

## Comportamento de Variáveis Pressóricas em Crianças e Adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne

*Behavior of Blood Pressure Variables in Children and Adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy*

Fabiane R. R. H. Marui, Henrique Tria Bianco, Maria Teresa N. Bombig, Natascha G. F. Palmeira, José M. Thalenberg, Fernando Focaccia Povoia, Maria Cristina de O. Izar, Francisco Antonio H. Fonseca, Acary S. B. de Oliveira, Rui M. S. Povoia  
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A distrofia muscular de Duchenne é alteração genética determinada por alteração no braço curto do cromossomo X (locus Xp21). O envolvimento do sistema cardiovascular caracteriza-se por degeneração/substituição fibrótica dos miócitos com consequente hipertrofia ventricular e hipertensão arterial.

**Objetivo:** Avaliar o comportamento de variáveis pressóricas em crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado, pela monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas.

**Métodos:** Estudo coorte prospectivo e observacional, com seleção de 46 pacientes em acompanhamento ambulatorial, agrupados por faixa etária. A classificação da pressão arterial deu-se conforme o percentil de idade. Na interpretação da monitorização, foram incluídas as médias de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, as cargas pressóricas sistólicas e diastólicas e o descenso do sono. As médias pressóricas foram calculadas para o período de 24 horas, vigília e sono. O descenso noturno foi definido como a queda maior que 10% para as médias durante o sono. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** O descenso noturno para a pressão sistólica esteve presente em 29,9%. Aproximadamente 53% dos participantes apresentaram descenso atenuado e 15%, descenso invertido. As faixas etárias 9 a 11 anos e 6 a 8 anos concentraram o maior percentual de atenuação do descenso, 19,1% e 14,9%, respectivamente. Para a pressão diastólica, o descenso esteve presente em 53,2%, e encontramos 27,7% com descenso acentuado na faixa etária de 6 a 11 anos.

**Conclusões:** Considerando nossos achados, o diagnóstico precoce das anormalidades pressóricas pode ser ferramenta valiosa para a identificação e instalação de terapêutica apropriada visando aumento da sobrevida desses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares / genética; Distrofia Muscular de Duchenne / genética; Hipertensão; Criança; Masculino.

### Abstract

**Background:** Duchenne muscular dystrophy is an X-chromosome-linked genetic disorder (locus Xp21). Involvement of the cardiovascular system is characterized by fibrous degeneration/replacement of myocytes with consequent ventricular hypertrophy and arterial hypertension.

**Objective:** To assess, by using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, the behavior of blood pressure variables in children and adolescents with a confirmed diagnosis of Duchenne muscular dystrophy.

**Methods:** Prospective observational cohort study, which selected 46 patients followed up on an outpatient basis, divided according to age groups. Blood pressure was classified according to the age percentile. The monitoring interpretation includes systolic and diastolic blood pressure means, systolic and diastolic blood pressure loads, and nocturnal dipping. The blood pressure means were calculated for the 24-hour, wakefulness and sleep periods. Nocturnal dipping was defined as a drop in blood pressure means during sleep greater than 10%. The significance level adopted was  $p < 0.05$ .

**Results:** Nocturnal dipping for systolic blood pressure was present in 29.9% of the participants. Approximately 53% of them had attenuated nocturnal dipping, and 15%, reverse nocturnal dipping. The age groups of 9-11 years and 6-8 years had the greatest percentage of attenuation, 19.1% and 14.9%, respectively. Regarding diastolic blood pressure, nocturnal dipping was identified in 53.2% of the children, being extreme in 27.7% of those in the age group of 6-11 years.

