Mayra Priscila Boscolo Alvarez

**Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne
durante tarefa no computador**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação
Orientador: Prof. Dr. Carlos Bandeira
de Mello Monteiro

São Paulo
2016

Mayra Priscila Boscolo Alvarez

**Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne
durante tarefa no computador**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação
Orientador: Prof. Dr. Carlos Bandeira
de Mello Monteiro

São Paulo
2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DESTE ESTUDO, POR MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE PESQUISA E ESTUDO, DESDE QUE AS FONTES SEJAM CITADAS

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alvarez, Mayra Priscila Boscolo

Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante tarefa no computador / Mayra Priscila Boscolo Alvarez. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientador: Carlos Bandeira de Mello Monteiro.

Descritores: 1.Frequência cardíaca 2.Sistema nervoso autônomo 3.Distrofias musculares 4.Distrofia muscular de Duchenne 5.Reabilitação 6.Avaliação da deficiência

USP/FM/DBD-082/16

Dedico este trabalho à minha amada tia-avó e madrinha Josefa (in memoriam), a “Tia Fina”, por todos os valores que me transmitiu e aos meus pacientes, que me ensinam o verdadeiro valor da vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela minha vida, minha saúde, minha família, meus estudos e meu trabalho.

Aos meus amados pais Milton Alvarez e Maria Aparecida Boscolo Alvarez (Mara), por me apoiarem e se dedicarem à minha formação pessoal e profissional. Meus exemplos de vida, que sempre me incentivam e vibram com todas as conquistas.

À minha amada irmã Marcia Patricia Boscolo Alvarez, sempre companheira, amiga e carinhosa.

Ao meu amado marido Gustavo Franchin de Souza, pelo apoio, amor, dedicação, compreensão e paciência.

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, a quem admiro como mestre e orientador. Agradeço pela oportunidade, empenho, dedicação e por tornar esta etapa da minha vida possível.

Ao Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti, de quem tenho muito orgulho pelo profissionalismo e competência. A quem conheci como “Vitinho”, na minha matrícula da graduação, o veterano da faculdade, que se tornou uma referência profissional, sempre disponível a me auxiliar nesta jornada.

À extinta ABDIM, a todos os profissionais incríveis com quem trabalhei e trabalho, e aos pacientes e seus familiares, que sempre me motivaram, acolheram e me ensinaram muito.

A todos os meus amigos que me acompanharam e me apoiaram nesta jornada e àqueles que auxiliaram em algum momento durante esta jornada, em especial à Profa. Dra. Francis Meire Fávero, pelo apoio, incentivo e confiança, e à colega de pós-graduação Talita Dias da Silva, por todo auxílio, dedicação, paciência e competência.

A todos os voluntários que se disponibilizaram e participaram deste estudo.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de abreviaturas
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
2.1. GERAL.....	7
2.2. ESPECÍFICOS:	7
3. MÉTODO.....	8
3.1. PARTICIPANTES.....	8
3.2. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	9
3.3. PROCEDIMENTOS DE COLETA	9
3.4. LABIRINTO	10
3.5. EXECUÇÃO DA TAREFA - PROCEDIMENTOS	11
3.6. ANÁLISE DA VFC.....	12
3.6.1. MÉTODOS LINEARES	13
3.6.1.1. DOMÍNIO DO TEMPO (Dt)	13
3.6.1.2. DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (Df)	15
3.6.2. MÉTODOS NÃO LINEARES	15
3.6.3. PLOT DE POINCARÉ.....	16
3.7. ANÁLISE DOS DADOS	17
4. RESULTADOS	18
4.1. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	19
4.1.1. DOMÍNIO DO TEMPO	19
4.1.2. DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA.....	21
4.1.3. ÍNDICES GEOMÉTRICOS	23
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO.....	32
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.....	33

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	34
ANEXO C – CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA ABDIM.....	37
ANEXO D – SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO AO CEP, APROVADA EM 20/01/2016.....	38
7. REFERÊNCIAS.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo da posição do indivíduo durante a tarefa do labirinto no computador, com a cinta de captação no tórax e os modelos de labirintos utilizados.....12

Figura 2 - Padrão visual do plot de Poincaré observado em um sujeito em repouso (A) e durante tarefa no computador (B) no grupo DT e em um sujeito em repouso (C) e durante tarefa no computador (D) no grupo DMD.....25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade, variáveis antropométricas nos grupos (através da média $\pm$ desvio padrão) e medicação cardíaca do grupo DMD.....	18
Tabela 2 - Classificação dos indivíduos com DMD pela Escala de Vignos.....	19
Tabela 3 - Índices do domínio do tempo da VFC em repouso sentado e durante tarefa no computador nos grupos DT e DMD.....	21
Tabela 4 - Índices do domínio da frequência da VFC em repouso sentado e durante tarefa no computador nos grupos DT e DMD.....	23
Tabela 5 - Média e desvio padrão dos índices geométricos em ambos os grupo.....	25
Tabela 6 - Média e erro padrão para FC (bpm), PAS (mmHg) and PAD (mmHg) no início e ao final da tarefa no computador.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

bpm – Batimentos por Minuto

Df – Domínio da Frequencia

DM – Distrofias Musculares

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne

Dt – Domínio do tempo

DT – Desenvolvimento Típico

ECG – Eletrocardiograma

FC – Frequencia Cardíaca

HF – Alta frequência

IECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IMC – Índice de Massa Corporal

Kg – Quilogramas

Kg/m² - Quilogramas por Metro Quadrado

LF – Baixa Frequência

LF/HF – Baixa Frequência/Alta Frequência

m – Metros

mmHg – Milímetros de Mercúrio

ms – Milissegundos

n.u. – Unidades Normalizadas

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

pNN50 – porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos

RMSSD – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

RRTri – índice triangular

SD1 – desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento

SD2 – desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos

SD1/SD2 – desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento/
desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos

SDNN – desvio padrão de todos os intervalos RR normais

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNP – Sistema Nervoso Parassimpático

TINN – interpolação triangular dos intervalos RR

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLf – Muito Baixa Frequência

RESUMO

Alvarez MPB. *Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante tarefa virtual* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada como uma fraqueza muscular progressiva que leva à incapacidade. Devido às dificuldades funcionais enfrentadas pelos indivíduos com DMD, o uso da tecnologia assistiva é essencial para proporcionar ou promover habilidades funcionais. Na DMD, além do comprometimento musculoesquelético, uma disfunção autonômica cardíaca também tem sido relatada. Assim, visamos investigar as respostas autonômicas agudas de indivíduos com DMD durante a realização de uma tarefa no computador. **Método:** A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada através de métodos lineares e não lineares, utilizando uma cinta torácica com equipamento de monitoramento de eletrocardiograma (ECG). Assim, 45 indivíduos foram incluídos no grupo com DMD e 45 no grupo de desenvolvimento típico (controle), avaliados por 20 minutos em repouso sentado e 5 minutos com a realização de uma tarefa no computador. **Resultados:** Os indivíduos com DMD apresentaram menor modulação cardíaca parassimpática durante o repouso, que diminuiu ainda mais durante a tarefa no computador. **Conclusão:** Indivíduos com DMD exibiram respostas autonômicas cardíacas mais intensas durante a tarefa no computador.

