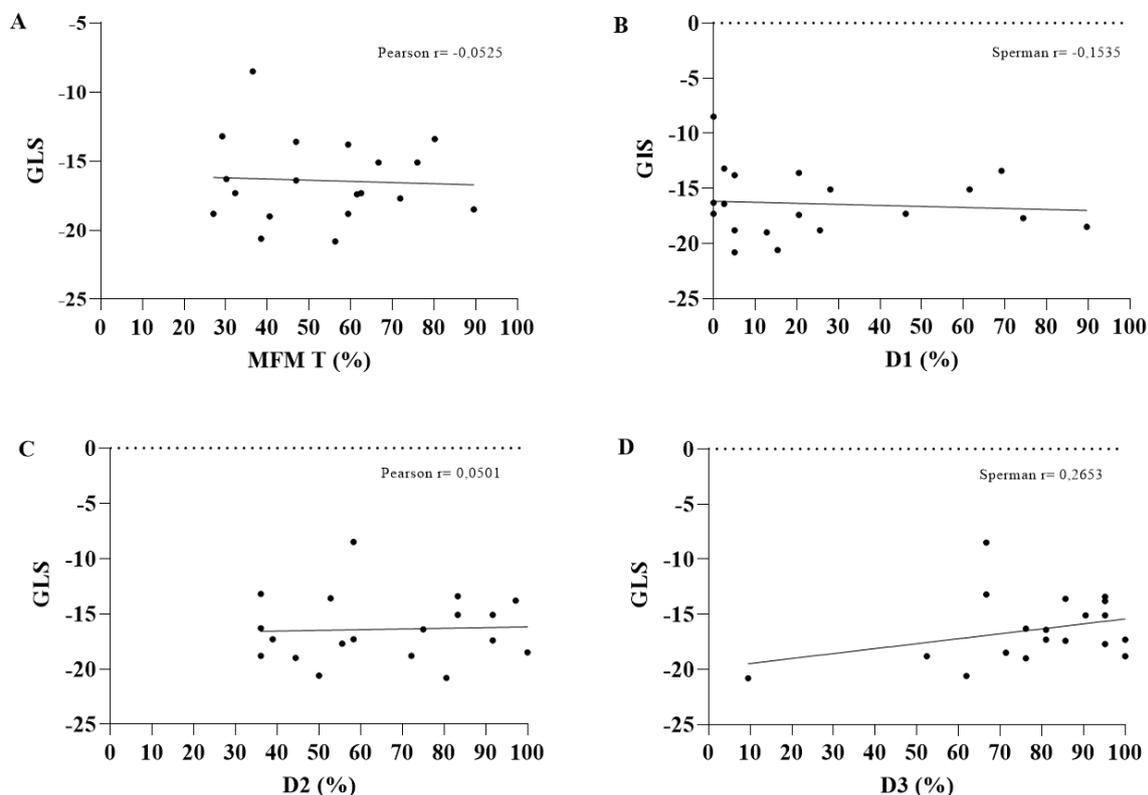
Figura 14- Correlação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com as variáveis da escala da medida da função motora nos pacientes



Legenda: (A) Correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com o escore total da escala da medida da função motora (MFM T); (B) (D1) Dimensão 1 capacidade de pé e transferências; (D2) Dimensão 2 capacidade motora axial e proximal; e (D3) Dimensão 3 capacidades motora distal. (MFM T e GCS e FEVE expresso em porcentagem). Análise de correlação de *Spearman*.

Não houve correlação significativa entre as variáveis MFM T, D1, D2 e D3 com os valores de GLS, com valores r respectivamente ($r = -0,0525, -0,1535, 0,0501, 0,2653$) (Figura 15).

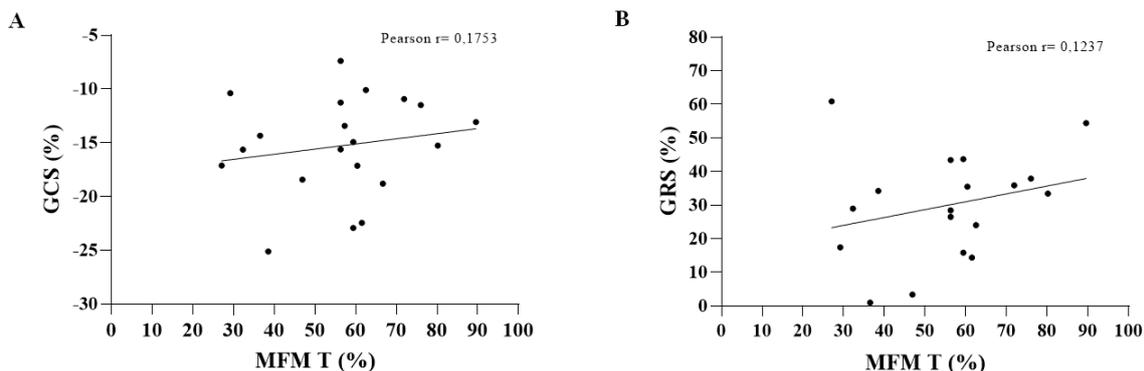
Figura 15- Correlação do escore total da escala da medida da função motora com a deformação miocárdica longitudinal



Legenda: (A) Correlação da deformação miocárdica longitudinal com o escore total da escala da medida da função motora; (B) Correlação da deformação miocárdica longitudinal com a dimensão 1 capacidade de pé e transferências; (C) Correlação da deformação miocárdica longitudinal com a dimensão 2 capacidade motora axial e proximal; (D) Correlação deformação miocárdica longitudinal com a dimensão 3 capacidade motora distal. (MFM T, D1, D2, D3, GLS expressos em porcentagem). Análise de correlação de *Pearson e Spearman*.

Nas análises de entre a MFM T e o GCS e GRS, não houve uma correlação significativa, na qual os valores da correlação de *Pearson* foram, respectivamente, ($r = 0,1753, 0,1237$), conforme demonstrado na Figura 16.

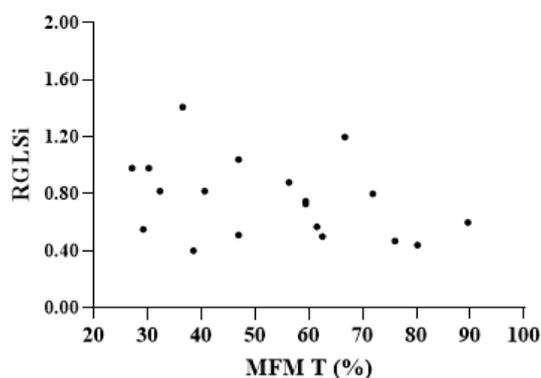
Figura 16- Correlação da escala da medida da função motora com a deformação miocárdica radial e circunferencial



Legenda: (A) Correlação da deformação miocárdica circunferencial com o escore total da escala da medida da função motora (MFM T); (B) Correlação da deformação miocárdica radial com a escore total da escala de medida da função motora. (MFM T e GCS e GRS expressos em porcentagem). Análise de correlação de *Pearson*.

Quando comparado o REGLSi com parâmetros de função motora, MFM T não houve correlação significativa entre as variáveis REGLSi e MFM T, com correlação de *Pearson* de $r = -0,3423$ (Figura 17).

Figura 17- Correlação entre o índice de deformação miocárdica longitudinal regional com a escala da medida da função motora



Legenda: Correlação do índice de deformação miocárdica com o escore total da escala da medida da função motora (MFM T, expresso em porcentagem). Análise de correlação de *Pearson*.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este estudo permitiu a caracterização simultânea da capacidade funcional motora e da função sistólica miocárdica cardíaca em uma população de pacientes com DMD de um único centro de referência e de nível terciário do SUS no Brasil. A função motora avaliada pela escala MFM estava reduzida no presente estudo, de modo semelhante a outras populações estudadas em outros países (Vuillerot *et al.*, 2010; Vuillerot *et al.*, 2012). Do ponto de vista cardiovascular, a população caracterizou-se por apresentar alterações eletrocardiográficas em grande proporção, tais como onda R ampla em V1 e presença de ondas Q patológicas em V5-V6. A função sistólica global do VE, quando avaliada por métodos convencionais como a FEVE, ainda se encontrava preservada na maioria dos pacientes; porém, quando avaliada por métodos avançados como a deformação miocárdica global em seus vários eixos, apresentava valores inferiores aos considerados como normais para populações gerais. Ainda, foi possível detectar alterações significativas em função sistólica regional do VE pela técnica avançada de análise de deformação miocárdica regional (REGLS). O comprometimento na função motora dos pacientes com DMD e as alterações cardíacas, tanto globais como regionais, não demonstraram correlação significativa no tempo de estudo temporalmente, quando avaliados pela MFM e ECO.

