

Distrofia Muscular de Duchenne: Análise Eletrocardiográfica de 131 Pacientes

Duchenne Muscular Dystrophy: Electrocardiographic Analysis of 131 Patients

Maria Auxiliadora Bonfim Santos, Francisco de Assis Costa, Aline Ferreira Travessa, Maria Teresa Nogueira Bombig, Francisco Helfenstein Fonseca, Bráulio Luna Filho, Aurélia Mussi, Dilma de Souza, Acary de Oliveira, Rui Povoá
Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: É conhecido o envolvimento cardíaco em pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD). O eletrocardiograma (ECG) apresenta algumas alterações típicas na DMD, fato que o torna um exame útil no diagnóstico da lesão cardíaca nessa patologia.

Objetivo: Avaliar as alterações eletrocardiográficas em pacientes portadores de DMD, correlacionando-as com a idade da população estudada.

Métodos: Foram analisados os ECG de 131 pacientes com diagnóstico de DMD. Avaliaram-se diversas variáveis eletrocardiográficas, sendo os pacientes separados em dois grupos: aqueles com e sem alterações, por variável estudada. Fez-se a correlação desses dois grupos com a idade dos pacientes. Foram utilizados os critérios de Garson para estabelecer os parâmetros eletrocardiográficos de normalidade.

Resultados: O ECG estava anormal em 78,6% dos pacientes. Todos apresentavam ritmo sinusal. Foram os seguintes os percentuais encontrados para as principais variáveis estudadas: PR curto = 18,3%, ondas R anormais em V_1 = 29,7%, ondas Q anormais em V_6 = 21,3%, alterações da repolarização ventricular = 54,9%, ondas QS anormais em paredes inferior e/ou lateral alta = 37,4%, distúrbios de condução pelo ramo direito = 55,7%, intervalo QT_c prolongado = 35,8% e alargamento do QRS = 23,6%. O teste t não pareado foi utilizado para se estabelecer a correlação da idade com as variáveis eletrocardiográficas estudadas nos dois grupos e, apenas a variável alteração da repolarização mostrou diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: As alterações eletrocardiográficas na DMD são frequentes, revelando comprometimento cardíaco precoce. Apenas a variável alteração da repolarização ventricular foi mais frequente, porém em faixa etária menor ($p < 0,05$). (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP0-0)

Palavras-chave: Distrofia muscular de Duchenne, eletrocardiografia, bloqueio cardíaco.

Abstract

Background: Cardiac involvement is known to occur in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). The electrocardiogram (ECG) shows some typical changes in DMD, which makes it a useful test for the diagnosis of cardiac lesion in this disease.

Objective: To evaluate the electrocardiographic changes in patients with DMD and to correlate these changes with the age of the population studied.

Methods: ECG of 131 patients diagnosed with DMD were examined. Several electrocardiographic variables were analyzed, and the patients were divided into two groups - one with and one without changes, for each variable studied. The correlation between the two groups and the age of the patients was analyzed. Garson's criteria were used to establish the electrocardiographic parameters of normality.

Results: ECG was abnormal in 78.6% of the patients. All showed normal sinus rhythm. The following percentages were found for the main variables studied: short PR interval = 18.3%; abnormal R waves in V_1 = 29.7%; abnormal Q waves in V_6 = 21.3%; abnormal ventricular repolarization = 54.9%; abnormal QS waves in inferior and/or upper lateral wall = 37.4%; conduction disturbances in right bundle branch = 55.7%; prolonged QT_c interval = 35.8%, and wide QRS = 23.6%. Unpaired t test was used to establish the correlation between age and the electrocardiographic variables studied in the two groups. Statistically significant differences were found only for the abnormal repolarization variable.

Conclusion: Electrocardiographic abnormalities are common in DMD, revealing early cardiac involvement. Only the abnormal ventricular repolarization variable was more frequent, however at a lower age range ($p < 0.05$). (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP0-0)

Key words: Muscular dystrophy, Duchenne; electrocardiography; heart block.