**Conclusions:** The early diagnosis of blood pressure changes can allow the appropriate and specific therapy, aimed at increasing the life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases / genetics; Muscular Dystrophy, Duchenne / genetics; Hypertension; Child; Male.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Setor de Lipídeos, Aterosclerose, Biologia Vascular e Hipertensão Arterial. Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 14/07/2017, revisado em 24/10/2017, aceito em 16/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180085

## Introdução

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma alteração genética ligada ao cromossomo X e que afeta aproximadamente 1 em cada 3500 meninos nascidos vivos.<sup>1</sup>

Clinicamente, é caracterizada por fraqueza muscular progressiva e irreversível como consequência da deficiência ou ausência da distrofina. É a doença neuromuscular mais frequente em seres humanos e apesar da predominância de acometimento sobre o sexo masculino, é ocasionalmente relatada em indivíduos do sexo feminino em casos de inativação ou anormalidades do cromossomo X. Essa anomalia está presente no braço curto do cromossomo X (*locus Xp21*). Sua prevalência global chega a ser de 63 casos por milhão de indivíduos. Essa desordem tem uma alta velocidade de mutação espontânea, estimando-se que aproximadamente um terço dos casos seja devido a novas mutações.<sup>2-4</sup> Os primeiros sinais clínicos manifestam-se em idades precoces, com quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr, levantar do chão e notadamente hipertrofia das panturrilhas. O comprometimento muscular é simétrico com início pelos músculos da cintura pélvica (quadril e pernas), atingindo mais tarde os membros superiores.

Por sua vez, a cardiomiopatia é característica também frequente na DMD. Enquanto alguns estudos estimam a sua incidência em 25% aos 6 anos e 59% aos 10 anos de idade, outros descrevem seu início aos 14 e 15 anos de idade.<sup>5,6</sup> O envolvimento cardíaco ocorre em cerca de 90% dos pacientes sendo causa de morte em 50%. Entretanto, o reconhecimento clínico pode ser mascarado pela fraqueza muscular grave e por deformidades torácicas. As alterações histológicas cardíacas incluem hipertrofia dos miócitos, fibrose miocárdica, havendo substituição por tecido conjuntivo e gordura.<sup>7</sup> Defeitos ou ausência da distrofina nos cardiomiócitos comprometem a função dos canais iônicos da membrana, notadamente no sarcolema, que é ativado por estiramento, respondendo ao estresse mecânico. Quando os cardiomiócitos com deficiência de distrofina ou sem ela são estirados durante o enchimento ventricular, os canais iônicos não se abrem adequadamente, gerando aumento do influxo de cálcio. O excesso de cálcio intracelular ativa um grupo de proteases induzidas por cálcio, as calpaínas, que degradam a troponina I e comprometem a contração.<sup>8-10</sup>

A importância dada à cardiomiopatia nas crianças com DMD tem se destacado nas últimas décadas, sobretudo devido ao aumento da sobrevida, consequente aos avanços nos cuidados ventilatórios e ortopédicos.<sup>11</sup> Na ausência de intervenção ventilatória, a morte normalmente ocorre no final da segunda ou no início da terceira década. A disfunção diastólica pode estar presente antes mesmo da disfunção sistólica ser detectada. O uso de fármacos com ação no eixo renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, deve ser considerado objetivando reduzir a pós-carga antes do início dos sintomas.<sup>12</sup>

Por sua vez, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial (PA) durante 24 horas, durante a vigília e sono. A MAPA em adultos, é método diagnóstico e de

seguimento bem estabelecido, sendo considerada o “padrão ouro” na mensuração da PA.<sup>13</sup> Em 2008, a *American Heart Association* (AHA) publicou recomendações para a utilização da MAPA na população pediátrica, as quais foram revisadas em 2014.<sup>14,15</sup> Muitas das recomendações na utilização de MAPA para adultos são aplicáveis às crianças. Pela dificuldade em se ter estudos clínicos randomizados em populações pediátricas, as recomendações utilizadas são baseadas em opiniões de especialistas. No entanto, alguns pontos devem ser considerados, como a seleção do equipamento, que deve ser leve (peso entre 168 e 457 gramas), com manguitos adequados à circunferência braquial.<sup>16</sup>