Descritores: frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; distrofias musculares; distrofia muscular de Duchenne; reabilitação; avaliação da deficiência.

ABSTRACT

Alvarez MPB. *Cardiac autonomic modulation in Duchenne muscular dystrophy during a computer task* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is characterized by progressive muscle weakness that leads to disability. Due to functional difficulties faced by individuals with DMD, the use of assistive technology is essential to provide or expand functional abilities. In DMD, as well as musculoskeletal impairment, cardiac autonomic dysfunction has also been reported. Thus, we aimed to investigate acute cardiac autonomic responses in a computer task of DMD subjects. **Method:** Heart rate variability was evaluated through linear and nonlinear methods, using a breast strap electrocardiogram (ECG) measuring device. Thus, 45 subjects were included in the group with DMD and 45 in the typical development (control) group, assessed for 20 minutes sitting at rest and five minutes with a task on the computer. **Results:** Individuals with DMD had lower parasympathetic cardiac modulation at rest, which decreased further during the task on the computer. **Conclusion:** Individuals with DMD exhibited more intense cardiac autonomic responses during computer tasks.

Descriptors: heart rate; autonomic nervous system; muscular dystrophies; muscular dystrophy, Duchenne; rehabilitation; disability evaluation.

1. INTRODUÇÃO

As distrofias musculares (DM) compreendem um grupo de doenças genéticas, marcadas por fraqueza e atrofia muscular (Lue et al., 2009; Verhaart & Aartsma-Rus, 2012), de início precoce e evolução progressiva (Jung et al, 2012; Jansen et al, 2012). Durante a progressão da doença, ocorre um processo de deterioração, destruição e recuperação das fibras musculares, onde as mesmas são substituídas por tecido fibroso e adiposo, porém cada uma das DM apresenta suas próprias características genéticas e fenotípicas (Reed, 2005).

Dentre as DM estão as distrofinopatias, como a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Descrita inicialmente pelo neurologista francês Guillaime Benjamin Amand Duchenne, em 1868, a DMD foi definida como a perda progressiva dos movimentos, que afeta inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores, com pseudohipertrofia dos músculos afetados, aumento intersticial do tecido conjuntivo e aumento significativo de tecido adiposo nos músculos em estágios avançados (Adams, 1975; Kenneth, 2003).

A DMD é considerada a forma mais comum de DM (Aoki et al., 2012), de herança recessiva (Jung et al., 2012), afeta em torno de 1:3500 meninos nascidos vivos (Goyenvallé et al., 2012). Ocorre por uma mutação do gene que codifica a enzima distrofina, localizado no braço curto do cromossomo X (AThanasopoulos et al., 2011) na região Xp21 (Li et al. 2012; Lue et al., 2009).

Dois terços dos casos são herdados através de mães portadoras ou surgem de mosaicismo germinal, enquanto o outro terço dos casos se originam por meio de mutações somáticas (Li et al., 2012).

O quadro clínico clássico é a fraqueza muscular progressiva de início proximal, que afeta inicialmente os membros inferiores e, posteriormente, os superiores. Geralmente aparece nas crianças antes dos cinco anos de idade, quando já se evidencia a pseudohipertrofia de panturrilhas, seguida de eventual dificuldade na marcha. Nas fases iniciais, o levantar miopático (Sinal de Gowers) e a marcha digitígrada com báscula de pelve são característicos, o acometimento da cintura escapular ocorre entre os seis e sete anos. Há aumento intersticial do tecido conjuntivo e aumento significativo de tecido adiposo nos músculos em estágios avançados. Os pacientes com DMD perdem a capacidade de marcha, iniciando o uso da cadeira de rodas, aproximadamente, com 15 anos de idade, e a morte precoce ocorre geralmente por volta dos 20 anos de idade (Jung et al., 2012; Adams, 1975; Kenneth, 2003).

Conforme a doença progride, a maioria dos pacientes apresenta sintomas diversos, incluindo contraturas articulares e fraqueza muscular bilateral nos membros, escoliose, hiperlordose lombar (Jung et al., 2012), cardiomiopatia dilatada e dispnéia devido à falência da musculatura respiratória (Romfh & McNally, 2010). Dos pacientes que sobrevivem à terceira década de vida, quase todos apresentam cardiomiopatia (Verhaert et al., 2011), de gravidade variável.

Devido às dificuldades funcionais apresentadas por pessoas com DMD,

para propiciar capacidade em atividades e desempenho social é fundamental o uso de tecnologia assistiva, ou seja, recursos que contribuem para proporcionar ou ampliar habilidades funcionais de pessoas com deficiência e consequentemente promover maior independência e inclusão social (Cook & Hussey, 1995). Segundo Neistadt & Crepeau (2002) a tecnologia assistiva pode ser definida como qualquer item, peça ou produto, pronto para usar, adaptado ou sob medida, que seja utilizado para manter ou melhorar as capacidades funcionais dos indivíduos.

Recentemente, com os avanços computacionais em tecnologia assistiva, programas de reabilitação fazendo uso de ambientes de computação durante o tratamento permitem que a pessoa com DMD pratique tarefas em um ambiente diferente através de uma interface fácil e resposta rápida, e também é capaz de fornecer uma interação dinâmica e lúdica com elementos e metas, usando raciocínio lógico e tempo de reação associado com o movimento, permitindo a repetição das contrações musculares e melhor desempenho possível (Hashimoto et al., 2010; Lalor et al., 2005; Leeb et al., 2007; Mitchell et al., 2012; Riener et al., 2013; Barton et al. 2013; Burdea et al. 2013; Barzilay & Wolf, 2013).

O uso de computadores ocupou um espaço importante na vida de pessoas com DMD. Por se tornar uma maneira interessante de interagir e se ocupar, os indivíduos passam grande parte do tempo em jogos virtuais ou qualquer outra atividade utilizando o computador, já que as alterações e a gravidade da doença levam à limitação de suas atividades e à restrição na

participação social, afetando assim sua inserção em jogos, esportes, emprego, etc.

Com a maior adesão e acesso à tecnologia, além do crescente uso dos computadores por pessoas com DMD, as pesquisas têm emergido no sentido de avaliar o impacto de um jogo virtual no dia a dia de indivíduos com deficiência e sua melhora na adesão à socialização. Entre as pesquisas realizadas, Stewart et al. (2010) citam que a participação em um jogo virtual enriquece a qualidade geral de vida das pessoas com deficiência e pode aumentar a sua adaptação física, emocional e social. Segundo Burgstahler et al. (2011), espera-se também que computadores, telefones e tecnologia assistiva sejam uma promessa para o aumento da independência, produtividade e participação de pessoas com deficiência no setor acadêmico, empregatício, lazer, entre outras atividades.

Apesar do uso do computador na reabilitação, pouco tem sido investigado sobre as alterações fisiológicas que essas tarefas causam em indivíduos com DMD. Para responder a esta questão, este estudo avaliou essas alterações fisiológicas por meio da análise do sistema nervoso autônomo (SNA).

Além das deficiências bem exploradas do sistema músculo-esquelético (Aoki et al , 2012), disfunção autonômica cardíaca também foi relatado em DMD (Thomas et al , 2015; Dittrich et al , 2015) .