A MFM permite monitorar a evolução dos pacientes com DMD, e neste estudo, observou-se um escore total de 52%, indicando que os pacientes da amostra apresentaram baixa funcionalidade. O mesmo padrão foi observado em outro estudo prospectivo, no qual 41 pacientes com DMD foram avaliados em duas ocasiões, com um intervalo de um ano entre as avaliações. Nesse estudo, a pontuação média total na MFM foi de 43%, com uma idade média de 14 anos. Desses pacientes, apenas 11 ainda eram capazes de deambular (Vuillerot *et al.*, 2010). A literatura demonstra que a perda da capacidade de andar ocorre geralmente entre os 10 e 12 anos, e à medida que os pacientes envelhecem, a função motora é ainda mais comprometida (Allsop & Ziter, 1981; Eagle *et al.*, 2002). Da mesma forma, a maioria dos pacientes neste estudo, com uma média de 14 anos de idade, já não possuía essa capacidade, restando apenas três pacientes com marcha independente.

No que diz respeito à análise das dimensões pela escala MFM, a dimensão D1 (capacidade motora de ficar de pé e realizar transferências) apresentou o maior comprometimento, com uma pontuação total de 24%. Esse achado está de acordo com outros estudos, um dos quais relatou maiores comprometimentos na dimensão D1, sugerindo que isso pode indicar a progressão da doença nos primeiros anos (Vuillerot *et al.*, 2010). A D1

demonstrou maior sensibilidade a mudanças nos testes clínicos (Nagy *et al.*, 2020). Pontuações da D1 próximas de 40%, juntamente com um escore total da MFM de 70%, podem prever a perda da capacidade de andar um ano antes de ocorrer (Vuillerot *et al.*, 2010). No entanto, isso não se aplica da mesma forma às outras dimensões, 2 e 3, nas quais, em estágios iniciais da DMD, pode haver um período no qual algumas funções motoras precisas, como agarrar objetos ou realizar movimentos finos das mãos, ainda não foram amplamente afetadas. Isso se deve à variabilidade na progressão da doença entre os pacientes ou à capacidade da musculatura de compensar a perda de função por meio de adaptações motoras (Vuillerot *et al.*, 2010).

No contexto deste estudo, conduzido de forma transversal, foi realizada uma avaliação em 33 pacientes com uma idade média de 14 anos. Os resultados revelaram valores reduzidos na função motora, onde a MFM total alcançou 52%, a D1 registrou 24%, a D2 obteve 67%, e a D3 apresentou 80%. É importante destacar que a maioria expressiva da amostra (91%) enfrentou dificuldades na deambulação, devido à idade mais avançada e ao maior grau de comprometimento motor observado nos pacientes. Em contraste, em um estudo retrospectivo conduzido ao longo de 11 anos no ambulatório de Fisioterapia em Distrofias Musculares do CER-HCFMRP-USP, a análise envolveu 32 pacientes com uma idade média de 10 anos. Os resultados apontaram para uma função motora preservada, com valores mais elevados na MFM total e suas dimensões (81% na MFM total, 58% na D1, 97% na D2 e 94% na D3) (Petian-Alonso *et al.*, 2022). Nesse grupo, somente 53% dos pacientes não eram capazes de deambular. Isso sugere que, no segundo estudo, o comprometimento motor não havia atingido níveis tão graves como foi observado neste presente estudo.

A cardiomiopatia é uma complicação grave e comum na DMD, geralmente surgindo após os 18 anos, predominantemente na forma de cardiomiopatia dilatada com fibrose progressiva na parede lateral do VE (Frankel & Rosser, 1976). Embora os sintomas de insuficiência cardíaca geralmente apareçam em estágios avançados devido à redução da funcionalidade, a cardiomiopatia pode se desenvolver mais cedo, embora seja sintomática em apenas cerca de 15% dos casos antes dos 14 anos. Porém, em pacientes com mais de 18 anos, a maioria apresenta envolvimento cardíaco, com 57% manifestando sintomas perceptíveis. (Nigro *et al.*, 1990). A identificação precoce da cardiomiopatia na DMD é desafiadora, e a avaliação da FEVE muitas vezes reflete um estágio avançado da doença, tornando-a irreversível. Estudos anteriores demonstraram que, embora um número significativo de pacientes tenha FEVE de 35%, a administração de medicamentos como IECA e BB tem sido subutilizada (Kisel *et al.*, 2023). Neste estudo, observou-se uma taxa ainda mais baixa de uso desses medicamentos, com 27% dos pacientes utilizando IECA e 15% em uso de BB, enquanto

28% do total de pacientes estudados apresentavam (FEVE <50%). Isso sugere uma utilização menos frequente dessas medicações no tratamento da IC na DMD em comparação com outras causas de IC com FEVE reduzida. Além disso, ao contrário de estudos anteriores que sugeriram disfunção diastólica precoce (Cho, Lee, Lee, & Shin, 2018; Markham *et al.*, 2006), nossa pesquisa não identificou alterações na função diastólica entre pacientes.

Pacientes com DMD podem manifestar várias alterações no ECG, como ondas R amplas em V1, ondas Q patológicas em V5-V6, bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e disfunções autonômicas. Correlações entre essas alterações e a substituição por tecido fibrótico no VE, principalmente nas regiões póstero-basais, foram identificadas precocemente, mesmo por meio de estudos anatomopatológicos, antes da disponibilidade de métodos de imagem cardiovascular (Sanyal *et al.*, 1978). A maioria dos pacientes estudados na amostra, embora mantendo a função sistólica global preservada, apresentava alterações no ECG, como ondas R amplas em V1 (75%) e ondas Q patológicas em V5-V6 (34%), em concordância com estudos anteriores (Frankel & Rosser, 1976; Tang *et al.*, 2022). Esses achados sugerem que as alterações no ECG podem ocorrer precocemente em relação à dilatação ventricular e à disfunção sistólica. A presença da proteína distrofina nas fibras de *Purkinje* é uma possível explicação para as alterações elétricas precoces nesta população, mesmo quando comparadas a outras causas de cardiomiopatias em crianças (Tang *et al.*, 2022), e isso ocorre antes do aparecimento de fibrose miocárdica significativa (James *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2010).

Quando os dois grupos de pacientes deste estudo foram divididos em relação à presença ou ausência da onda Q patológica em V5-V6, não se observou relação com a idade dos pacientes, a FEVE ou as alterações na função sistólica global do VE avaliadas pelo GLS. Pesquisas anteriores também indicaram que as alterações no ECG podem ser indicativas da presença de cardiomiopatia associada à DMD em populações com diversas causas de dilatação e disfunção ventricular, embora com baixa especificidade (Shah *et al.*, 2010). A presença de ondas R amplas em V1 pode também ser interpretada como um sinal de sobrecarga do ventrículo direito (VD), como ocorre em outras situações clínicas. No entanto, estudos anteriores não encontraram correlações entre essas alterações e o VD (Thrush, Edward, Flanigan, Mendell, & Allen, 2013). Isso ocorre porque a avaliação do VD por métodos de imagem é frequentemente desafiadora na literatura em Cardiologia. Em estudos que avaliaram a função do VE por meio de RCM, embora tenham detectado alterações no ECG, não ofereceram análises das dimensões e da função do VD (Prakash *et al.*, 2022). A maioria dos pacientes exibia essa alteração no ECG (R ampla em V1), mas nenhum deles demonstrou, por meio da ECO, sinais de dilatação ou disfunção do VD, embora a análise fosse subjetiva. Outra

confusão comum nos laudos de ECG, devido à onda R ampla em V1, é a interpretação desse achado como representativo de hipertrofia septal. No entanto, nenhum dos pacientes avaliados neste estudo apresentou aumento na espessura miocárdica do septo interventricular. Portanto, embora não possam ser considerados conclusivos, os achados deste estudo fortalecem a hipótese de que as ondas R amplas em V1 podem ser um sinal eletrocardiográfico que reflete uma alteração na geração de vetor em regiões dorsais do VE.

A avaliação da função cardíaca através de métodos de imagem é fundamental na prática clínica, com a ecocardiografia sendo uma escolha comum devido à sua acessibilidade e custo relativamente baixo. No entanto, a qualidade das imagens é crucial para a análise, e isso pode ser um desafio em pacientes com DMD devido a deformidades torácicas adquiridas, como cifose e escoliose, juntamente com a obesidade, que podem dificultar a obtenção de janelas ecocardiográficas ideais (Markham *et al.*, 2006). Nesse contexto, a ressonância magnética cardíaca (RCM) oferece uma alternativa com maior definição bidimensional, mas seu custo e a necessidade, muitas vezes, de sedação em pacientes pediátricos podem ser limitações (Topaloglu, Gloss, Moxley, Ashwal, & Oskoui, 2016). Estudos anteriores sugerem que a Ressonância Magnética Cardíaca (RCM) pode ser mais eficaz do que a ECO na detecção de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), permitindo ainda a quantificação da fibrose intramiocárdica, principalmente nas regiões pósterobasais do VE (Prakash *et al.*, 2022). No entanto, a disponibilidade e a viabilidade da RCM para exames sequenciais de acompanhamento podem ser limitadas. Avanços na ecocardiografia, como a análise de deformação miocárdica (Mulvagh *et al.*, 2008), revelaram que pacientes com DMD frequentemente apresentam redução na deformação miocárdica global, incluindo GLS, GCS e GRS, em comparação com controles da mesma faixa etária (Spurney *et al.*, 2015). Essas alterações são observadas mesmo em pacientes com parâmetros ecocardiográficos convencionais normais, destacando a sensibilidade dessas técnicas para a detecção precoce de disfunção cardíaca em indivíduos com DMD (Cho *et al.*, 2018).