O uso de corticoide tem sido amplamente estudado e sabe-se que pode elevar a PA. A hipertrofia do ventrículo esquerdo e/ou direito pode promover o aparecimento de hipertensão arterial (HA) e/ou pulmonar ou insuficiências mitral e/ou tricúspide, culminando por vezes em insuficiência ventricular.<sup>17,18</sup> Destaque para interessante estudo de Braat et al. que avaliaram a função renal em portadores de DMD, utilizando a MAPA em 20 pacientes, onde 9 apresentaram PA elevada - acima do percentil 95 - (desses, 8 utilizavam corticoide) e 13 apresentaram ausência do descenso noturno (DN - 10 tratados com corticoide).<sup>19</sup>

O conhecimento do comportamento da PA nesses pacientes torna-se fundamental, sobretudo pela possibilidade do tratamento precoce, contribuindo para melhorar a qualidade de vida e, sobretudo, objetivando a redução nas altas taxas de morbidade dessa população. Dessa forma, o objetivo de nosso estudo foi avaliar o comportamento de variáveis pressóricas pela MAPA de 24 horas em crianças e adolescentes com diagnóstico de DMD atendidas em ambulatório universitário especializado em distrofias musculares.

## Métodos

Trata-se de estudo descritivo composto por todos os 46 meninos com diagnóstico confirmado de DMD e em acompanhamento ambulatorial. Por tratar-se de doença rara, consideramos a avaliação de todas as crianças e adolescentes em acompanhamento ambulatorial em centro universitário. Os meninos foram alocados em cinco faixas etárias, considerando a distribuição dos valores normais de PA para idade, conforme sugestão da AHA reportada previamente.<sup>14,15</sup> O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todas as informações pertinentes foram fornecidas aos pais ou responsáveis e a participação se deu após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Antes da instalação da MAPA, foi realizada anamnese, verificação da altura e do peso das crianças que deambulavam (nos cadeirantes utilizou-se a altura histórica) e verificação da PA no consultório com aparelho digital OMRON modelo HEM 742INT®, utilizando-se manguito adequado à circunferência braquial, respeitando-se a proporção largura/comprimento de 1:2, correspondendo a 40% da circunferência braquial, e seu comprimento em pelo menos 80%. O monitor da MAPA Spacelabs 90207® foi instalado no braço “não dominante” com manguito também adequado à circunferência do braço, por profissional de enfermagem devidamente treinado, e programado para medidas a cada 15 minutos durante a

vigília e 30 minutos no período de sono. Foi entregue aos acompanhantes das crianças um diário para que anotassem os eventos mais importantes nas 24 horas, principalmente o horário em que os pacientes foram dormir e o horário em que acordaram.

Na interpretação da MAPA foram incluídas as médias de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD), as cargas pressóricas sistólica e diastólica (CPS e CPD, respectivamente) e descenso do sono (DN). As médias de PAS e PAD foram calculadas para o período de 24 horas, vigília e sono. A CPS e a CPD foram calculadas considerando a proporção de leituras acima do percentil 95. O DN foi definido como queda maior que 10% para as médias da PA durante o sono. Todos os parâmetros foram comparados com valores de normalidade para determinar se a PA estava normal ou elevada, assim como a presença ou ausência do DN. O DN foi também estratificado: em “presente” (queda da PA durante o sono entre 10% e 20% em relação à vigília), “ausente” (queda da PA durante o sono inexistente), “atenuado” (queda da PA > 0% e inferior a 10% durante o sono), “invertido” (PA no sono mais elevada que na vigília) ou “acentuado” (queda superior a 20%).

### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram representadas pelas médias  $\pm$  desvio-padrão e as que não apresentavam distribuição normal pelas medianas e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas por números absolutos e porcentagens. O nível de significância considerado nas análises estatísticas foi de 0,05. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificação de normalidade das variáveis e o teste do qui-quadrado de Pearson para se verificar a associação entre o uso de corticoide e a classificação da PA.