Segundo Vanderlei et al. (2009), o SNA desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto em doenças, sendo que sua adequada

modulação é fundamental para a funcionalidade de qualquer indivíduo. Dentre as técnicas utilizadas para sua avaliação, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem emergido como uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico. Os métodos no domínio da frequência permitem analisar individualmente o SNA, simpático e parassimpático, em variadas situações fisiológicas e patológicas e sua relação com outros sistemas que também interferem na VFC (TFESC & NASPE, 1996). A influência do sistema parassimpático é amplamente relacionada à modulação da frequência cardíaca através da atividade inibidora do nó sinusal.

A ampla utilização, o custo-efetivo na aplicação da técnica e facilidade de aquisição de dados faz com que a VFC seja uma opção interessante para a interpretação do funcionamento do SNA e uma promissora ferramenta clínica para avaliar e identificar comprometimentos na saúde (Vanderlei et al., 2009).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado do comportamento fisiológico do organismo humano e o estado de saúde do indivíduo (Gamelin et al., 2006). Uma alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes, enquanto que, uma baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, implicando a presença de alterações fisiológicas no indivíduo (Khaled et al., 2006). Diante da importância da utilização da VFC como um marcador que reflete a atividade do SNA e como uma ferramenta clínica para avaliar e identificar comprometimentos na saúde, Katlioniene e Zabiela (2002), Mochizuki et al.

(2008) e Inoue et al. (2009) verificaram o comportamento da VFC em pessoas com DMD assim como outros trabalhos científicos verificaram a influência de estímulos externos na VFC, como estímulo auditivo, apresentado por Valenti et al (2013), bem como estímulo visual (Chang & Huang, 2012), ambiente líquido (Kiviniemi et al., 2012; Christoforidi et al., 2012), ambiente de estresse (Baevskiĭ et al., 2012), mudança de temperatura (Zaproudina et al., 2011). No entanto, apesar de sua importância estabelecida, não foram encontrados trabalhos que verifiquem o comportamento da VFC de pessoas com DMD durante tarefas cotidianas, como em utilização de computador.

Embora a literatura recente tenha encontrado redução da VFC em DMD (Thomas et al , 2015; Dittrich et al , 2015) , as respostas autonômicas cardíacas específicas dessa população não está claro durante a estimulação fisiológica. Além disso, estudos sobre tarefas do computador em DMD são escassos. Assim, objetivou investigar as respostas autonômicas cardíacas agudas durante uma tarefa de computador de indivíduos com DMD.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar a modulação autonômica cardíaca durante tarefa no computador.

2.2. ESPECÍFICOS:

- Verificar se a função autonômica de pessoas com DMD é semelhante à de pessoas sem DMD durante execução de tarefa no computador.
- Verificar o comportamento da VFC em repouso sentado e em atividade no computador em pessoas com DMD em diferentes estágios da doença.

3. MÉTODO

3.1. PARTICIPANTES

Um total de 90 indivíduos do sexo masculino participou deste estudo, 45 com diagnóstico de DMD e 45 com desenvolvimento típico (DT) sem DMD, pareados por idade.

Foram considerados elegíveis todos os indivíduos com diagnóstico de DMD confirmado por método molecular e/ou por expressão protéica do músculo esquelético.

Os critérios de exclusão foram: miocardiopatia dilatada grave ou outras doenças associadas e pessoas com alterações nas funções cognitivas que impedissem a colaboração e compreensão de ordens simples nas atividades propostas.

O projeto de pesquisa (n. 236/13) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (USP) (Anexo A) e realizado somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) pelos participantes ou pelo responsável legal. Participantes da pesquisa com idade igual ou menor a 17 anos responderam também ao termo de assentimento da pesquisa.

Para a caracterização dos indivíduos com DMD, foi aplicada a escala de Vignos (Vignos & Archibald, 1960), que caracteriza o estadiamento da doença, de acordo com os marcos da evolução da doença, classifica o paciente de 1

(anda e sobe escadas sem assistência) a 10 (está confinado à cama).

3.2. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Foi utilizada uma ficha de coleta de dados preenchida a partir do prontuário médico do paciente para se obter informações relevantes ao tratamento do paciente, como doenças associadas e medicamentos em uso.

Foram utilizados um esfigmomanômetro da marca Premium Aneróide modelo S82 (Prestige Medical, Northridge, CA, USA) e um estetoscópio da marca Bic (CBEMED, Itupeva, Brasil) para a realização das medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

A frequência cardíaca (FC) inicial e final foi verificada pelo examinador através do pulso radial, contados os batimentos por 1 minuto.

A VFC foi captada com o uso de uma cinta de tórax do equipamento de medição de eletrocardiograma (ECG) Polar RS800CX, equipamento previamente validado para captação da FC, batimento a batimento, e a utilização dos seus dados para análise da VFC (Gamelin et. al, 2006).

3.3. PROCEDIMENTOS DE COLETA

Foram realizadas medidas de PAS, PAD e FC, registradas após o

primeiro minuto sentado, ao final dos 20 minutos de repouso, antes do indivíduo iniciar a tarefa computacional e ao seu final.

Após a avaliação inicial, foi colocada a cinta de captação, no tórax dos voluntários, e no seu punho, o receptor de FC (Polar).

Após a colocação da cinta e a inicialização do receptor, os indivíduos permaneceram em repouso sentado em cadeira padrão (deambuladores) ou em sua própria cadeira de rodas (cadeirantes), respirando espontaneamente por 20 minutos. Após esse período, o monitor foi reiniciado, e os indivíduos permaneceram sentados, com um notebook à sua frente, realizando uma tarefa cognitiva de labirinto por 5 minutos.

3.4. LABIRINTO

Como tarefa no computador foi utilizada o labirinto (paradigma do labirinto), pela sua exigência cognitiva, facilidade e adaptabilidade para utilização em pessoas com DMD. Para realização da tarefa, optou-se pelo programa desenvolvido pelo Departamento de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e apresentado por Souza e colaboradores, (2006), disponibilizado no site www.mat.ufrgs.br. A tarefa consiste em diferentes desenhos de labirinto com apenas um caminho correto a ser percorrido.

3.5. EXECUÇÃO DA TAREFA - PROCEDIMENTOS

Os participantes deste trabalho foram avaliados individualmente em sala apropriada com um computador, mesa, cadeira e a participação de um avaliador responsável pela instrução e anotação dos valores obtidos.

Cada pessoa foi posicionada adequadamente, como ilustrado pela Figura 1, e a tarefa foi explicada concomitantemente com a apresentação do labirinto, ao longo do qual a pessoa deverá percorrer o caminho com o “peão” (apontado na tela pelo avaliador) até a saída do labirinto identificado por um “X” (apontado na tela pelo avaliador). Os indivíduos foram instruídos a executar a tarefa o mais rápido possível utilizando os botões do teclado identificados pelas setas de: acima, abaixo, lateral direita e lateral esquerda.

Figura 1 – Exemplo da posição do indivíduo durante a tarefa do labirinto no computador, com a cinta de captação no tórax e os modelos de labirintos utilizados.