Estudos prospectivos em pacientes com DMD são desafiadores devido à sua raridade, o que dificulta a avaliação da progressão da doença, incluindo a sobrevivência e a insuficiência cardíaca (Lechner *et al.*, 2023). No entanto, estudos em modelos animais, como camundongos e cães, desempenham um papel crucial na compreensão do desenvolvimento da cardiomiopatia na DMD e na avaliação da eficácia de possíveis terapias. Esses estudos revelaram o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada em animais mais velhos, bem como aumentos na fibrose cardíaca intersticial e alterações na função miocárdica regional, mesmo quando a função cardíaca global permaneceu preservada, fornecendo informações valiosas para a

compreensão da DMD em pacientes humanos (Chetboul *et al.*, 2004; Quinlan *et al.*, 2004). As alterações na deformação miocárdica global precedem a redução FEVE. Dada a dificuldade na obtenção de imagens apicais do VE devido às limitações na janela ecocardiográfica, o uso de imagens GCS e GRS a partir de projeções paraesternais é uma alternativa viável para detectar precocemente a disfunção sistólica, conforme evidenciado em estudos anteriores (Amedro *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2020; Spurney *et al.*, 2015).

Os resultados do presente estudo permitiram a análise detalhada da função regional do VE, pelos métodos convencionais de ECO, incluindo a mobilidade segmentar e WMSi, bem como pelas técnicas avançadas de REGLS. As análises de WMSi são robustas não apenas no diagnóstico, mas também na definição prognóstica em outras doenças, como a doença isquêmica miocárdica, que apresenta um aspecto regionalizado (Jurado-Roman *et al.*, 2019). Em um estudo, foram comparadas várias técnicas para avaliar a função ventricular cardíaca, incluindo o *speckle tracking*, a FEVE e o índice de mobilidade segmentar do VE (WMSi). Os resultados desse estudo apontaram que o *strain* global longitudinal (GLS) se destacou como superior na identificação precoce de alterações miocárdicas em comparação com a FEVE e o WMSi (Stanton, Leano, & Marwick, 2009). Como apontado acima, estudos prévios demonstram a limitação da análise de WMS do VE pela ECO nesta população de pacientes. Uma pequena proporção dos pacientes estudados neste estudo apresentou alterações na WMS do VE quando avaliada qualitativamente pelo ECO convencional, mesmo que esses pacientes já demonstrassem sinais evidentes de cardiomiopatia, como as alterações no ECG. O papel da análise de REGLS em outras situações clínicas de cardiomiopatias isquêmicas e não isquêmicas de VE tem sido demonstrado (Gomes *et al.*, 2016; Rapezzi & Fontana, 2019; Romano *et al.*, 2020). No entanto, os índices de REGLS são bastante dependentes de software de análises (Risum *et al.*, 2012; Voigt & Cvijic, 2019; Voigt *et al.*, 2015) e tem ainda alta variabilidade e dispersão, o que ainda dificulta a definição de valores de normalidade e a aplicabilidade clínica imediata desta ferramenta (Manganaro *et al.*, 2019). Nesta amostra de pacientes, foram identificados menores valores de REGLS nos segmentos basal inferior (segmento 4) e médio inferior (segmento 10), e basal íferolateral (segmento 5) e médio íferolateral (segmento 11), quando comparados com os demais quatorze segmentos do VE com diferença estatística. Dessa forma, o índice de deformação miocárdica regional (REGLSi) foi criado para uma avaliação mais precisa das alterações regionais. Iniciativas semelhantes foram aplicadas em outras cardiomiopatias com alterações segmentares de VE (Rapezzi & Fontana, 2019). Quando analisados os dois grupos com base no REGLSi acima ou abaixo da mediana do grupo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação às

variáveis: idade, FEVE, GLS, GCS, GRS. Logo, entre os pacientes com preservação dos parâmetros de função sistólica global, identificam-se alguns com disfunção regional. Há raros estudos da função regional de pacientes com DMD pelo REGLS, um deles demonstrou alterações em segmentos septo inferior e inferior de VE (Mertens *et al.*, 2008).

Dada a progressão de disfunções motoras e cardíacas nos pacientes com DMD e a necessidade de avaliação de função cardíaca por métodos de imagem complexos (ECO e RCM), postulamos que a identificação de uma correlação entre essas duas disfunções, cardíaca e esquelética, seria de interesse clínico. Portanto, a evolução da disfunção esquelética poderia servir como um sinal de alerta para a detecção precoce da disfunção cardíaca. Até o momento, nenhum outro estudo avaliou a correlação entre as variáveis de medição dessas funções. No entanto, não foi observada uma correlação linear significativa entre as variáveis de função motora estudadas aqui, como MFM T ou suas dimensões D1, D2 e D3, e as variáveis de função ventricular do VE avaliadas pela ECO, quer sejam as convencionais, como a FEVE, ou as avançadas de deformação miocárdica, como o GLS, GCS, GRS, ou ainda o REGLSi. Além disso, ao separar os pacientes com base nas medidas de MFM T acima ou abaixo da mediana dessa população, observou-se diferença apenas na idade, não sendo encontradas diferenças significativas em relação a características como FEVE, GLS, GCS, GRS ou ainda REGLSi. Portanto, esses resultados sugerem que, mesmo quando os pacientes com DMD são divididos em grupos com diferentes níveis de comprometimento motor, ainda não é possível estabelecer uma relação entre a MFM e as medidas de função sistólica ventricular global ou regional do VE.

5.1. Limitações do Estudo

Uma das limitações deste trabalho é o número limitado de pacientes, que pode dificultar estudos de índices com maior variabilidade de dispersão, do ponto de vista estatístico.

No entanto, é preciso considerar que a amostra, que foi construída por conveniência, é semelhante à da maioria dos outros estudos de centro único publicados. Outro fato é que este estudo foi realizado em um centro terciário, no qual a maioria dos pacientes era de outras cidades, dificultando a vinda até o hospital para realização da pesquisa.

Estudos multicêntricos nesta população, se objetivaram avaliar *Strain* pela ECO devem cuidar para similaridade de aquisição de imagens e de softwares de análises. Ainda, a limitação de aquisição de imagens em alguns pacientes, embora também coerente com outros estudos publicados, deve ser considerada.

Os pacientes deste estudo não foram avaliados de forma sistemática e científica com RCM, embora alguns possam ter realizado este exame por indicação clínica.

5.2. Aplicações Clínicas

Como as atuais diretrizes apenas iniciam terapia medicamentosa cardioprotetora após a queda na FEVE pelo ECO ou outros métodos, e considerando a alta mortalidade da doença por causas cardiovasculares, este trabalho reforça a necessidade da detecção precoce da disfunção miocárdica por técnicas avançadas de ECO. Ainda, reforça a necessidade de valorização dos achados de ECG nesta população. Com o avançar das informações científicas, e futuros exames prospectivos e que tragam informações prognósticas, talvez os métodos de análise de deformação miocárdica pela ECO possam se consolidar como variáveis robustas para a indicação de medicamentos cardioprotetores, antes da queda da FEVE.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Não foi encontrada uma correlação linear entre disfunção motora e ventricular através das ferramentas utilizadas. Além disso, foram observadas alterações precoces e significativas em métodos simples, como o eletrocardiograma (ECG), que mostrou um R amplo em V1 e ondas Q patológicas em V5-V6, sugerindo possível cardiomiopatia. Por outro lado, a análise de deformação miocárdica (*Strain*) revelou alterações significativas tanto globalmente (GLS, GCS e GRS) quanto regionalmente no ventrículo esquerdo (REGLS), especialmente nos segmentos inferiores e íferolaterais, que podem ser quantificadas de forma objetiva.

Os pacientes estudados, mesmo em idades jovens, exibiram uma funcionalidade motora reduzida conforme avaliada pela escala MFM T e suas dimensões.