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

Correspondência: Francisco de Assis Costa •

Av. Fernandes Lima Km 5 - Farol-Hospital do Açúcar - Farol - 57055-000 - Maceió, AL - Brasil
E-mail: facosta@cardiol.br, fcostahemo@hotmail.com

Artigo recebido em 25/06/09; revisado recebido em 25/06/09; aceito em 02/09/09.

Introdução

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular mais frequente e apresenta um padrão de herança genética recessiva ligada ao cromossomo X, afetando praticamente apenas crianças do sexo masculino. O gene responsável pela DMD foi isolado em 1986 e identificou-se a proteína que ele produz, a distrofina, cuja ausência acarreta as alterações musculares^{1,2}.

Trata-se da forma mais comum de distrofia muscular progressiva, numa incidência aproximada de um para cada 3.500 nascidos vivos^{3,4}.

O quadro clínico apresenta-se em torno do terceiro ao quinto ano de vida, caracterizando-se por perda progressiva da força muscular e elevação da enzima creatinofosforase (CK) sérica, com evolução bastante variável⁵.

A maioria dessas crianças morre antes dos 20 anos, geralmente por infecção respiratória, que evolui rapidamente para insuficiência respiratória. Porém, sabe-se que, em cerca de 10% dos casos, o óbito é decorrente de causas cardíacas, sobretudo por disfunção ventricular, daí a importância do pronto reconhecimento da lesão miocárdica, o que requer cuidadosa investigação cardiológica⁶. O acometimento cardíaco se dá concomitantemente ao muscular esquelético, e acredita-se, por esse motivo, que os pacientes com diagnóstico recente e aqueles com mais tempo de evolução possam exibir o mesmo padrão eletrocardiográfico^{5,7}.

O ECG típico apresenta aumento na amplitude da onda R nas derivações precordiais direitas, além do aumento na profundidade da onda Q em precordiais esquerdas e nas derivações periféricas. Pode-se encontrar também a inversão da onda T nas derivações precordiais, principalmente nas direitas. Acredita-se que as alterações eletrocardiográficas reflitam um dano seletivo da porção posterobasal do ventrículo esquerdo, com extensão lateral, o que resulta em anormalidade na contração cardíaca, notada, primeiramente, na parede posterior livre, atrás da valva mitral^{8,9}.

Tais alterações eletrocardiográficas são características. Entretanto, a prevalência, segundo registros da literatura, é muito variável, pois não foram estudadas utilizando-se os critérios de normalidade eletrocardiográfica para crianças, descritos por Garson Jr.¹⁰. A aplicação desses parâmetros de normalidade pode conduzir a diagnósticos menos equivocados, gerando informações mais fidedignas, o que se fez no presente estudo.

Métodos

Foram analisados os traçados eletrocardiográficos de 131 pacientes com DMD, no período de fevereiro de 2004 a março de 2009, encaminhados do ambulatório de doenças neuromusculares da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, todos com o diagnóstico realizado por meio de biópsia muscular e bioquímica sanguínea. O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição aprovou o protocolo de estudo, de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

Os pacientes foram submetidos a exame clínico e a ECG de 12 derivações em aparelho Dixtal EP3® (Brasil), com

velocidade de registro de 25 mm/s e calibração padronizada para 1,0 mV/cm.

Por meio de uma lupa de aumento, os traçados de ECG foram analisados por dois cardiologistas com mais de 20 anos de experiência em eletrocardiografia e alocaram-se os dados em planilha de Excel. Analisaram-se os seguintes parâmetros eletrocardiográficos: intervalo PR, onda R em V₁, onda Q em V₆, repolarização ventricular, presença de ondas QS em paredes inferior e lateral alta, bloqueios de ramo, distúrbios de condução do ramo direito, segmento ST, intervalo QT corrigido e duração do complexo QRS. Considerou-se alteração da repolarização ventricular o achado de onda T achatada ou invertida em duas ou mais derivações contíguas. Foram utilizados como controle de normalidade eletrocardiográfica, para cada faixa etária, os critérios de Garson¹⁰.