Foi utilizado um labirinto com medidas de 20x20 cm. Os indivíduos realizaram a tarefa quantas vezes foram necessárias, para permanecerem em atividade virtual por 5 minutos.

3.6. ANÁLISE DA VFC

A análise da VFC seguiu as diretrizes do Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (TFESC & NASPE 1996). Os intervalos RR foram gravados com o monitor portátil de FC Polar RS800CX (Polar Electro, Finland) com uma

taxa de amostragem de 1000 Hz. Os dados foram transferidos para o programa Polar Precision Performance (v. 3.0). O programa permitiu a visualização da FC e a extração do período cardíaco (interval RR, que é a variação batimento-a-batimento) no formato de arquivo “txt”. Para análise dos dados de VFC em repouso sentado, foram utilizados 1000 intervalos RR consecutivos e para a análise da VFC em tarefa computacional, foram utilizados o maior número de intervalos RR consecutivos captados, com um número mínimo de 256 intervalos RR. Foi realizada uma filtragem digital complementada por filtragem manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo (Godoy et. al, 2005).

A VFC foi analisada durante dois períodos: inicialmente, o período de repouso e, posteriormente, o período durante a realização da tarefa no computador.

A análise da VFC foi realizada por meio de métodos lineares, analisados nos domínios do tempo e da frequência, e por meio de métodos não lineares.

3.6.1. MÉTODOS LINEARES

3.6.1.1. DOMÍNIO DO TEMPO (Dt)

No Dt, a FC, ou o intervalo entre sucessivos batimentos cardíacos, são

determinados em qualquer ponto do tempo, através de métodos estatísticos e métodos geométricos (TFESC & NASPE, 1996).

Os métodos estatísticos utilizados para avaliar o SNA foram os índices SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes) e pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos) (TFESC & NASPE, 1996).

O índice de RMSSD, que representa a modulação parassimpática, é definido conforme apresentado na equação abaixo (MARÃES et al., 2003).

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_i - RR_{i+1})^2}{N - 1}}$$

Em que: RR = intervalos RR; N = número de intervalos RR na série de dados selecionados.

O índice pNN50 é um marcador sensível e facilmente interpretável da modulação do sistema nervoso parassimpático (SNP), definido como a porcentagem das diferenças sucessivas do intervalo R-R cujo valor absoluto excede 50ms (TFESC & NASPE, 1996).

O SDNN, que reflete a participação de ambos os ramos do SNA representa o desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos (Pumprla et al., 2002; Bittencourt et al., 2005).

Os métodos geométricos no domínio do tempo analisados neste estudo foram: RRTri (índice triangular) e TINN (interpolação triangular dos intervalos RR).

O RRTri mensura a distribuição integral dos intervalos RR divididos pela distribuição da densidade máxima (altura do histograma). O TINN corresponde à largura de linha de base da distribuição, medida como uma base de um triângulo (TFESC & NASPE, 1996).

3.6.1.2. DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (Df)

Para análise da VFC no Df foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) em valores absolutos de força (ms^2) ou em unidades normalizadas, e a razão entre estes componentes (LF/HF), que representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total, menos os componentes de muito baixa frequência (VLF) (TFESC & NASPE, 1996).

O índice Total ou Total Power é a variação dos intervalos RR sobre o segment temprral aproximado (TFESC & NASPE, 1996).

Os métodos no Df permitem analisar individualmente o SNA, em variadas situações fisiológicas e patológicas e sua relação com outros sistemas que também interferem na VFC (TFESC & NASPE, 1996).

3.6.2. MÉTODOS NÃO LINEARES

Para análise da VFC por meio de métodos não lineares foi utilizado o gráfico de Poincaré (componentes SD1 - desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento, SD2 - desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos e relação SD1/SD2) (TFESC & NASPE, 1996).

O *software* empregado para as análises dos métodos lineares e não-lineares foi o Kubios HRV (Univ. Eastern Finland, Joensuu, FI).

3.6.3. PLOT DE POINCARÉ

O plot de Poincaré permite que cada intervalo RR seja representado em função do intervalo anterior. Para análise quantitativa do plot foram calculados os seguintes índices: SD1, SD2 e a relação SD1/SD2 (Brunetto et al., 2005).

A análise qualitativa do plot foi feita por meio da análise das figuras formadas pelo seu atrator, as quais foram descritas por Tulppo et al. (1998) em:

- 1) Figura na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR é observada com aumento nos intervalos, característica de um plot normal.
- 2) Figura com pequena dispersão global batimento a batimento e sem aumento da dispersão dos intervalos RR em longo prazo.
- 3) Figura complexa ou parabólica, na qual duas ou mais extremidades distintas são separadas do corpo principal do plot, com pelo menos três pontos incluídos em cada extremidade.

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis dependentes (índices de VFC) foram submetidas a ANOVA com fator 2 (grupo: DMD, DT) por 2 (tarefa: repouso sentado, tarefa cognitiva) com medidas repetidas sobre o último fator. As comparações post hoc foram realizadas usando o teste Tukey-HSD ($p < 0.05$). O software usado foi o SPSS, 20.0 (Chicago, IL, USA).

4. RESULTADOS

No total, 90 indivíduos participaram deste estudo, 45 no grupo DMD e 45 no grupo DT, pareados por idade e sexo. A idade, as variáveis antropométricas e a medicação tomada pelo grupo DMD foram descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Idade, variáveis antropométricas nos grupos (média $\pm$ desvio padrão) e medicação cardíaca do grupo DMD.

Variável	Grupo DT	Grupo DMD	<i>p</i>
Idade (anos)	15,4 $\pm$ 2,8	15,4 $\pm$ 2,9	0,455
Altura (m)	1,68 $\pm$ 0,12	1,56 $\pm$ 0,17	<0,001
Peso (kg)	63,2 $\pm$ 15,5	55,84 $\pm$ 17,9	0,013
IMC (kg/m ²)	20,04 $\pm$ 3,72	22,42 $\pm$ 4,71	0,331
Medicação grupo DMD		Número de pacientes (%)	
Betabloqueadores		13 (28,89)	
IECA		5 (11,11)	
Betabloqueadores + IECA		20 (44,44)	
Nenhuma medicação		7 (15,56)	

DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; IMC: índice de massa corporal; m: metros; Kg: quilogramas; Kg/m²: quilogramas por metro quadrado; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Os indivíduos com DMD foram classificados pela Escala de Vignos, como descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação dos indivíduos com DMD pela Escala de Vignos.

Escala de Vignos		Número de pacientes
1	Anda e sobe escadas sem assistência.	4
2	Anda e sobe escadas com auxílio de corrimão.	4
3	Anda e sobe escadas lentamente com auxílio de corrimão (mais de 25 segundos para as oito etapas padrão).	1
4	Anda sem ajuda e se levanta da cadeira, mas não pode subir escadas.	1
5	anda sem ajuda, mas não levanta da cadeira, nem sobe escadas.	0
6	anda somente com assistência ou caminha de forma independente com órteses de membros inferiores.	0
7	anda órteses de membros inferiores, mas requer assistência para o equilíbrio.	19
8	Se mantém em pé com órteses de membros inferiores, mas é incapaz de andar mesmo com ajuda.	14
9	está em uma cadeira de rodas.	2
10	está confinado a uma cama.	0

4.1. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

4.1.1. Domínio do tempo

Em relação ao intervalo RR não houve efeito para a Tarefa. Entretanto, houve uma interação entre Tarefa e Grupo ($F_{1,88} = 4,44$, $p = ,038$, $\eta^2 = ,05$). O teste post hoc mostrou que houve diferença entre tarefas apenas para o grupo DT ($p = ,009$) (Tabela 3). Houve também um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 24,5$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,22$). Isto significa que o intervalo RR no grupo DT foi maior

que no grupo DMD.