7. REFERÊNCIAS

- Ahn, A. H., & Kunkel, L. M. (1993). The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat Genet*, 3(4), 283-291. doi: 10.1038/ng0493-283
- Allen, H. D., Flanigan, K. M., Thrush, P. T., Dvorchik, I., Yin, H., Canter, C., . . . Mendell, J. R. (2013). A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr*, 5. doi: 10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865
- Allsop, K. G., & Ziter, F. A. (1981). Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy. *Arch Neurol*, 38(7), 406-411. doi: 10.1001/archneur.1981.00510070040004
- Amedro, P., Vincenti, M., De La Villeon, G., Lavastre, K., Barrea, C., Guillaumont, S., . . . Lacampagne, A. (2019). Speckle-Tracking Echocardiography in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 32(3), 412-422. doi: 10.1016/j.echo.2018.10.017
- American Academy of Pediatrics Section on, C., & Cardiac, S. (2005). Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*, 116(6), 1569-1573. doi: 10.1542/peds.2005-2448
- Ashwath, M. L., Jacobs, I. B., Crowe, C. A., Ashwath, R. C., Super, D. M., & Bahler, R. C. (2014). Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol*, 114(2), 284-289. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.038
- Berard, C., Payan, C., Hodgkinson, I., Fermanian, J., & Group, M. F. M. C. S. (2005). A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord*, 15(7), 463-470. doi: 10.1016/j.nmd.2005.03.004
- Biggar, W. D., Harris, V. A., Eliasoph, L., & Alman, B. (2006). Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord*, 16(4), 249-255. doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.010
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., . . . Group, D. M. D. C. C. W. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*, 17(4), 347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
- Brooke, M. H., Fenichel, G. M., Griggs, R. C., Mendell, J. R., Moxley, R., Miller, J. P., & Province, M. A. (1983). Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve*, 6(2), 91-103. doi: 10.1002/mus.880060204
- Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., . . . Group, D. M. D. C. C. W. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 9(1), 77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
- Chetboul, V., Escriou, C., Tessier, D., Richard, V., Pouchelon, J. L., Thibault, H., . . . Derumeaux, G. (2004). Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 25(21), 1934-1939. doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.007
- Cho, M. J., Lee, J. W., Lee, J., & Shin, Y. B. (2018). Evaluation of Early Left Ventricular Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *Pediatr Cardiol*, 39(8), 1614-1619. doi: 10.1007/s00246-018-1938-0
- Ciafaloni, E., Fox, D. J., Pandya, S., Westfield, C. P., Puzhankara, S., Romitti, P. A., . . . Moxley, R. T. (2009). Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from

- the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*, 155(3), 380-385. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007
- Connuck, D. M., Sleeper, L. A., Colan, S. D., Cox, G. F., Towbin, J. A., Lowe, A. M., . . . Pediatric Cardiomyopathy Registry Study, G. (2008). Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*, 155(6), 998-1005. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.018
- D'Amario, D., Amodeo, A., Adorisio, R., Tiziano, F. D., Leone, A. M., Perri, G., . . . Crea, F. (2017). A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart*, 103(22), 1770-1779. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311269
- Duboc, D., Meune, C., Lerebours, G., Devaux, J. Y., Vaksman, G., & Becane, H. M. (2005). Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 45(6), 855-857. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.078
- Duboc, D., Meune, C., Pierre, B., Wahbi, K., Eymard, B., Toutain, A., . . . Becane, H. M. (2007). Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*, 154(3), 596-602. doi: 10.1016/j.ahj.2007.05.014
- Eagle, M., Baudouin, S. V., Chandler, C., Giddings, D. R., Bullock, R., & Bushby, K. (2002). Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*, 12(10), 926-929. doi: 10.1016/s0960-8966(02)00140-2
- Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *Lancet*, 359(9307), 687-695. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7
- Fayssoil, A., Ben Yaou, R., Ognà, A., Chaffaut, C., Leturcq, F., Nardi, O., . . . Annane, D. (2018). Left bundle branch block in Duchenne muscular dystrophy: Prevalence, genetic relationship and prognosis. *PLoS One*, 13(1), e0190518. doi: 10.1371/journal.pone.0190518
- Farsalinos, K. E., Daraban, A. M., Ünlü, S., Thomas, J. D., Badano, L. P., & Voigt, J. U. (2015). Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(10), 1171-1181. doi: 10.1016/j.echo.2015.06.011
- Feingold, B., Mahle, W. T., Auerbach, S., Clemens, P., Domenighetti, A. A., Jefferies, J. L., . . . Stroke, C. (2017). Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136(13), e200-e231. doi: 10.1161/CIR.0000000000000526
- Feng, J., Yan, J. Y., Buzin, C. H., Sommer, S. S., & Towbin, J. A. (2002). Comprehensive mutation scanning of the dystrophin gene in patients with nonsyndromic X-linked dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 40(6), 1120-1124. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02126-5
- Florian, A., Ludwig, A., Engelen, M., Waltenberger, J., Rosch, S., Sechtem, U., & Yilmaz, A. (2014). Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16(1), 81. doi: 10.1186/s12968-014-0081-1
- Frankel, K. A., & Rosser, R. J. (1976). The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol*, 7(4), 375-386. doi: 10.1016/s0046-8177(76)80053-6

- Frommelt, P. C. (2006). Echocardiographic measures of diastolic function in pediatric heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 21(3), 194-199. doi: 10.1097/01.hco.0000221580.63996.93
- Gomes, V. A., Alves, G. F., Hadlich, M., Azevedo, C. F., Pereira, I. M., Santos, C. R., . . . Saraiva, R. M. (2016). Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*, 29(7), 679-688. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.007
- Hafner, P., Schmidt, S., Schadelin, S., Rippert, P., Hamroun, D., Fabien, S., . . . Group, M. F. M. r. S. (2022). Implementation of Motor Function Measure score percentile curves - Predicting motor function loss in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 36, 78-83. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.11.004
- Hor, K. N., Kissoon, N., Mazur, W., Gupta, R., Ittenbach, R. F., Al-Khalidi, H. R., . . . Benson, D. W. (2015). Regional circumferential strain is a biomarker for disease severity in duchenne muscular dystrophy heart disease: a cross-sectional study. *Pediatr Cardiol*, 36(1), 111-119. doi: 10.1007/s00246-014-0972-9
- James, J., Kinnett, K., Wang, Y., Ittenbach, R. F., Benson, D. W., & Cripe, L. (2011). Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord*, 21(7), 462-467. doi: 10.1016/j.nmd.2011.04.005
- Jurado-Roman, A., Agudo-Quilez, P., Rubio-Alonso, B., Molina, J., Diaz, B., Garcia-Tejada, J., . . . Tello, R. (2019). Superiority of wall motion score index over left ventricle ejection fraction in predicting cardiovascular events after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 8(1), 78-85. doi: 10.1177/2048872616674464
- Kamdar, F., & Garry, D. J. (2016). Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 67(21), 2533-2546. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081
- Kisel, J., Ballard, E., Suh, E. S., Hart, N., Kapetanakis, S., Srivastava, S., . . . Steier, J. (2023). Cardioprotective medication in Duchenne muscular dystrophy: a single-centre cohort study. *J Thorac Dis*, 15(2), 812-819. doi: 10.21037/jtd-22-1528
- Kisslo, J. *et al.* Strain Basics and Global Longitudinal Strain. In: Nihotyannopoulos, P.; KISSLO, J. *Echocardiography*. London: Springer, 2010.
- Konagaya, M., & Takayanagi, T. (1986). Regularity in the change of serum creatine kinase level in Duchenne muscular dystrophy. A study with long-term follow-up cases. *Jpn J Med*, 25(1), 2-8. doi: 10.2169/internalmedicine1962.25.2
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015a). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(3), 233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015b). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39 e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Lechner, A., Herzig, J. J., Kientsch, J. G., Kohler, M., Bloch, K. E., Ulrich, S., & Schwarz, E. I. (2023). Cardiomyopathy as cause of death in Duchenne muscular dystrophy: a longitudinal observational study. *ERJ Open Res*, 9(5). doi: 10.1183/23120541.00176-2023
- Levy, P. T., Machefsky, A., Sanchez, A. A., Patel, M. D., Rogal, S., Fowler, S., . . . 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. *J Am Soc Echocardiogr*, 29(3), 209-225 e206. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.016
- Mah, J. K., Korngut, L., Fiest, K. M., Dykeman, J., Day, L. J., Pringsheim, T., & Jette, N. (2016). A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*, 43(1), 163-177. doi: 10.1017/cjn.2015.311
- Manganaro, R., Marchetta, S., Dulgheru, R., Ilardi, F., Sugimoto, T., Robinet, S., . . . Lancellotti, P. (2019). Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20(5), 582-590. doi: 10.1093/ehjci/jey188
- Markham, L. W., Michelfelder, E. C., Border, W. L., Houry, P. R., Spicer, R. L., Wong, B. L., . . . Cripe, L. H. (2006). Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 19(7), 865-871. doi: 10.1016/j.echo.2006.02.003
- McDonald, C. M., Wei, L. J., Flanigan, K. M., Elfring, G., Trifillis, P., Muntoni, F., . . . Group, A. D. S. (2021). Evaluating longitudinal therapy effects via the North Star Ambulatory Assessment. *Muscle Nerve*, 64(5), 614-619. doi: 10.1002/mus.27396
- Mendell, J. R., Khan, N., Sha, N., Eliopoulos, H., McDonald, C. M., Goemans, N., . . . Eteplirsen Study, G. (2021). Comparison of Long-term Ambulatory Function in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Treated with Eteplirsen and Matched Natural History Controls. *J Neuromuscul Dis*, 8(4), 469-479. doi: 10.3233/JND-200548
- Mendell, J. R., Shilling, C., Leslie, N. D., Flanigan, K. M., al-Dahhak, R., Gastier-Foster, J., . . . Weiss, R. B. (2012). Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 71(3), 304-313. doi: 10.1002/ana.23528
- Mertens, L., Ganame, J., Claus, P., Goemans, N., Thijs, D., Eyskens, B., . . . Buyse, G. (2008). Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 21(9), 1049-1054. doi: 10.1016/j.echo.2008.03.001
- Mirea, O., Pagourelas, E. D., Duchenne, J., Bogaert, J., Thomas, J. D., Badano, L. P., . . . Force, E. A.-A.-I. S. T. (2018). Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(1), 15-24. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.027
- Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., . . . Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 32(1), 1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004
- Mollema, S. A., Nucifora, G., & Bax, J. J. (2009). Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart*, 95(21), 1732-1745. doi: 10.1136/hrt.2008.161836
- Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., . . . Zamorano, J. L. (2011). Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 24(3), 277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015
- Mori, K., Edagawa, T., Inoue, M., Nii, M., Nakagawa, R., Takehara, Y., . . . Tatara, K. (2004). Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are noninvasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 17(4), 322-329. doi: 10.1016/j.echo.2003.12.016