Para cada parâmetro eletrocardiográfico estudado, os pacientes foram divididos em dois grupos (parâmetro alterado e não alterado), para se avaliar uma possível relação da prevalência da alteração de cada um deles com a idade.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. Utilizou-se o teste t não pareado para avaliar as possíveis correlações com as diferentes idades e considerou-se $p < 0,05$ para a rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Todos os 131 pacientes eram do sexo masculino e apresentavam idade média de 9,4 anos \pm 3,4 anos.

Na tabela 1, encontram-se as principais alterações eletrocardiográficas encontradas na população estudada. A tabela 2 mostra a média de idade, o desvio padrão e o intervalo de confiança dos grupos em relação aos parâmetros alterados e não alterados. Já a figura 1 mostra um ECG típico de um paciente com DMD.

Discussão

A DMD é uma doença caracterizada por alterações na musculatura esquelética e um conhecido grau de acometimento cardíaco. Porém, as manifestações clínicas de insuficiência cardíaca são modestas ou inaparentes, ocorrendo o aparecimento de sintomas mais tardiamente, em fases em que predomina a insuficiência respiratória, o que, por vezes, torna difícil diferenciar a causa da dispnéia - se decorrente da falência da musculatura respiratória ou da falência cardíaca propriamente dita¹¹.

O ECG pode contribuir para o diagnóstico, pois anormalidades são descritas na literatura em até 93,3% dos casos^{7,12}. É um método não invasivo, de baixo custo e de excelente reprodutibilidade, além de largamente utilizado em todos os serviços de saúde. Pode fornecer informações importantes, uma vez que algumas das alterações características dessa doença possuem uma expressão eloquente no traçado eletrocardiográfico.

Entretanto, no ECG de infantes, a análise do que é

Tabela 1 - Alterações eletrocardiográficas na DMD, considerando-se o padrão de normalidade, segundo os critérios de Garson

Alteração	n	%
PR curto	24	18,3
Taquicardia sinusal	3	2,2
R de V ₁ anormal	39	29,7
Q de V ₆ anormal	28	21,3
Alterações da repolarização ventricular	72	54,9
QS anormais em paredes inferior e/ou lateral alta	49	37,4
Bloqueio de ramo direito	10	7,6
Distúrbio de condução pelo ramo direito	73	55,7
Supra de ST	8	6,1
QT _c prolongado	47	35,8
QRS largo	31	23,6
ECG típico: RV ₁ e QV ₆ anormais	9	6,8
ECG normal	28	21,3

ECG - eletrocardiograma.

Tabela 2 - Média de idade (anos) em relação aos parâmetros eletrocardiográficos alterados e não alterados

Alteração	Idade média ± DP (IC)		p
	Não	Sim	
PR curto	9,5 ± 3,3 (8,9-10,1)	8,4 ± 2,0 (7,5-9,2)	NS
R de V ₁ anormal	9,1 ± 3,0 (8,4-9,7)	9,2 ± 3,2 (8,7-10,8)	NS
Q de V ₆ anormal	9,4 ± 3,0 (8,8-10,0)	9,0 ± 3,5 (7,6-10,4)	NS
Alterações da repolarização ventricular	10,1 ± 2,8 (9,3-10,8)	8,4 ± 3,1 (7,7-9,2)	*
QS em paredes inferior e/ou lateral alta	9,2 ± 2,9 (8,6-9,9)	9,2 ± 3,3 (8,3-10,2)	NS
Bloqueio de ramo direito	9,1 ± 3,0 (8,5-9,6)	11,4 ± 3,8 (8,6-14,1)	NS
Distúrbio de condução pelo ramo direito	9,0 ± 2,8 (8,2-9,7)	9,5 ± 3,2 (8,7-10,2)	NS
Supradesnível do segmento de ST	9,1 ± 3,0 (8,6-9,7)	10,8 ± 3,1 (8,2-13,4)	NS
QT _c prolongado	9,4 ± 2,9 (8,7-10,0)	9,1 ± 3,4 (8,1-10,1)	NS
QRS largo	8,9 ± 3,1 (8,3-9,5)	10,4 ± 2,7 (9,4-11,4)	NS
ECG típico: RV ₁ e QV ₆ anormais	9,4 ± 3,1 (8,8-9,9)	8,2 ± 2,8 (6,0-10,4)	NS
ECG normal	9,0 ± 3,2 (8,4-9,7)	10,2 ± 2,6 (9,1-11,2)	NS

*p < 0,05; NS - não significante; DP - desvio padrão; IC - intervalo de confiança.