Em relação ao SDNN houve efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 51,3$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,37$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 21,9$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,20$) foi encontrado. No grupo DT o SDNN foi maior que no grupo DMD.

Com respeito ao RMSSD, similarmente ao SDNN, houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 5,11$, $p = ,026$, $\eta^2 = ,06$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. O efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 12,2$, $p = ,001$, $\eta^2 = ,12$) manteve-se presente. No grupo DT o RMSSD foi maior que no grupo DMD.

Para pNN50 não houve efeito para Tarefa. Entretanto houve uma interação entre Tarefa e Grupo ($F_{1,88} = 5,44$, $p = ,022$, $\eta^2 = ,06$). O teste post hoc mostrou que houve diferença entre tarefas apenas para o grupo DMD ($p = ,047$). Houve também um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 13,5$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,13$). Foi observado que no grupo DT o pNN50 foi maior que no grupo DMD.

Tabela 3: Índices do domínio do tempo da VFC em repouso sentado e durante tarefa no computador nos grupos DT e DMD.

Índice	DT		DMD	
	Repouso sentado	Tarefa no computador	Repouso sentado	Tarefa no computador
Intervalo RR (ms)	757,3 ± 88,6*	779,13 ± 105,7*	675,06 ± 90,99	672,40 ± 91,72
SDNN (ms)	79,41 ± 33,41*	63,47 ± 34,70*	54,40 ± 25,06*	36,72 ± 16,94*
RMSSD (ms)	53,55 ± 29,49*	52,23 ± 32,48*	37,21 ± 20,98*	31,23 ± 20,36*
pNN50 (%)	25,48 ± 16,27	27,79 ± 21,16	15,82 ± 15,89*	12,35 ± 14,65*

DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne. SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; pNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes normais com diferença de duração maior que 50 ms; RMSSD: raiz quadrada das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo; ms: milissegundos.

* $p < 0,05$ tarefa no computador vs repouso sentado em cada grupo. Houve diferenças significativas entre os grupos para todos os índices no domínio do tempo.

4.1.2. Domínio da frequência

Em relação ao $LF(ms^2)$ houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 55,0$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,39$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo (valores na Tabela 4). Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 12,6$, $p = ,001$, $\eta^2 = ,13$) foi encontrado. No grupo DT o $LF(ms^2)$ foi maior ($M = 1612 ms^2$) que no grupo DMD.

Em relação ao $LF(n.u.)$, houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 26,2$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,23$), mas não houve interação entre Tarefa e Grup, assim como não houve efeito principal para Grupo.

Com respeito ao HF (ms^2), similarmente ao LF(ms^2) houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 7,29$, $p = ,008$, $\eta^2 = ,08$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 12,6$, $p = ,001$, $\eta^2 = ,13$) foi encontrado. No grupo DT o HF (ms^2) foi maior que no grupo DMD.

Em relação ao HF (n.u.), houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 26,2$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,23$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Não houve efeito principal para Grupo.

Para poder Total houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 24,9$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,22$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 14,0$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,14$) foi encontrado. No grupo DT o Total foi maior que no grupo DMD.

Ao olhar para LF/HF, houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 4,10$, $p = ,046$, $\eta^2 = ,04$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Não houve efeito principal para Grupo.

Tabela 4: Índices do domínio da frequência da VFC em repouso sentado e durante tarefa no computador nos grupos DT e DMD.

Índice	DT		DMD	
	Repouso sentado	Tarefa no computador	Repouso sentado	Tarefa no computador
LF (ms ²)	2039,69 ± 1288,77	1184,84 ± 1314,29	1191,11 ± 1148,62	510,47 ± 625,12
LF (n.u.)	65,97 ± 14,82	58,04 ± 17,53	65,44 ± 11,63	58,35 ± 16,89
HF (ms ²)	1316,04 ± 1552,74	1150,36 ± 1607,58	702,18 ± 704,87	472,31 ± 703,89
HF (n.u.)	34,03 ± 14,82	41,96 ± 17,53	34,56 ± 11,64	41,65 ± 16,89
Total (ms ²)	6652,91 ± 6214,01	4236,51 ± 5617,50	3111,96 ± 2785,06	1412,47 ± 1554,07
LF/HF (ms ²)	2,73 ± 2,43	2,31 ± 3,32	2,26 ± 1,18	1,87 ± 1,27

DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne, LF: baixa frequência; HF: alta frequência; LF/HF: relação baixa frequência/ alta frequência; ms: milissegundos; n.u.: unidades normalizadas.

Houve diferença significativa entre tarefa no computador vs repouso sentado em ambos os grupos para todos os índices no domínio da frequência, Para LF, HF e LF/HF não houve diferenças significantes entre grupos.

4.1.3. Índices Geométricos

Para o índice RR Triangular houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 77,2$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,47$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo (valores na Tabela 5). Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 20,2$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,19$) foi encontrado. No grupo DT o índice RR Triangular foi maior que no grupo DMD.

Similarmente, para TINN houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 56,4$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,39$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 24,7$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,22$) foi encontrado. No grupo

DT o TINN foi maior que no grupo DMD.

Em relação ao SD1 houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 5,24$, $p = ,025$, $\eta^2 = ,06$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 12,2$, $p = ,001$, $\eta^2 = ,12$) foi encontrado. No grupo DT o SD1 foi maior que no grupo DMD.

Quanto ao SD2 houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 54,1$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,38$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Um efeito principal para Grupo ($F_{1,88} = 23,4$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,21$) manteve-se presente. No grupo DT o SD2 foi maior que no grupo DMD.

Com respeito à relação SD1/SD2, houve um efeito para Tarefa ($F_{1,88} = 19,8$, $p < ,001$, $\eta^2 = ,18$), mas não houve interação entre Tarefa e Grupo. Não houve efeito principal para Grupo.

Tabela 5: Média e desvio padrão dos índices geométricos em ambos os grupo.

Índice	DT		DMD	
	Repouso sentado	Tarefa no computador	Repouso sentado	Tarefa no computador
RR Tri	19,38 ± 8,05	14,22 ± 4,61	14,20 ± 6,32	9,51 ± 3,29
TINN (ms)	355,67 ± 143,14	255,56 ± 89,69	262,89 ± 113,61	165,44 ± 67,86
SD1 (ms)	37,88 ± 20,85	36,98 ± 23,01	26,33 ± 14,84	22,11 ± 14,41
SD2 (ms)	105,21 ± 43,69	80,73 ± 45,27	71,99 ± 32,86	46,46 ± 20,24
SD1/SD2 (ms)	0,35 ± 0,11	0,46 ± 0,18	0,36 ± 0,10	0,45 ± 0,16

DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne.