- Mulvagh, S. L., Rakowski, H., Vannan, M. A., Abdelmoneim, S. S., Becher, H., Bierig, S. M., . . . American Society of, E. (2008). American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, *21*(11), 1179-1201; quiz 1281. doi: 10.1016/j.echo.2008.09.009
- Nagy, S., Schadelin, S., Hafner, P., Bonati, U., Scherrer, D., Ebi, S., . . . Fischer, D. (2020). Longitudinal reliability of outcome measures in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, *61*(1), 63-68. doi: 10.1002/mus.26690
- Nigro, G., Comi, L. I., Politano, L., & Bain, R. J. (1990). The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*, *26*(3), 271-277. doi: 10.1016/0167-5273(90)90082-g
- Pastore, C. A., Pinho, J. A., Pinho, C., Samesima, N., Pereira Filho, H. G., Kruse, J. C., . . . Atanes, S. M. (2016). [Not Available]. *Arq Bras Cardiol*, *106*(4 Suppl 1), 1-23. doi: 10.5935/abc.20160054
- Petian-Alonso, D. C., de Castro, A. C., Queiroz Davoli, G. B., Martinez, E. Z., & Mattiello-Sverzut, A. C. (2022). Defining ambulation status in patients with Duchenne muscular dystrophy using the 10-metre walk test and the motor function measure scale. *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638288.2022.2112098.
- Prakash, N., Suthar, R., Sihag, B. K., Debi, U., Kumar, R. M., & Sankhyan, N. (2022). Cardiac MRI and Echocardiography for Early Diagnosis of Cardiomyopathy Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr*, *10*, 818608. doi: 10.3389/fped.2022.818608
- Quinlan, J. G., Hahn, H. S., Wong, B. L., Lorenz, J. N., Wensch, A. S., & Levin, L. S. (2004). Evolution of the mdx mouse cardiomyopathy: physiological and morphological findings. *Neuromuscul Disord*, *14*(8-9), 491-496. doi: 10.1016/j.nmd.2004.04.007
- Rapezzi, C., & Fontana, M. (2019). Relative Left Ventricular Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: Is it Just Amyloid Infiltration? *JACC Cardiovasc Imaging*, *12*(7 Pt 1), 1174-1176. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.007
- Risum, N., Ali, S., Olsen, N. T., Jons, C., Khouri, M. G., Lauridsen, T. K., . . . Kisslo, J. (2012). Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr*, *25*(11), 1195-1203. doi: 10.1016/j.echo.2012.08.007
- Romano, M. M. D., Moreira, H. T., Marin-Neto, J. A., Baccelli, P. E., Alenezi, F., Klem, I., . . . Velazquez, E. J. (2020). Early impairment of myocardial deformation assessed by regional speckle-tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease without fibrosis detected by cardiac magnetic resonance. *PLoS Negl Trop Dis*, *14*(11), e0008795. doi: 10.1371/journal.pntd.0008795
- Romfh, A., & McNally, E. M. (2010). Cardiac assessment in duchenne and becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep*, *7*(4), 212-218. doi: 10.1007/s11897-010-0028-2
- Ryan, T. D., Taylor, M. D., Mazur, W., Cripe, L. H., Pratt, J., King, E. C., . . . Hor, K. N. (2013). Abnormal circumferential strain is present in young Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Cardiol*, *34*(5), 1159-1165. doi: 10.1007/s00246-012-0622-z
- Rybakova, I. N., Patel, J. R., & Ervasti, J. M. (2000). The dystrophin complex forms a mechanically strong link between the sarcolemma and costameric actin. *J Cell Biol*, *150*(5), 1209-1214. doi: 10.1083/jcb.150.5.1209
- Ryder, S., Leadley, R. M., Armstrong, N., Westwood, M., de Kock, S., Butt, T., . . . Kleijnen, J. (2017). The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*, *12*(1), 79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3

- Samesima, N., God, E. G., Kruse, J. C. L., Leal, M. G., Pinho, C., Franca, F., . . . Pastore, C. A. (2022). Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - 2022. *Arq Bras Cardiol*, *119*(4), 638-680. doi: 10.36660/abc.20220623
- Sanchez, F., Weitz, C., Gutierrez, J. M., Mestroni, L., Hanneman, K., & Vargas, D. (2022). Cardiac MR Imaging of Muscular Dystrophies. *Curr Probl Diagn Radiol*, *51*(2), 225-234. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.12.010
- Santos, M. A., Costa Fde, A., Travessa, A. F., Bombig, M. T., Fonseca, F. H., Luna Filho, B., . . . Povia, R. (2010). [Duchenne muscular dystrophy: electrocardiographic analysis of 131 patients]. *Arq Bras Cardiol*, *94*(5), 620-624. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000024
- Sanyal, S. K., Johnson, W. W., Thapar, M. K., & Pitner, S. E. (1978). An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation*, *57*(6), 1122-1129. doi: 10.1161/01.cir.57.6.1122
- Savage, M. L., Hay, K., Anderson, B., Scalia, G., Burstow, D., Murdoch, D., . . . Raffel, O. C. (2022). The Prognostic Value of Echocardiographic Wall Motion Score Index in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Crit Care Res Pract*, *2022*, 8343785. doi: 10.1155/2022/8343785
- Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, et al. Implicação prognóstica da relação de deformação regional relativa na amiloidose cardíaca. *Coração* 2016;102:748–754. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308657corr1
- Schmidt, A., Dias Romano, M. M., Marin-Neto, J. A., Rao-Melacini, P., Rassi, A., Jr., Mattos, A., . . . Investigators, B. (2019). Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. *J Am Soc Echocardiogr*, *32*(2), 286-295 e283. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.006
- Shah, A. M., Jefferies, J. L., Rossano, J. W., Decker, J. A., Cannon, B. C., & Kim, J. J. (2010). Electrocardiographic abnormalities and arrhythmias are strongly associated with the development of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Heart Rhythm*, *7*(10), 1484-1488. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.06.022
- Silva, M. C., Meira, Z. M., Gurgel Giannetti, J., da Silva, M. M., Campos, A. F., Barbosa Mde, M., . . . Rochitte, C. E. (2007). Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, *49*(18), 1874-1879. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.078
- Simonds, A. K., Muntoni, F., Heather, S., & Fielding, S. (1998). Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*, *53*(11), 949-952. doi: 10.1136/thx.53.11.949
- Skaarup, K. G., Lassen, M. C. H., Johansen, N. D., Olsen, F. J., Lind, J. N., Jorgensen, P. G., . . . Biering-Sorensen, T. (2022). Age- and sex-based normal values of layer-specific longitudinal and circumferential strain by speckle tracking echocardiography: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *23*(5), 629-640. doi: 10.1093/ehjci/jeab032
- 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. *Cardiovasc Ultrasound*, *18*(1), 26. doi: 10.1186/s12947-020-00209-y
- Spurney, C. F., McCaffrey, F. M., Cnaan, A., Morgenroth, L. P., Ghelani, S. J., Gordish-Dressman, H., . . . Clemens, P. R. (2015). Feasibility and Reproducibility of Echocardiographic Measures in Children with Muscular Dystrophies. *J Am Soc Echocardiogr*, *28*(8), 999-1008. doi: 10.1016/j.echo.2015.03.003