Utilizamos como comparador os valores pressóricos alocados no percentil 95 provenientes das recomendações da AHA, conforme ilustrado na Tabela 1, que estratificou as crianças e adolescentes em faixas etárias. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA)<sup>®</sup>.

### Resultados

As principais características dos participantes com DMD estão descritas na Tabela 2. Dos 46 participantes, 57,4%

eram cadeirantes e 69,6% faziam uso de corticoide, sendo a HA prévia de 6,4%, segundo informação dos responsáveis. O diagnóstico de DMD foi estabelecido por volta dos 7 anos, enquanto que os primeiros sintomas surgiram aproximadamente aos 2,7 anos. Houve relato de outros membros da família com DMD em 6,4% dos casos. Parcela significativa (63,8%) dos participantes realizava fisioterapia específica e 40,5% utilizavam algum aporte respiratório como ambu e/ou bipap (*Bilevel Positive Airway Pressure*).

Para o estudo do comportamento da PA, a distribuição das médias da PAS e da PAD com seus respectivos desvios-padrão nas cinco faixas etárias, assim como a CPS e a CPD, podem ser observadas na Tabela 3. O DN para a PAS esteve presente em 29,9% das crianças com DMD. Mais da metade desses participantes (53,1%) apresentou DN atenuado e 15% DN invertido. Quando observamos a idade, as faixas etárias de 9 a 11 anos e de 6 a 8 anos concentraram o maior percentual de atenuação do DN, 19,1% e 14,9% respectivamente. Para a PAD, o DN esteve presente em 53,2% desses meninos; 27,7% apresentaram DN acentuado (maior percentual na faixa etária de 6 a 11 anos – 19,1%) e 14,9% DN atenuado.

Para a estratificação da PA, utilizou-se em conjunto as medidas no consultório e da MAPA. Embora as recomendações de diretrizes especializadas sugiram a classificação em um dos períodos da MAPA (vigília ou sono) ou nas 24 horas, a PA foi classificada em todos os períodos (Tabela 4). Quanto ao uso de corticoide, não houve associação entre o uso e a classificação da PA nas 24 horas ( $p = 0,904$ ), vigília ( $p = 0,720$ ) e sono ( $p = 0,996$ ).

### Discussão

A DMD é uma doença com prognóstico desfavorável, cuja idade de sobrevivência compreende a segunda década da vida.<sup>20</sup> No entanto, os avanços no tratamento, como a ventilação não invasiva e a fisioterapia, por exemplo, têm proporcionado aos meninos com a doença chegarem aos 30 anos de idade. Considerando esse aumento da expectativa de vida, outros aspectos, além do comprometimento neuromuscular, precisam ser avaliados.<sup>20</sup>

Embora a classificação da PA no consultório em pediatria tenha sido normatizada pela *National High Blood Pressure Education Program* em 2004, para a MAPA em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecida uma padronização. Assim, utilizamos recomendações baseadas em opiniões de

**Tabela 1 – Estadiamento de níveis de pressão arterial em crianças**

Classificação	Pressão de consultório	Médias PAS e PAD pela MAPA	Cargas pressóricas (PAS e PAD)
Pressão arterial normal	< percentil 90	< percentil 95	< 25%
Hipertensão do “avental branco”	$\geq$ percentil 95	< percentil 95	< 25%
Pré-hipertensão	$\geq$ percentil 90 ou > 120/80 mmHg	< percentil 95	$\geq$ 25%
Hipertensão mascarada	< percentil 95	> percentil 95	$\geq$ 25%
Hipertensão ambulatorial	> percentil 95	> percentil 95	25-50%
Hipertensão ambulatorial severa	> percentil 95	> percentil 95	> 50%