Houve diferença significativa entre tarefa no computador vs repouso sentado em ambos os grupos para todos os índices geométricos. Para SD1/SD2 não houve diferença significativa entre os grupos.

A Figura 2 representa o padrão visual do plot de Poincaré observado em um sujeito de cada grupo, antes e após a Tarefa.

Figura 2 - Padrão visual do plot de Poincaré observado em um sujeito em repouso (A) e durante tarefa no computador (B) no grupo DT e em um sujeito em repouso (C) e durante tarefa no computador (D) no grupo DMD.

A Tabela 6 representa os valores iniciais e finais de FC, PAS e PAD na realização da tarefa no computador. Observa-se que não há respostas significantes destas variáveis durante a tarefa no computador.

Tabela 6: Média e erro padrão para FC (bpm), PAS (mmHg) e PAD (mmHg) no início e ao final da tarefa no computador.

Variável	DT			DMD		
	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>	<i>p</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>	<i>p</i>
FC	77,3±2,4	79,1±1,6	0,094	89,7±1,7	89,2±1,9	0,599
PAS	116,2±1,9	122,4±1,8	0,002	104,3±1,9	102,1±1,9	0,191
PAD	72,5±2,0	76,1±1,6	0,029	72,3±1,6	71,5±1,6	0,657

DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; FC: Frequência Cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica,

5. DISCUSSÃO

O presente estudo procurou avaliar as respostas de VFC induzidas por uma tarefa virtual cognitiva em indivíduos com DMD. Como esperado, encontramos diferenças de VFC basal entre os grupos, indicando que indivíduos com DMD apresentam VFC diminuída. Também relatamos respostas mais intensas no grupo DMD comparado ao grupo controle, com a retirada parassimpática durante a tarefa, que demonstrou respostas mais intensas no grupo DMD.

O SNA apresenta componentes simpático e parassimpático. A estimulação simpática ocorre em resposta ao estresse, exercício e doença cardíaca, causando um aumento na FC por aumento da taxa de disparo das células marcapasso no nodo sino-atrial do coração. A modulação parassimpática, resultante principalmente da função dos órgãos internos, traumas, reações alérgicas e inalação de substâncias irritantes, diminui a taxa de disparo das células marcapasso e a FC, fornecendo um balanço regulatório na função autonômica fisiológica (Acharya U. R. et al., 2006). Desta forma, para manter a homeostase do organismo, o sistema nervoso simpático e o SNP atuam geralmente de maneira antagônica, agindo harmonicamente na coordenação das atividades viscerais, adequando o funcionamento de cada órgão às situações a que o organismo é submetido.

Considerando a VFC em repouso, o presente estudo encontrou que as diferenças entre os grupos indicam menor modulação parassimpática (RMSSD,

pNN50, HF, SD1) e VFC global (SDNN, LF, RRTri, TINN, SD2) no grupo DMD, o que pode refletir uma menor capacidade de adaptação do SNA devido ao comprometimento causado pela doença.

Os resultados aqui apresentados foram suportados por Dhargave et al. (2014), que avaliou 124 pacientes com DMD e comparou com 50 indivíduos da mesma idade na posição supino, e encontrou uma redução da modulação autonômica no grupo DMD, com diminuição da modulação do SNP e aumento da predominância simpática.

Estudos (Yotsukura et al., 1995 e Yotsukura et al., 1998) que avaliaram pacientes com DMD observaram aumento da modulação simpática com redução da modulação parassimpática em diferentes fases da doença. Sugerindo que o envolvimento do SNA já ocorre em fases precoces da DMD, provavelmente devido à inatividade progressiva e à falta de condicionamento. Diante disso, os autores concluíram que, com o avançar da doença, um desequilíbrio autonômico secundário a disfunção cardiopulmonar, bem como a inatividade progressiva e a falta de condicionamento, podem aumentar a inerente anormalidade autonômica.

Lanza (2001) verificou diminuição da VFC em pacientes com DMD quando comparado ao grupo controle formado por indivíduos saudáveis. Os dados de Inoue e colaboradores (2009) demonstraram que as anormalidades autonômicas em pacientes com DMD são caracterizados por uma significativa diminuição da modulação parassimpática e um aumento significativo na modulação simpática.

Durante a realização da tarefa no computador, o presente estudo demonstrou que a modulação parassimpática diminuiu em ambos os grupos.

Entretanto, as respostas da VFC foram mais intensas nos indivíduos com DMD, desde o índice pNN50, que foi significante para o grupo DMD mas não apresentou respostas significantes no grupo controle. Além disso, o Plot de Poincaré demonstrou a diminuição da VFC durante a realização da tarefa no computador quando comparado ao repouso em ambos os grupos. No entanto, essa diminuição foi maior no grupo DMD.

Apesar da tarefa realizada no presente estudo ter sido idêntica para os dois grupos, devido à presença da fraqueza muscular progressiva característica da doença, o esforço muscular deve ter sido mais elevado no grupo DMD. O maior esforço realizado durante a tarefa deve ter ocasionado a diminuição da modulação parassimpática, pela necessidade de manter a homeostase do organismo frente ao estímulo.

Acreditamos que o comprometimento da modulação autonômica cardíaca no grupo DMD dificulta o SNA a responder ao estímulo cognitivo, assim como a tarefa no computador utilizada neste estudo.

Desta maneira, a relação entre VFC e função respiratória em indivíduos com DMD pode ser também indicada para explicar nossos dados. Uma correlação significativa foi reportada entre capacidade vital forçada e os índices de VFC, correlação positiva para os índices SDNN, RMSSD, pNN50 e HF, enquanto uma correlação negativa foi encontrada para o índice LF (Lanza 2001). Neste contexto, admitimos a hipótese que a redução da força respiratória em indivíduos com DMD causada pela função muscular prejudicada esteve envolvida na maior resposta da VFC à tarefa cognitiva no computador. Por outro lado, é importante mencionar que os autores notaram correlação moderada ($r=0,3$), sugerindo que outros fatores estão envolvidos

nas mudanças autonômicas.

A função da distrofina na modulação autonômica cardíaca pode ser elevada para o envolvimento no aumento da resposta da VFC a tarefas cognitivas no computador. Um estudo recente (Chaussonnet et al, 2015) comportamental realizado em camundongos mdx distrofina-deficientes para investigar suas aquisições de aprendizagem associativa e relataram a relevância da distrofina no processo cognitivo.

Disfunções nas habilidades cognitivas em indivíduos com DMD também sugerem estar envolvidas nas respostas alteradas de VFC em tarefa no computador. A DMD está associada com deficiências comportamentais e cognitivas que conduzem à deficiência intelectual e realizações acadêmicas comprometidas (Perronnet 2010).

O presente estudo apresenta dados de modulação autonômica cardíaca úteis para a prática clínica por indicar que a utilização de tarefas no computador podem favorecer as capacidades funcionais, através do treinamento e da adequação do SNA. No entanto, as tarefas virtuais devem ser realizadas sob supervisão e cuidado para evitar sobrecarga exacerbada do SNA.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser apresentadas: (1) foram incluídos indivíduos com DMD que fazem uso contínuo de beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Apesar da interferência que a medicação pode causar na função autonômica, esses medicamentos são frequentemente utilizados e não foi possível a interrupção. Inoue et al. (2009) relataram que ao limitar o estudo sem a avaliação de indivíduos que faziam uso de medicação para insuficiência

cardíaca congestiva, somente participaram do estudo pessoas com forma mais branda da doença; (2) outra limitação do nosso estudo foi a inclusão de pacientes com diversos graus de comprometimento (Escala de Vignos: 01 a 09), mas o princípio de obter dados da VFC em diferentes estágios da doença é fundamental para uma melhor caracterização da população.