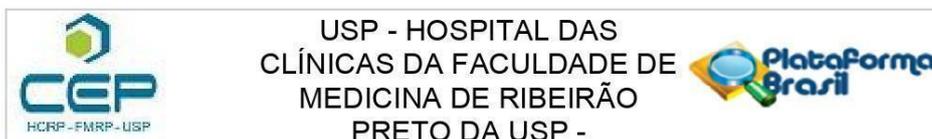
- Stanton, T., Leano, R., & Marwick, T. H. (2009). Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*, *2*(5), 356-364. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
- Tang, L., Shao, S., & Wang, C. (2022). Electrocardiographic features of children with Duchenne muscular dystrophy. *Orphanet J Rare Dis*, *17*(1), 320. doi: 10.1186/s13023-022-02473-9
- Taqatqa, A., Bokowski, J., Al-Kubaisi, M., Khalil, A., Miranda, C., Alaksham, H., . . . Diab, K. A. (2016). The Use of Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*, *37*(8), 1422-1428. doi: 10.1007/s00246-016-1451-2
- Thomas, T. O., Jefferies, J. L., Lorts, A., Anderson, J. B., Gao, Z., Benson, D. W., . . . Urbina, E. M. (2015). Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol*, *36*(3), 561-568. doi: 10.1007/s00246-014-1050-z
- Thrush, P. T., Allen, H. D., Viollet, L., & Mendell, J. R. (2009). Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, *103*(2), 262-265. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064
- Thrush, P. T., Edward, N., Flanigan, K. M., Mendell, J. R., & Allen, H. D. (2013). Precordial R wave height does not correlate with echocardiographic findings in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Congenit Heart Dis*, *8*(6), 561-567. doi: 10.1111/chd.12049
- Topaloglu, H., Gloss, D., Moxley, R. T., 3rd, Ashwal, S., & Oskoui, M. (2016). Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *87*(2), 238. doi: 10.1212/01.wnl.0000489553.99227.18
- Towbin, J. A., Hejtmanick, J. F., Brink, P., Gelb, B., Zhu, X. M., Chamberlain, J. S., . . . Swift, M. (1993). X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation*, *87*(6), 1854-1865. doi: 10.1161/01.cir.87.6.1854
- Vignos, P. J., Jr., Spencer, G. E., Jr., & Archibald, K. C. (1963). Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *JAMA*, *184*, 89-96. doi: 10.1001/jama.1963.03700150043007
- Voigt, J. U., & Cvijic, M. (2019). 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, *12*(9), 1849-1863. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.044
- Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., . . . Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, *28*(2), 183-193. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003
- Vuillerot, C., Girardot, F., Payan, C., Fermanian, J., Iwaz, J., De Lattre, C., & Berard, C. (2010). Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*, *52*(1), 60-65. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03316.x
- Vuillerot, C., Payan, C., Girardot, F., Fermanian, J., Iwaz, J., Berard, C., . . . Group, M. F. M. S. (2012). Responsiveness of the motor function measure in neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*, *93*(12), 2251-2256 e2251. doi: 10.1016/j.apmr.2012.05.025
- Writing Committee, M., Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., . . . American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force

- on Practice, G. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, *128*(16), e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
- Yasuda, S., Townsend, D., Michele, D. E., Favre, E. G., Day, S. M., & Metzger, J. M. (2005). Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. *Nature*, *436*(7053), 1025-1029. doi: 10.1038/nature03844
- Zada, M., Lo, Q., Boyd, A. C., Bradley, S., Devine, K., Denaro, C. P., . . . Thomas, L. (2021). Basal Segmental Longitudinal Strain: A Marker of Subclinical Myocardial Involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*, *34*(4), 405-413 e402. doi: 10.1016/j.echo.2020.11.009

ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa HC-FMRP- USP de aprovação da emenda do projeto inicial



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora e cardiorrespiratória

Pesquisador: FERNANDA APARECIDA COSTA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46354721.8.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

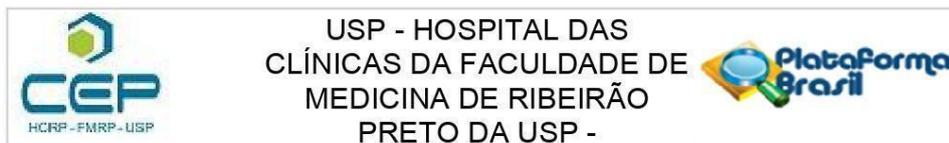
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.829.712

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), doença uma doença causada pela mutação no gene da distrofina, proteína responsável pela contração muscular. A principal causa de morte de pacientes com DMD, atualmente é a cardiomiopatia. Neste cenário a identificação precoce da disfunção miocárdica faz-se necessária, podendo contribuir para monitorização cardiovascular dos pacientes e guiar tratamentos precoces de proteção miocárdica. A cardiomiopatia parece acompanhar, temporalmente, a disfunção de musculatura esquelética. Estudar os parâmetros de análise de função motores e cardiovasculares temporalmente relacionados aos parâmetros de função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo ECO em pacientes com DMD, mostra-se importante. A análise da deformação miocárdica é uma técnica de desenvolvimento recente em ecocardiografia (ECO) e baseia-se na quantificação do comprimento da fibra miocárdica em sístole em comparação com seu comprimento original em diástole permitindo avaliar a função miocárdica cardíaca em todos os sentidos. O presente estudo busca verificar os parâmetros de análise de função motora temporalmente relacionados aos parâmetros de função diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo pelo ECO em pacientes com DMD. Participarão do estudo pacientes com DMD em seguimento do Centro de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP). A amostra planejada será de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.829.712

conveniência, selecionada a partir de um grupo de cerca de 60 pacientes em acompanhamento pela doença nesse serviço. Como critério de Inclusão tem-se: ser pacientes com confirmação diagnóstica por fenótipo clínico de DMD, teste genético e biópsia da musculatura, com idades acima de 8 anos (a triagem dos pacientes será realizada por meio de consultas a prontuário eletrônico do HC-FMRP/USP); quanto ao critério de exclusão: não participarão pacientes com distrofia muscular que não DMD, ou que apresentem contraindicação para realização do exame Ecocardiográfico, que não possuam imagens ecocardiográficas adequadas, ou aqueles que já tenham diagnóstico confirmado de outras cardiomiopatias ou pacientes com outras doenças crônicas como DM e hipertensão arterial sistêmica. Os participantes quando em consulta de rotina serão convidados a participar e frente ao aceite passarão por exames já da rotina do serviço como avaliação do déficit motor e capacidade funcional através da Escala de Função Motora, Teste de Caminhada de seis minutos (TC6'), Teste Cardiopulmonar (TCP) e Ecocardiograma. As imagens do ECO adquiridas por indicação clínica serão analisadas para identificação da cardiomiopatia por técnicas convencionais e pela técnica de deformação miocárdica e os demais exames serão também avaliados e correlacionados entre si. Os prontuários dos participantes serão consultados para coleta do perfil epidemiológico. Os resultados serão tratados com análises estatísticas apropriadas de acordo com a distribuição das variáveis. Frente a diagnóstico precoce o paciente será informado.

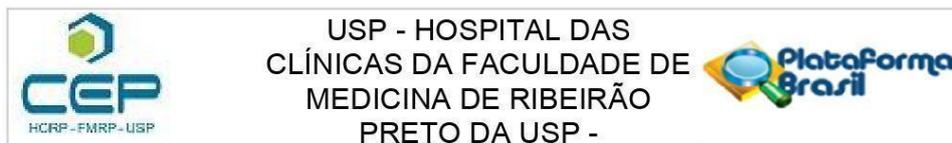
Objetivo da Pesquisa:

Como objetivo geral busca estudar os parâmetros de análise de função motora temporalmente relacionados aos parâmetros de função diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo pelo ECO em pacientes com DMD. No que tange aos objetivos secundários: 1. Detectar pelo exame ecocardiográfico usando a técnica de Deformação miocárdica (Strain) o início precoce da cardiomiopatia nos pacientes com DMF antes mesmo da disfunção sistólica evidente pela redução da FEVE; 2. Caracterizar em qual idade os índices de disfunção miocárdica demonstram-se reduzidos e; 3. Correlacionar os parâmetros de disfunção motora aos de disfunção miocárdica na população amostral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores os riscos são mínimos e estão ligados a invasão de privacidade do paciente, divulgação de dados confidenciais e risco a segurança dos prontuários, no entanto,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.829.712

todos os riscos expostos serão evitados de modo que a pesquisa segue as normas da ética e o sigilo quanto às informações pessoais pacientes serão preservadas, sendo necessário apenas dados dos exames já citados. Quanto aos benefícios, segundo as pesquisadoras estão relacionados ao reconhecimento precoce da cardiomiopatia, permitindo então o início de terapias medicamentosas com potencial de impedir ou retardar o remodelamento reverso ventricular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo apresenta relevância científica e social, podendo trazer contribuições para a área de estudo e diretamente à paciente no que tange a possibilidade de prevenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados

Recomendações:

Não há considerações. Foram realizados os ajustes apontados anteriormente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 3.0 24 Junho de 2021, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