Fig. 1 - Eletrocardiograma típico de um paciente com DMD (onda R proeminente em V₁ e onda Q profunda em V₆; padrão RV₁ + Q em V₆ anormal).

patológico muitas vezes se confunde com os considerados padrões de normalidade, dificultando, sobretudo, o diagnóstico de algumas anormalidades eletrocardiográficas. Por esse fato, utilizaram-se, nesta pesquisa, os critérios de Garson¹⁰, visando a corrigir tais distorções.

Vale salientar que esta variabilidade, no que se refere à prevalência das alterações eletrocardiográficas, é decorrente do fato de os critérios de normalidade para crianças variarem muito de autor para autor. Os critérios de Garson¹⁰ contemplam os chamados limites de normalidade e são abrangentes e de grande aceitação na literatura, já que descrevem os padrões “normais”, quantificando-se todos os acidentes eletrocardiográficos, de acordo com a faixa etária.

Do total de casos, 103 pacientes (78,3%) apresentaram algum tipo de alteração eletrocardiográfica e somente 28 pacientes, o eletrocardiograma absolutamente normal. Não houve diferenças entre os grupos de anormais e normais quando se analisou a idade, à exceção da variável alteração da repolarização ventricular, como já explicitado. Esses achados são relevantes e mostram que o comprometimento cardíaco é muito frequente e independe da idade do paciente.

Takami e cols.⁷, em estudo que analisou as anormalidades eletrocardiográficas em jovens com DMD, também não encontraram diferenças estatisticamente significantes quando os grupos foram separados por idades.

A descrição clássica de ondas R proeminentes em derivações precordiais direitas com ondas Q profundas em precordiais esquerdas, que expressam a zona eletricamente inativa em parede laterodorsal, aparece com frequência e é geralmente descrita como a desordem eletrocardiográfica típica da DMD. Na população estudada, esse padrão foi encontrado em apenas 9 pacientes (6,8%).

Tal padrão eletrocardiográfico, que é praticamente uma marca registrada da doença, ocorre principalmente pela degeneração dos miócitos com conseqüente fibrose e deposição gordurosa. Essa região do coração (parede posterolateral) sofre maior estresse funcional em suas fibras, levando à anomalia descrita, que se expressa por onda Q profunda em V_6 e onda R pronunciada em V_1 . Diversos pacientes apresentam *pectus excavatum*, o que provoca rotação do coração para a direita. Todavia, esta anormalidade ocorre em pacientes já em fase avançada da doença, quando se encontram com grande dificuldade de deambular e, assim, de frequentar ambulatorios, o que não aconteceu com nenhum paciente deste estudo.

As alterações da onda T decorrentes de diversos tipos de agressão ao miocárdio ocorreram em 72 pacientes (54,9%). Tais achados, inespecíficos, revelam que o músculo cardíaco já apresenta alguma lesão, mesmo nas fases mais precoces da doença muscular.

Ondas QS anormais em paredes inferior e/ou lateral alta também foram frequentes, como em outros estudos, aparecendo em 49 casos (37,4%)^{7,13}. O verdadeiro significado dessas alterações ainda é desconhecido. No entanto, a área

eletricamente inativa descrita em parede dorsal não deve se limitar apenas a essa região.

O bloqueio de ramo direito esteve presente em 10 pacientes (7,6%), e o distúrbio de condução pelo ramo direito foi altamente prevalente (55,7%). Mas não se pode afirmar que exista uma correlação evolutiva entre o distúrbio e o bloqueio de ramo propriamente instalado, não havendo uma presença estatisticamente maior de bloqueios na população de mais idade.