6. CONCLUSÃO

Os indivíduos com DMD apresentaram menor VFC em repouso, quando comparado ao grupo controle. Durante a realização da tarefa no computador, a VFC diminuiu nos dois grupos, porém, essa diminuição foi maior no grupo DMD.

Diante disso, podemos observar que os indivíduos com DMD apresentaram resposta autonômica cardíaca mais intensa durante a realização de tarefa virtual. Acreditamos que o SNA de pessoas com DMD requer maior carga para realizar tarefas no computador.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26/06/2013, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 236/13 intitulado: "REALIDADE VIRTUAL NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ENVOLVIMENTO DA REGULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA." apresentado pelo Departamento de FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Carlos Bandeira de Mello Monteiro

Pesquisador (a) Executante: Mayra Priscila Boscolo Alvarez

CEP-FMUSP, 01 de Julho de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO:.....CIDADE.....
 CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Realidade virtual na distrofia muscular de Duchenne: envolvimento da regulação autonômica cardíaca

PESQUISADOR : Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 16531-F

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de fonoaudiologia, fisioterapia e terapia ocupacional

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 – O objetivo deste estudo é avaliar a regulação autonômica cardíaca durante a realização de tarefa virtual.

2 – Será realizada uma avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca durante 20 minutos em repouso sentado e 5 minutos em realização de tarefa virtual. Essa avaliação será realizada por meio do uso do cardiofrequencímetro (S810i, Polar), através da colocação de uma cinta de captação no tórax do voluntário e um receptor de Frequência Cardíaca no punho.

3 – Ao início e ao final do repouso e da tarefa virtual serão coletadas as variáveis cardiorrespiratórias do paciente, como medida da pressão arterial, através de um esfigmomanômetro aneróide (Tycos) e um estetoscópio (BD), medida da saturação parcial de oxigênio, através de um oxímetro digital (DX2010, Dixtal) e medida da frequência respiratória, contadas as respirações do voluntário por 1 minuto. Também serão aplicadas escalas de rotina na prática clínica para pacientes com distrofia muscular de Duchenne, como as escalas de Vignos, EK e MFM.

4 – Riscos: a coleta de dados não deve provocar nenhum risco para o voluntário, porém pode provocar desconfortos devido ao tempo que o paciente deve permanecer em repouso.

5 – Não há benefício direto para o participante, pois trata-se de estudo experimental que visa analisar o comportamento da função autonômica cardíaca durante a realização de tarefa virtual.

6 – Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, que pode ser encontrado no endereço Av. Arlindo Bettio nº 1000, Ermelino Matarazzo, CEP 03828-000, São Paulo, Telefone: (11) 99953-0716. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fm@usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Realidade virtual na distrofia muscular de Duchenne: envolvimento da regulação autonômica cardíaca”.

Eu discuti com o Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento ambulatorial quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

ANEXO C – Carta de Autorização da ABDIM**CARTA DE AUTORIZAÇÃO**

Eu, Munira Tanezi Guilhon e Sá, diretora executiva da Associação Brasileira de Distrofia Muscular, tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada "Realidade virtual na distrofia muscular de Duchenne: envolvimento da regulação autonômica cardíaca" sob responsabilidade do pesquisador Carlos Bandeira de Mello Monteiro na Associação Brasileira de Distrofia Muscular. Para isto, serão disponibilizados ao pesquisador o espaço físico e os documentos das avaliações dos pacientes atendidos no setor de fisioterapia motora.

São Paulo, 26 / 03 / 2013

Associação Brasileira de Distrofia Muscular
Munira Tanezi Guilhon e Sá
RG: 11.898.788-4
(090042)

MUNIRA TANEZI GUILHON E SÁ
DIRETORA EXECUTIVA

www.abdim.org.br
Rua Engenheiro Teixeira Soares, 715.
05505-030 Butantã / São Paulo / SP
55 11 3814-8562 R. 9

ANEXO D – Solicitação de Alteração de Título ao CEP, aprovada em 20/01/2016.

MEMORANDO

São Paulo, 12 de janeiro de 2016.

De: Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro
Para: CEP/USP

Solicitação de alteração do título da pesquisa

Solicito a alteração do título da pesquisa de "Realidade virtual na distrofia muscular de Duchenne: envolvimento da regulação autonômica cardíaca" para "Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante tarefa no computador".

O termo "modulação autonômica cardíaca" é sinônimo de "regulação autonômica cardíaca" e, atualmente, é mais usado. O termo "tarefa no computador" define melhor o método da pesquisa ao invés do termo "Realidade virtual".

A ordem dos termos foi alterada para facilitar o entendimento da pesquisa pelos leitores e revisores de revistas científicas. Não houve alterações dos materiais e métodos.

Sem mais, estou à disposição para maiores detalhes.

Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro
Pesquisador principal

7. REFERÊNCIAS

- Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006; 44:1031-1051.
- Adams RD. Diseases of muscle, 3ª ed. Hagerstown, md: harper & row; 1975.p.262-5.
- Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, et al. Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery. *Pnas*, 2012; 109(34): 13763-13768.
- Athanasopoulos T, Foster H, Foster K, Dickson G. Codon optimization of the microdystrophin gene for duchene muscular dystrophy gene therapy. *Methods mol biol.* 2011;709:21-37.
- Baevskiĭ RM, Bersenev E, Orlov OI, Ushakov IB, Chernikova AG. The problem of estimation of the organism adaptable opportunities under stressful influences. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2012;98(1):95-107.
- Barton GJ, Hawken MB, Foster RJ, Holmes G, Butler PB. The effects of virtual reality game training on trunk to pelvis coupling in a child with cerebral palsy. *J neuroeng rehabil.* 2013, 7;10:15.
- Barzilay O, Wolf A. Adaptive rehabilitation games. *J electromyogr kinesiol.* 2013, 23(1):182-9.
- Bittencourt MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arquivos brasileiros de cardiologia - volume 85, nº 6, dezembro 2005.*
- Brunetto AF, Silva BM, Roseguini BT, Hirai DM, Dartagnan PG. Limiar ventilatório e variabilidade cardíaca em adolescentes. *Rev bras med esporte.* 2005; 11(1):22-

27.

Burdea GC, Cioi D, Kale A, Janes WE, Ross SA, Engsberg JR. Robotics and gaming to improve ankle strength, motor control, and function in children with cerebral palsy - a case study series. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013, 21(2):165-73.

Burgstahler S, Comden D, Lee SM, Arnold A, Brown K. Computer and cell phone access for individuals with mobility impairments: an overview and case studies. *Neurorehabilitation*. 2011;28(3):183-97. Doi: 10.3233/nre-2011-0648.

Chang YC, Huang SL. The influence of attention levels on psychophysiological responses. *Int J Psychophysiol*. 2012;86(1):39-47.