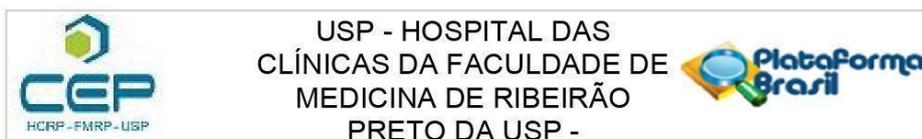
Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1706906.pdf	24/06/2021 17:45:24		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_versao_3.pdf	24/06/2021 17:45:12	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VERSAO_3.pdf	24/06/2021 17:39:42	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de	TALE_versao_3.pdf	24/06/2021	FERNANDA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.829.712

Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_versao_3.pdf	17:39:08	APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_versao_2.pdf	03/06/2021 10:37:15	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_Versao_2.pdf	03/06/2021 10:36:46	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VERSAO_2.pdf	26/05/2021 06:28:48	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Outros	Carta_de_Resposta.pdf	24/05/2021 22:58:22	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PROJETO_DMD_COMITE_VERSAO_3.pdf	24/05/2021 22:56:10	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	24/05/2021 22:55:39	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DMD_COMITE.pdf	02/05/2021 21:17:19	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Outros	carta_de_aprovacao_do_orcamento_UP_C.pdf	02/05/2021 19:27:31	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/05/2021 18:57:40	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Orçamento	Orcamento_DMD_2021.docx	19/03/2021 17:31:13	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
Cronograma	Cronograma_DMD_2021.docx	19/03/2021 17:29:52	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECO_DMD_2021.docx	19/03/2021 17:29:21	FERNANDA APARECIDA COSTA	Aceito

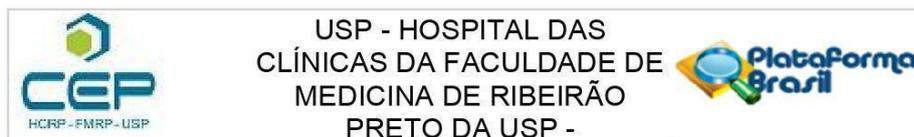
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.829.712

RIBEIRAO PRETO, 06 de Julho de 2021

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Anexo B- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **“Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora e cardiorrespiratória”**

Pesquisadora: Fernanda Aparecida Costa (16) 99753-6651

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Minna Moreira Romano

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP.

Nós, **Fernanda Aparecida Costa e Prof^a. Dr^a. Minna Moreira Romano**, convidamos o(a) Sr(a) a participar da pesquisa que estamos desenvolvendo, com o objetivo de avaliar se o exame de ecocardiografia, que se parece com um ultrassom, mas cardíaco, tem a capacidade de detectar alterações cardíacas precoces se essas alterações se correlacionam com seus sintomas, e sua capacidade de tolerar esforços.

Serão realizados o exame ecocardiográfico, teste de função motora, teste de caminhada, e teste cardiopulmonar exames estes feitos já de rotina no serviço e solicitados pelo seu médico para análise complementar da sua doença.

O **Ecocardiográfico** tem duração média de cerca de 40 minutos. É aplicado um gel em seu tórax e você pode sentir um leve desconforto pela pressão manual do transdutor (a sonda que gera as imagens) em seu tórax.

O **teste da caminhada de 6 minutos** é um teste de esforço submáximo que se assemelha às atividades diárias e permite uma avaliação objetiva da sua condição física. No qual você será orientado a andar em ritmo próprio, em um corredor, com superfície lisa; e percorrer a maior distância tolerável durante seis minutos, numa maior velocidade que você conseguir, sem correr. Qualquer desconforto como cansaço extremo, dor torácica, dispneia, palidez, câibras nas pernas e sudorese, poderá ser interrompido. A frequência cardíaca, saturação de oxigênio e pressão arterial serão medidas antes do teste e após o término. Por ser um teste de esforço submáximo, garante segurança não apresentando efeitos colaterais nem complicações secundárias durante a realização do mesmo.

O **teste cardiopulmonar** você será orientado a se exercitar em um aparelho que se parece com uma bicicleta, mas que usa os seus braços ao invés das pernas. São usados normalmente eletrodos descartáveis em seu tórax, para avaliação da frequência cardíaca. Sua pressão arterial poderá ser aferida em repouso, durante e após o exercício, em intervalos regulares de tempo, através de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (um manguito colocado em seu braço será inflado regularmente para a aferição de pressão arterial). Sua saturação de oxigênio no sangue arterial poderá ser monitorizada através de um dispositivo colocado em um dos dedos de suas mãos. Suas variáveis respiratórias poderão ser monitorizadas através do uso de um bocal ou de uma máscara, permitindo a análise da sua respiração durante todo o teste. Para que sua respiração se realize apenas pelo bocal, poderá ser instalado um vedador de nariz, que impedirá sua respiração pelas narinas. Caso seja utilizada a monitorização da sua respiração, você terá dificuldades de se comunicar verbalmente com a equipe durante o teste. Para tanto, você será orientado a se comunicar por sinais. Alterações normais em seu corpo que poderá sentir são aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço, dor muscular, durante ou após o teste. Quando utilizado o bocal para monitorização da sua respiração, você pode sentir alguma secura na boca e garganta. Em raras situações, certas anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tontura, elevação importante ou queda da pressão arterial.

Versão 3.0 24 Junho de 2021

A **escala de função motora** avalia grupos de exercícios e movimentos realizados durante as atividades. A avaliação é realizada deitado no chão, sentado, e em pé. Dentre as atividades solicitadas estão: sentar, levantar do chão, colocar os pés, andar numa linha reta no chão, tentar correr em uma distância de 10 metros. Os materiais utilizados durante o teste são: cronômetro, moedas, cadeira, mesa, lápis, papel em branco, bolinha de tênis, tapete e CD. Não causará nenhum risco a sua saúde, mas pode ficar cansado e houver necessidade pode descansar e tentar de novo. Poderá ocorrer quedas devido a perda de equilíbrio, mas ficaremos atentos para evita-lo.

As informações de seu prontuário médico, assim como os resultados de seus outros exames do coração e de sangue, serão consultadas e utilizadas nesta pesquisa, apenas pelo grupo científico cadastrado, com garantias de sigilo profissional.

Os benefícios da pesquisa incluem a realização de um exame ecocardiográfico mais completo, com análises complementares não analisadas nas imagens de rotina. Este, somado aos testes de tolerância aos esforços, poderão fornecer informações adicionais ao seu médico a respeito da evolução da sua doença. Ademais, os dados de seu acompanhamento médico também podem ajudar a comunidade de saúde a ter um melhor conhecimento de como o coração fica comprometido na Distrofia Muscular de Duchenne.

Esclarecemos que a participação neste estudo é *voluntária* e que este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do seu atendimento médico. Conforme as leis vigentes no país, caso ocorra danos decorrentes da pesquisa o(a) Sr(a) tem direito a indenização. Garantimos a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa. Não será revelado o nome de qualquer participante. Garantimos que o participante da pesquisa receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionar pesquisas em seres humanos que estão sendo feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariaram a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no Subsolo do Hospital e funciona das 8:00 às 17:00. O telefone de contato é o (16) 3602-2228.

Eventuais dúvidas poderão também ser sanadas, a qualquer momento, no telefone (16) 3602-2781 (laboratório de Ecocardiografia) ou através de contato direto com a equipe de pesquisa (16) 98261-6190.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

ANEXO C- Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE)



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
TERMO DE ACESSENCIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Título da pesquisa: **“Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora e cardiorrespiratória”**

Pesquisadora: Fernanda Aparecida Costa (16) 99753-6651
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Minna Moreira Romano
Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP.

Nós, **Fernanda Aparecida Costa e Prof^ª. Dr^ª. Minna Moreira Romano**, convidamos você para participar da pesquisa, se seus pais ou responsáveis permitirem.

A pesquisa será feita no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, onde as crianças vão fazer o exame Ecocardiografia, Teste Cardiopulmonar, Teste de Caminhada de 6 minutos, Escala de função motora estes que recebeu a indicação de realizá-lo pelo ambulatório onde você faz o acompanhamento cardiológico de rotina.

Nesta pesquisa, temos como objetivo avaliar o seu coração e identificar alterações antes de sua doença evoluir e também, os sintomas se manifestarem.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm acima de 8 anos.

A **ecocardiografia** tem duração média de cerca de 40 minutos. Para realização deste exame será passado gel em seu peito para que o aparelho usado consiga visualizar em uma tela as imagens do seu coração. O exame não causa dor, semelhante a um exame de ultrassom. O que você poderá sentir é um leve desconforto, pois o médico poderá fazer uma força manual com este aparelho para conseguir uma melhor visualização.

O **teste de caminhada de 6 minutos** é um exame que tem como objetivo avaliar a capacidade de você aguentar o esforço durante o exercício. Você terá que caminhar o mais rápido que conseguir, sem correr, durante 6 minutos em um corredor plano. Caso você sinta cansaço, falta de ar ou qualquer desconforto, o teste poderá ser finalizado. Antes e depois de realiza-lo a fisioterapeuta vai ver seu batimento cardíaco, saturação de oxigênio e sua pressão arterial.