Adaptado de: A Scientific Statement From the American Heart Association.<sup>15</sup> PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

especialistas, como por exemplo, as publicadas pela AHA em 2008. A classificação da PA em crianças, segundo essas recomendações, deve considerar, além dos valores das medidas no consultório, a média da MAPA de 24 horas, na vigília ou sono e a CPS ou a CPD.<sup>21,22</sup>

**Tabela 2 – Características basais dos pacientes**

Grupos etários	
3 a 5 anos, n (%)	3 (6,5)
6 a 8 anos, n (%)	15 (32,6)
9 a 11 anos, n (%)	18 (39,1)
12 a 14 anos, n (%)	7 (15,2)
15 a 17 anos, n (%)	3 (6,5)
Características clínicas	
Diagnóstico prévio de HAS,* n (%)	3 (6,5)
Outros acometidos por DMD <sup>†</sup> na família	3 (6,5)
Uso de bipap <sup>‡</sup>	6 (13)
Uso de ambu	12 (26)
Cadeiras	26 (56,5)
Fisioterapia motora	29 (63)
Uso de corticoide	32 (69,6)
Idade dos primeiros sintomas de DMD, md (IIQ)	7 (5-8)
Idade do diagnóstico de DMD, md (IIQ)	2,5 (1,2-4,5)

HAS\*: hipertensão arterial sistêmica; DMD<sup>†</sup>: distrofia muscular de Duchenne; bipap<sup>‡</sup>: Bilevel Positive Airway Pressure. Os dados são expressos em números (n) e porcentagens (%); idade em mediana (md) e intervalo interquartil (IIQ).

Um estudo que abordou a PA em meninos portadores de DMD documentou prevalência e correlações de valores baixos de medidas da PA no consultório com uma possível disfunção autonômica decorrente da DMD.<sup>23</sup> Para a PA no consultório, mais de 50% dos meninos tinham HA nos estágios 1 ou 2, e 12,8% tinham níveis limítrofes. A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão substituiu o termo limítrofe por pré-hipertensão e estima sua prevalência entre 10% e 15% para a população infantil. Já a HA estabelecida atinge 3% a 5% das crianças.<sup>24</sup> Em nosso estudo, a média mais elevada para a PAS na vigília foi de  $126,7 \pm 10,0$  na faixa etária de 12 a 14 anos, seguida por  $122 \pm 18,6$  para a PA no consultório nas crianças entre 6 e 8 anos. Ao considerarmos o percentil para a idade, a média da PA à MAPA durante a vigília está dentro do esperado. Já a média para PA no consultório estava acima do percentil 95. Para a PAD, observamos a maior média dentro do percentil 95 ( $78,5 \pm 12,4$ ) nas idades entre 6 e 8 anos, para a MAPA na vigília, seguido por  $77,3 \pm 9,1$  nos meninos entre 15 e 17 anos na MAPA, a qual está acima do percentil estimado. Quanto à CPS e à CPD, em todas as faixas de idade tiveram mediana > 25% nas 24 horas, vigília ou sono. Considerando apenas a vigília, 38,3% das crianças apresentaram PA normal, 21,3%, HA grave e o mesmo percentual para hipertensão do avental branco.

A mediana do DN foi inferior a 10% para a PAS e superior a 10% para a PAD em todas as faixas etárias. De forma interessante, 68% dos meninos apresentaram ausência de DN de 10% na PAS. Em adultos, a ausência de DN é considerada fator de risco para a lesão em órgãos-alvo, além de aumentar o risco cardiovascular em indivíduos hipertensos e normotensos. Embora o uso de corticoide possa levar ao aumento de peso e à elevação da PA, é o único fármaco que pode retardar a progressão da fraqueza muscular, reduzir o desenvolvimento de escoliose e postergar a insuficiência respiratória.