Também para as outras alterações eletrocardiográficas, com exceção das alterações da repolarização ventricular, não houve diferenças quanto à idade. Para a variável alteração da repolarização ventricular, o grupo alterado, curiosamente, apresentava média de idade inferior ao grupo normal (8,4 anos *versus* 10,1 anos; $p < 0,05$). Tendo em vista que a DMD é um processo progressivo, havia uma expectativa de que as alterações eletrocardiográficas fossem mais prevalentes nas faixas etárias mais altas, fato que não ocorreu com nenhuma outra variável estudada. Uma possível explicação para esse fenômeno é que os indivíduos mais graves tenham uma eliminação seletiva mais intensa, não sobrevivendo para análises ulteriores.

Em 31 pacientes (23,6%), o complexo QRS estava alargado, alguns com bloqueio de ramo direito, mas não houve nenhum caso de bloqueio de ramo esquerdo. O intervalo PR curto apareceu em 24 pacientes (18,3%), percentual inferior ao encontrado em outros trabalhos^{7,13}. O supradesnivelamento do segmento ST esteve presente em 8 pacientes (6,1%), e o intervalo QT_c estava prolongado em 47 (35,8%), cifra bastante superior à encontrada por outros autores que variou de zero a 1,4%^{5,7}. Esse achado pode revestir-se de importância clínica, pois são descritos casos de morte súbita em portadores de DMD, em estudo de *follow-up* de longo prazo¹⁴. A verdadeira causa dessas anormalidades é desconhecida, entretanto o comprometimento global e difuso do coração, que envolve não só a parte contrátil, mas também o sistema de condução do estímulo elétrico deve ser decisivo para que tais achados sejam observados ao ECG.

Diversas arritmias são encontradas na DMD. Todavia, a análise do ECG de repouso de 12 derivações não é muito adequada para essa finalidade. Em alguns estudos envolvendo monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter), a taquicardia sinusal persistente foi a arritmia mais comumente encontrada^{14,15}. Apesar de o ECG ser uma “fotografia” de apenas alguns instantes, não é um método de todo falho na detecção dessa arritmia. Observou-se sua presença em 2,2% dos pacientes do presente estudo, percentual muito inferior ao descrito em outros trabalhos, que variou entre 17,4% e 26%^{7,15}. A patogênese dessa arritmia ainda é desconhecida, mas acredita-se que a infiltração fibrosa e/ou gordurosa do nó sinusal esteja envolvida em sua etiologia.

Em suma, as anormalidades eletrocardiográficas são frequentes em pacientes com DMD e foram encontradas em 103 dos 131 pacientes aqui avaliados (78,3%). Os acidentes eletrocardiográficos mais frequentes incluíram alterações da

repolarização ventricular, ondas QS anormais em paredes inferior e/ou lateral alta e distúrbios da condução pelo ramo direito. Todos os dados expostos ratificam de maneira inequívoca o ECG como uma ferramenta útil na avaliação cardiológica dessa grave doença.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Kunkel LM. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature*. 1986; 322:73-7.
2. Mônico AP, Neve RL, Colleti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LM. Isolation of candidate cDNA for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*. 1986; 323: 646-50.
3. Van Essen AJ, Kneppers ALJ, Van der Hout AH, Scheffer H, Ginjaar IB, Ten Kate LP, et al. The clinical and molecular genetic approach to Duchenne muscular dystrophy: an updated protocol. *J Med Genet*. 1997;34:805-12.
4. Mockton G, Hoskin V, Warren S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada. *Clin Genet*. 1982; 21:19-24.
5. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;103: 262-5.
6. Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1963;27:484-93.
7. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008;39: 399-403.
8. Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE. An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1978; 57:1122-9.
9. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Human Pathol*. 1976;7: 375-86.
10. Garson Jr A. The electrocardiogram in infants and children: a systematic approach. Philadelphia: Lea & Feibiger; 1983.
11. Sultan A, Fayaz M. Prevalence of cardiomyopathy in Duchenne and Becker's muscular dystrophy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(2):7-13.
12. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. *Indian J Pediatr*. 2005; 72(5);389-93.
13. Sluka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation*. 1968;38:933-40.
14. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 2002;89:838-41.
15. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol*. 2005;26:66-72.