No **teste cardiopulmonar** você será orientado a se exercitar em um aparelho que se parece com uma bicicleta, mas que usa os seus braços ao invés das pernas. Antes, durante e após o teste, sua frequência cardíaca será monitorizada por meio de eletrodos descartáveis colocados em seu tórax. Sua pressão arterial será medida por meio de um aparelho colocado em seu braço, sua saturação de oxigênio através de um aparelho colocado em um dos seus dedos. Sua respiração também será analisada, por meio de uma máscara ou bocal. No caso de um bocal, suas narinas ficarão ocluídas por um clip nasal para que sua respiração seja feita apenas pela boca. Algumas alterações em seu corpo que acontecem: aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, aumento da sudorese, sensação progressiva de cansaço, dor muscular durante ou após o teste, secura na boca ou garganta. Em raras situações, certas anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço, como dor no peito, falta de ar, tontura, elevação importante ou queda da pressão arterial.

A **escala de função motora** avalia grupos de exercícios e movimentos realizados durante as atividades. A avaliação é realizada deitado no chão, sentado, e em pé. Dentre as atividades solicitadas estão: sentar, levantar do chão, colocar os pés, andar numa linha reta no chão, tentar correr em uma distância de 10 metros. Os materiais utilizados durante o teste são: cronômetro, moedas, cadeira, mesa, lápis, papel em branco, bolinha de tênis, tapete e CD. Não causará nenhum risco a sua saúde, mas pode ficar cansado e se houver necessidade pode

Versão 3.0 24 Junho de 2021

descansar e tentar novamente. Poderá ocorrer quedas devido a perda de equilíbrio, mas ficaremos atentos para evita-los.

Os benefícios da pesquisa incluem a realização de um exame ecocardiográfico mais completo, com análises complementares não avaliadas na rotina. Este, somado aos testes de tolerância aos esforços, poderão fornecer informações adicionais ao seu médico a respeito da evolução da sua doença. Ademais, os dados de seu acompanhamento médico também podem ajudar outras crianças com a mesma doença.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser analisados e poderão ser publicados em eventos científicos e periódicos, mas sem identificar as crianças/adolescentes que participaram. Você poderá desistir e este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do seu atendimento médico. Conforme as leis vigentes no país, caso ocorra danos decorrentes da pesquisa você tem direito a indenização. Garantimos a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa. Garantimos que o participante da pesquisa receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionar pesquisas em seres humanos que estão sendo feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariaram a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no Subsolo do Hospital e funciona das 8:00 às 17:00. O telefone de contato é o (16) 3602-2228. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones telefone (16) 3602-2781 (laboratório de Ecocardiografia) ou através de contato direto com a equipe de pesquisa (16) 98261-6190.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa (“**Avaliação da função miocárdica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e sua correlação com parâmetros de quantificação da função motora e cardiorrespiratória**”

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

ANEXO D- Escala da Medida da Função Motora (MFM)

Itens

	D1	D2	D3
12. ☺ EM PÉ: sem apoio dos membros superiores, sentar-se na cadeira com os pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
13. SENTADO NA CADEIRA: sem apoio dos membros superiores e sem apoio do tronco no encosto da cadeira, manter a posição sentada por 5 segundos, com a cabeça e tronco na linha média. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
14. ☺ SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, CABEÇA EM FLEXÃO: a partir da cabeça em flexão completa, levantar a cabeça e mantê-la por 5 segundos; a cabeça mantém-se na linha média durante o movimento e na manutenção da posição. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
15. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, ANTEBRAÇOS SOBRE A MESA, COTOVELO PARA FORA: colocar as duas mãos sobre a cabeça, ao mesmo tempo, enquanto a cabeça e tronco permanecem na linha média. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
16. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, O LÁPIS SOBRE A MESA: sem movimentar o tronco, alcançar o lápis com uma das mãos. Antebraço e mão saem de cima da mesa, com cotovelo em completa extensão no final do movimento. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
17. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, 10 MOEDAS SOBRE A MESA: pegar 10 moedas uma após a outra, e armazená-las com uma das mãos, no tempo de 20 segundos. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
18. ☺ SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, UM DEDO COLOCADO NO CENTRO DE CD FIXO: contornar a borda do CD com um mesmo dedo, sem apoio da mão sobre a mesa. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
19. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, LÁPIS SOBRE A MESA: pegar o lápis e desenhar uma série contínua de voltas dentro do retângulo, completando-o totalmente, tocando no topo e na base da figura. Tentativa nº 1  Tentativa nº 2  <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
20. SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, SEGURANDO UMA FOLHA DE PAPEL: rasgar a folha em pelo menos 4 cm, começando pela dobra. <i>Comentários:</i>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

	D1	D2	D3
1. ☺ SUPINO, CABEÇA NA LINHA MÉDIA: manter a cabeça por 5 segundos na linha média e virá-la de um lado e depois para o outro. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
2. SUPINO: levantar a cabeça e mantê-la na posição levantada por 5 segundos. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
3. ☺ SUPINO: flexionar o quadril e o joelho além de 90°, levantando o pé durante todo o movimento. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
4. ☺ SUPINO, PERNA SUSTENTADA PELO EXAMINADOR: da posição de flexão plantar, dorsifletir o tornozelo a 90° em relação à perna. <i>Comentários:</i>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
5. ☺ SUPINO: levantar a mão e tocar o ombro oposto. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
6. ☺ SUPINO, MEMBROS INFERIORES SEMIFLEXIONADOS, PATELAS PARA CIMA E PÉS SOBRE O COLCHONETE, LEVEMENTE AFASTADOS: manter a posição inicial por 5 segundos, e depois levantar a pelve; coluna lombar, pelve e coxas devem estar alinhadas, e pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
7. ☺ SUPINO: virar para prono e liberar os membros superiores de debaixo do corpo. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
8. SUPINO: sentar –se, sem apoio dos membros superiores. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
9. ☺ SENTADO NO COLCHONETE: sem apoio dos membros superiores, manter a posição sentada por 5 segundos, e em seguida manter o contato por 5 segundos entre as duas mãos. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
10. ☺ SENTADO NO COLCHONETE, A BOLA DE TÊNIS À FRENTE DO SUJEITO: sem apoio dos membros superiores, inclinar para frente, tocar a bola e retornar. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			
11. ☺ SENTADO NO COLCHONETE: sem apoio dos membros superiores, ficar em pé. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		

Itens	D1	D2	D3
21. 😊 SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, COM A BOLA DE TÊNIS SOBRE A MESA: pegar, levantar a bola e virar a mão completamente, segurando a bola. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
22. 😊 SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, UM DEDO COLOCADO NO CENTRO DO DIAGRAMA: levantar o dedo e o colocá-lo sucessivamente nos 8 desenhos do diagrama sem tocar nas linhas. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
23. 😊 SENTADO NA CADEIRA OU CADEIRA DE RODAS, COM OS BRAÇOS AO LADO DO CORPO: colocar os dois antebraços e/ou as mãos sobre a mesa, ao mesmo tempo, sem movimentar o tronco. <i>Comentários:</i>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
24. 😊 SENTADO NA CADEIRA: sem apoio dos membros superiores, levantar-se com os pés levemente afastados. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
25. 😊 EM PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES EM UM EQUIPAMENTO: sem apoio dos membros superiores, manter a posição em pé por 5 segundos com os pés levemente afastados; cabeça, tronco e membros na linha média. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
26. EM PÉ, COM APOIO DOS MEMBROS SUPERIORES SOBRE UM EQUIPAMENTO: sem apoio dos membros superiores, levantar um dos pés por 10 segundos. <i>Comentários:</i> Lado do pé apoiado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
27. 😊 EM PÉ: sem apoio, abaixe-se e toca o solo com uma das mãos e depois se levantar. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
28. EM PÉ, SEM APOIO: andar 10 passos à frente sobre os dois calcanhares. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
29. EM PÉ, SEM APOIO: andar 10 passos à frente sobre uma linha reta. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
30. 😊 EM PÉ, SEM APOIO: correr 10 metros. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
31. EM PÉ, SOBRE UM PÉ, SEM APOIO: pular 10 vezes no mesmo lugar. <i>Comentários:</i> lado: Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
32. 😊 EM PÉ, SEM APOIO: sem apoio dos membros superiores, agachar-se e levantar-se duas vezes, em seguida. <i>Comentários:</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
	* D1=	D2=	D3=

ESCORES MFM-32*:

	Escore em %	
D1: De pé e transferências	$\frac{\text{Total Dimensão1}}{13 \times 3} = \frac{\quad}{39}$	$\times 100 = \quad \%$
D2: Função motora axial e proximal	$\frac{\text{Total Dimensão2}}{12 \times 3} = \frac{\quad}{36}$	$\times 100 = \quad \%$
D3: Função motora distal	$\frac{\text{Total Dimensão3}}{7 \times 3} = \frac{\quad}{21}$	$\times 100 = \quad \%$
ESCORE TOTAL=	$\frac{\text{total das pontuações}}{32 \times 3} = \frac{\quad}{96}$	$\times 100 = \quad \%$