**Tabela 3 – Distribuição das variáveis pressóricas (consultório e MAPA) por faixa etária**

Faixa etária (anos)	3-5 anos n = 3	6-8 anos n = 15	9-11 anos n = 18	12-14 anos n = 7	15-17 anos n = 3
PAS* consultório (mmHg)	117,3 ± 17,0	118,3 ± 14,6	118,2 ± 22,2	119,8 ± 18,2	123,3 ± 12,6
PAD <sup>†</sup> consultório (mmHg)	69,3 ± 9,5	73,2 ± 8,4	76,4 ± 16,6	71,4 ± 9,1	74,3 ± 4,5
MAPA PAS 24h (mmHg)	122,6 ± 20,0	117,7 ± 15,6	119,3 ± 19,6	117,4 ± 8,3	114,3 ± 8,5
MAPA PAD 24h (mmHg)	73,3 ± 10,1	71,2 ± 15,6	71,2 ± 13,3	71,7 ± 15,1	69,3 ± 5,9
MAPA PAS vigília (mmHg)	125,0 ± 19,5	121,0 ± 13,7	121,3 ± 19,8	120,1 ± 8,3	117,3 ± 6,5
MAPA PAD vigília (mmHg)	76,7 ± 13,0	75,5 ± 8,7	71,4 ± 13,6	74,8 ± 8,3	73 ± 4,4
MAPA PAS sono (mmHg)	119 ± 20,1	111,7 ± 18,1	114,2 ± 19,8	110,4 ± 10,8	109 ± 8,9
MAPA PAD sono (mmHg)	66,7 ± 10,7	61,2 ± 18,7	66,2 ± 13,8	62,9 ± 6,7	59,7 ± 8,1
CPS <sup>‡</sup> 24h (> 50%), n (%)	2 (66,6)	5 (33,3)	7 (38,9)	0 (0)	0 (0)
CPD <sup>§</sup> 24h (> 50%), n (%)	1 (33,3)	7 (46,7)	7 (38,9)	3 (21,4)	0 (0)
CPS vigília (> 50%), n (%)	2 (66,6)	5 (33,3)	6 (33,3)	0 (0)	0 (0)
CPD vigília (> 50%), n (%)	1 (33,3)	5 (33,3)	5 (27,8)	1 (14,3)	0 (0)
CPS sono (> 50%), n (%)	2 (66,6)	7 (46,7)	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)
CPD sono (> 50%), n (%)	1 (33,3)	2 (13,3)	3 (16,7)	1 (14,3)	0 (0)

PAS\*: pressão arterial sistólica; PAD<sup>†</sup>: pressão arterial diastólica; CPS<sup>‡</sup>: carga pressórica sistólica; CPD<sup>§</sup>: carga pressórica diastólica. Dados apresentados em número (n) e porcentagens; e média ± desvio-padrão.

**Tabela 4 – Distribuição dos participantes com distrofia muscular de Duchenne conforme a classificação da pressão arterial pela MAPA 24 horas, vigília e sono**

Classificação	MAPA 24h n (%)		MAPA vigília n (%)		MAPA sono n (%)	
Normal	13	28,3	17	36,9	16	34,8
Normal c/ CP* > 25%	2	4,3	1	2,2	1	2,2
Pré-hipertensão	6	13,0	4	8,7	7	15,2
Pré-hipertensão sem CP aumentada	4	8,7	0	0	0	0
HAS† do avental branco	9	19,6	10	21,7	6	13
Hipertensão mascarada	1	2,2	2	4,3	3	6,5
Hipertensão mascarada com CPS‡ > 50%	1	2,2	1	2,2	2	4,3
HAS grave	11	23,9	10	21,8	8	17,4
PAS§ vigília ou sono elevada sem CP aumentada	0	0	1	2,2	0	0
HAS somente pela MAPA	0	0	0	0	2	4,3
HAS com CPS < 25%	0	0	0	0	1	2,2
Total	46	100	46	100	46	100

CP\*: carga pressórica; HAS†: hipertensão arterial sistêmica; CPS‡: carga pressórica sistólica; PAS§: pressão arterial sistólica. Dados apresentados em número (n) e porcentagens (%).