Chausseuot R, Edeline JM, Le Bec B, El Massioui N, Laroche S, Vaillend C. Cognitive dysfunction in the dystrophin-deficient mouse model of Duchenne muscular dystrophy: A reappraisal from sensory to executive processes. *Neurobiol Learn Mem*. 2015 Oct;124:111-22.

Christoforidi V, Koutlianos N, Deligiannis P, Kouidi E, Deligiannis A. Heart rate variability in free diving athletes. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):162-6.

Cook e Hussey. Assistive technologies: principles and practices. Mosby-year book, inc., 1995.

Dhargave P, Nalini A, Abhishekh HA, Meghana A, Nagarathna R, Raju TR, et al. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *European Journal of paediatric neurology*. 18 (2014) 317-320.

Dittrich S, Tuerk M, Haaker G, Greim V, Buchholz A, Burkhardt B, et al.

Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Value of Clinical, Electrophysiological and Imaging Findings in Children and Teenagers. *Klin Padiatr.* 2015 Jul;227(4):225-31.

Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar s810 heart rate monitor to measure r-r intervals at rest. *Med. Sci sports exerc.* 2006; 38(5): 887-93.

Godoy MF, Takakura LT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (teoria do caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq ciênc saúde* 2005;12(4):167-71.

Goyenvallé A, Babbs A, Wright J, Wilkins V, Powell D, Garcia L, et al. Rescue of severely affected dystrophin/utrophin-deficient mice through scaav-u7snrna-mediated exon skipping. *Human molecular genetics.* 2012; 21(11):2559-71. Doi: 10.1093/hmg/ddc082.

Hashimoto Y, Ushiba J, Kimura A, Liu M, Tomita Y. Change in brain activity through virtual reality based brain-machine communication in a chronic tetraplegic subject with muscular dystrophy. *Bmc neuroscience.* 2010; 11: 117.

Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics International* (2009) 51, 33-40.

Jansen M, Ong M, Coes HM, Eggermont F, Alfen NV, Groot IJM. The assisted 6-minute cycling test to assess endurance in children with a neuromuscular disorder. *Muscle nerve.* 2012; 46: 520-530.

Jung IY, Chae JH, Park SK, Kim JH, Kim JY, Kim SJ, et al. The correlation analysis of functional factors and age with duchenne muscular dystrophy. *Ann rehabil med.* 2012;36(1):22-32.

- Katlioniene Z, Zabiela V. Arrhythmias and heart rate variability in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(5):515-8.
- Kenneth LT. Origins and early descriptions of duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2003; 28: 402-22.
- Khaled AS. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME J.*, v. 6, n. 1, p. 35-41, Jan. 2006.
- Kiviniemi AM, Breskovic T, Uglesic L, Kuch B, Maslov PZ, Sieber A, et al. Heart rate variability during static and dynamic breath-hold dives in elite divers. *Auton Neurosci*. 2012;169(2):95-101.
- Lalor EC, Kelly SP, Finucane C, Burke R, Smith R, Reilly RB, et al. Steady-state vep-based brain-computer interface control in an immersive 3 d gaming environment. *Eurasip j appl signal process* 2005, 19: 3156-3164.
- Lanza GA. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J*. 2001;141:808-12.
- Leeb R, Lee F, Keinrath C, Scherer R, Bischof H, Pfurtscheller G. Brain computer communication: motivation, aim, and impact of exploring a virtual apartment. *IEEE trans neural syst rehabil eng* 2007, 15: 473-482.
- Li F, Li Y, Cui K, Li C, Chen W, Gao J. Detection of pathogenic mutations and the mechanism of a rare chromosomal rearrangement in a chinese family with becker muscular dystrophy. *Clin chim acta*. 2012; 414:20-5. Doi: 10.1016/j.cca.2012.08.006.

- Lue YJ, Lin RF, Chen SS, Lu YM. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung j med sci*. 2009;25(6):325-33.
- Marães VRFS, Teixeira LCA, Catai AM, Milan LA, Rojas FAR, Oliveira L, et al. Determinação e validação do limiar de anaerobise a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. *Rev soc cardiol estado de são paulo*. 2003;13(4):1-13.
- Mitchell L, Ziviani J, Oftedal S, Boyd R. The effect of virtual reality interventions on physical activity in children and adolescents with early brain injuries including cerebral palsy. *Developmental medicine & child neurology* 2012, 54: 667–67.
- Mochizuki H, Okahashi S, Ugawa Y, Tamura T, Suzuki M, Miyatake S, et al. Heart rate variability and hypercapnia in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med*. 2008;47(21):1893-7.
- Neistadt ME, Crepeau EB. *Terapia ocupacional*. 9º ed. Rio de janeiro: guanabara koogan, 2002. P.463.
- Perronnet C, Vaillend C. Dystrophins, utrophins, and associated scaffolding complexes: role in mammalian brain and implications for therapeutic strategies. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:849426.
- Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nola J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int j cardiol*. 2002; 84:1-14.
- Reed UC. Miopatias. In: *Neurologia Infantil*. DIAMENT, A. & CYPEL, S. 4ª edição, São Paulo: Ed. Atheneu, 2005.

- Riener R, Dislaki E, Keller U, Koenig A, van Hedel H, Nagle A. Virtual reality aided training of combined arm and leg movements of children with cp. *Stud health technol inform.* 2013, 184:349-55.
- Romfh A, Mcnally EM. Cardiac assessment in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7: 212-218.
- Souza DE, França FR, Campos TF. Teste de labirinto: instrumento de análise na aquisição de uma habilidade motora. *Rev. Bras. Fisioter.* 2006;10(3):355-360.
- Stewart S, Hansen TS, Carey TA. Opportunities for people with disabilities in the virtual world of Second Life. *Rehabil Nurs.* 2010;35(6):254-9.
- TFESC (Task Force of the European Society of Cardiology) and the NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
- Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, Anderson JB, Gao Z, Benson DW, et al. Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol.* 2015 Mar;36(3):561-8.
- Tulppo M, Makikallio T, Seppanen T, Airaksinen J, Huikuri H. Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *Am. J. Physiol.* 1998; 274, h810–h816.
- Valenti VE, Guida HL, Monteiro CBM, Vanderlei LCM, Ferreira LL, Ferreira C, et al. Relationship between cardiac autonomic regulation and auditory mechanisms: importance for growth and development. *Journal of Human Growth and Development.* 2013; 23(1): 94-98.

- Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2009; 24(2):205-217.
- Verhaart IE, Aartsma-Rus A. Gene therapy for duchenne muscular dystrophy. *Curr opin neurol.* 2012.
- Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac Involvement in Patients With Muscular Dystrophies Magnetic Resonance Imaging Phenotype and Genotypic Considerations. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:67-76.
- Vignos PJ, Archibald KC. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *J chron dis.* 1960;12(2): 273-89.
- Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 1995;76:947-951.
- Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J.* 1998;136:289-96.
- Zaproudina N, Lipponen JA, Eskelinen P, Tarvainen MP, Karjalainen PA, Närhi M. Measurements of skin temperature responses to cold exposure of foot and face in healthy individuals: variability and influencing factors. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011;31(4):307-14.