O seu mecanismo fundamenta-se na hipótese de que sua propriedade anti-inflamatória e ação imunossupressora promovem a proliferação de mioblastos e a redução da necrose.<sup>25</sup> Nosso estudo não mostrou relação associativa entre o uso de corticoide e a HA, elevação da carga pressórica e do DN. Embora parcela significativa dos meninos estivesse em uso de prednisona, sua administração era intermitente e nos primeiros dias do mês.

No entanto, se o corticoide não influenciou o comportamento da PA, qual o fator responsável pelo elevado número de hipertensos e medidas da PA fora do padrão de normalidade nessas crianças? O camundongo mdx desenvolve distrofia muscular recessiva ligada ao cromossomo X (*locus Xp21*) e não expressa distrofina. Embora não apresente intensa fibrose do tecido muscular e acúmulo de tecido adiposo, é considerado o modelo animal mais adequado da DMD. Estudo mecanístico com esses camundongos mostrou que a ausência da distrofina induz alteração na dilatação vascular mediada pelo óxido nítrico (NO). Quando submetido às variações de pressão, o vaso não mostrou adaptação a essas variações. Como o endotélio é essencial para a adaptação das artérias nas alterações crônicas do fluxo sanguíneo, a consequência em longo prazo dessa deficiência pode afetar a remodelação vascular induzida pelo fluxo sanguíneo, com consequência na resistência vascular.<sup>26</sup> Outros estudos demonstraram que o controle neurovascular simpático é anormal no músculo com deficiência de distrofina, o que é observado durante o exercício, quando a vasoconstrição simpática normalmente está ausente nos músculos em atividade, devido à ação de substâncias vasodilatadoras locais, como o NO.<sup>27,28</sup> A deficiência de natureza neuronal da NO sintase, que se encontra reduzida na ausência de distrofina, parece ser a principal causa das deficiências na vasorregulação. No entanto, a modulação do tônus vascular

pode estar comprometida também devido à deficiência de distrofina em células do músculo liso arterial. A distrofina é normalmente expressa na túnica média dos vasos sanguíneos, estando ausente em vasos de camundongos mdx.<sup>29,30</sup>

Considerando esses achados, talvez possamos explicar o elevado número de portadores de DMD com alteração da PA em nosso estudo. Outro aspecto que pode estar relacionado com a alteração endotelial é a ausência ou atenuação do DN nessas crianças. A DMD geralmente cursa com alterações no padrão respiratório durante o sono, como por exemplo, a apnéia obstrutiva do sono (AOS), ocasionando efeitos deletérios para o sistema cardiovascular. A exacerbação da atividade simpática também ocorre na AOS, o que pode contribuir para que os valores pressóricos não diminuam no período noturno.

#### Limitações do estudo

Por se tratar de doença rara, consideramos nosso estudo com um possível gerador de hipótese. Importante destacar a falta de normatização no uso da MAPA em crianças. Dessa forma, seguimos a recomendação da AHA, que foi baseada na opinião de especialistas. Entretanto, esses dados precisam ser validados em outros estudos e talvez com maior poder amostral. Destacamos ainda, as dificuldades como aferição da altura dessas crianças, tendo em vista o grande número de cadeirantes. Dessa forma, utilizamos do expediente da “altura histórica”, reportada pelos pais ou seus responsáveis legais.

Outra limitação de nosso estudo foi a estratificação desses participantes em faixa etária. Por se tratar de doença com baixa incidência, dividimos por método de conveniência esses pacientes em grupos etários. Pela dificuldade em se ter estudos clínicos randomizados em populações pediátricas, as recomendações utilizadas são baseadas em opiniões de especialistas.

## Conclusão

A análise das variáveis pressóricas, sobretudo pela MAPA, destaca-se como ferramenta útil na identificação dos pacientes sob maior risco. Considerando-se as alterações cardiovasculares sofridas por esses pacientes, a identificação das alterações pressóricas de forma precoce permitiria a intervenção terapêutica apropriada e específica nos pacientes portadores da DMD. Sugerimos ainda, o acompanhamento periódico desses pacientes, em escala multidisciplinar, na expectativa de identificação dessas anormalidades pressóricas, assegurando melhora na expectativa de vida e conforto a esses pacientes.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marui FRRH, Pova RMS; Obtenção de dados: Marui FRRH, Thalenberg JM; Análise e interpretação dos dados: Marui FRRH, Bianco HT, Oliveira ASB, Pova RMS; Análise estatística: Marui FRRH, Bianco HT, Palmeira NGF, Pova RMS; Obtenção de financiamento: Marui FRRH, Pova RMS; Redação do manuscrito: Marui FRRH, Bombig MTN, Pova FF, Izar MCO, Fonseca FAH, Pova RMS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bianco HT,

Bombig MTN, Palmeira NGF, Thalenberg JM, Pova FF, Izar MCO, Fonseca FAH, Pova RMS.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Fabiane R. R. H. Marui pela Universidade Federal de São Paulo.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número de protocolo CEP 0199/10, 21/05/10. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

- Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29.
- McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):108-20.
- Childers MK, Okamura CS, Bogan DJ, Bogan JR, Sullivan MJ, Kornegay JN. Myofiber. Injury and regeneration in a canine homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80(3):175-81.
- Kueh SL, Head SI, Morley JW. GABA(A) receptor expression and inhibitory post-synaptic currents in cerebellar Purkinje cells in dystrophin-deficient mdx mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(2):207-10.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990;26(3):271-7.
- Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 2008;155(6):998-1005.
- Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(3):329-43.
- Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation.* 2001;103(16):2035-7.
- Woolf PJ, Lu S, Cornford-Nairn R, Watson M, Xiao XH, Holroyd SM, et al. Alterations in dihydropyridine receptors in dystrophin-deficient cardiac muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2439-45.
- Williams IA, Allen DG. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(2):H846-55.
- American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2005;116(6):1569-73.
- Viollot L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):98-102.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Rev Bras Hipertens.* 2011;18(1):18-25.
- Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2008;52(3):433-51.
- Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Hypertension.* 2014;63(5):1116-35.
- Varda NM, Gregoric A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in infants and toddlers. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(6):798-802.
- Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2008;93(11):986-90.
- Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23(1):CD003725.
- Braat E, Hoste L, De Waele L, Gheysens O, Vermeersch P, Goffin K, et al. Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(5):381-7.

20. American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005;116(6):1569-73.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
22. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701.
23. Masood SA, Kazmouz S, Heydemann P, Li H, Kenny D. Under-recognition of Low Blood Pressure Readings in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1489-94.
24. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7a Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83.
25. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177-89.
26. Loufrani L, Levy BI, Henrion D. Defect in microvascular adaptation to chronic changes in blood flow in mice lacking the gene encoding for dystrophin. *Circ Res*. 2002;91(12):1183-9.
27. Thomas GD, Sander M, Lau KS, Huang PL, Stull JT, Victor RG. Impaired metabolic modulation of alpha-adrenergic vasoconstriction in dystrophin-deficient skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):15090-5.
28. Thomas GD, Shaul PW, Yuhanna IS, Froehner SC, Adams ME. Vasomodulation by skeletal muscle-derived nitric oxide requires alpha-syntrophin-mediated sarcolemmal localization of neuronal Nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2003;92(5):554-60.
29. Brenman JE, Chao DS, Xia H, Aldape K, Bredt DS. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1995;82(5):743-52.
30. Chang WJ, Iannaccone ST, Lau KS, Masters BS, McCabe TJ, McMillan K, et al. Neuronal nitric oxide synthase and dystrophin-deficient muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(17):9142-7.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons