



**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)**

**Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

**BRUNA PATRÍCIA LOPES DA LUZ**

**DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENE- ESPIROMETRIA DE  
PACIENTES EM USO DE BETABLOQUEADOR**

Rio de Janeiro

2024

BRUNA PATRÍCIA LOPES DA LUZ

**DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENE- ESPIROMETRIA DE PACIENTES  
EM USO DE BETABLOQUEADOR**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Orientador: Prof. Júlio Cezar Rodrigues Filho

RIO DE JANEIRO

2024

BRUNA PATRÍCIA LOPES DA LUZ

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENE- ESPIROMETRIA DE PACIENTES  
EM USO DE BETABLOQUEADOR

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024.

BANCA EXAMINADORA

---

**Dra. Ana Paula Nucela Casseta**

---

**Dr. Alexandre Malizia Ciminelli**

---

**Dr. Paulo Henrique Godoy**

## DEDICATORIA

“Quem me vê não sabe bem  
De verdade quem eu sou  
Vê o olhar da minha mãe  
*Que o herdou do meu avô*  
*Quem me vê, vê o meu pai*  
*Neste meu jeito de ser*  
*Que o meu pai herdou do pai*  
*Que herdou do pai ainda antes de nascer*  
*Sou um pouco da essência de tanta gente*  
*Sou mistura de tanta coisa diferente*  
*Vindo de tanto lado*  
*O meu fado é castiço, é mestiço e é isso que eu sou*  
*Tal como era o meu avô”*

*Canção de Luís Trigacheiro*

Dedico este trabalho à minha família, aos Lopes e aos da Luz! À minha Mãe, ao meu Pai e ao meu maior amor no mundo, meu irmão Thiago. Vocês são meus moldes, aqueles que me impulsionam!

Não seria ninguém sem as orações e carinho da minha mãe, você é meu pedaço de céu aqui na terra!

Pai, eu não consigo imaginar um mundo sem sua risada, perfeito exemplo de zelo e família na sua autenticidade mais pura de ser! Papá e mamã vocês não medem esforços para me conceder oportunidade de crescer!

Thiago, por ser minha maior motivação, por me fazer querer ser melhor a cada dia! Você é o presente mais caprichado que Deus me enviou!

À minha família Lopes da Luz, gratidão, pela união de sempre e por serem bençãos sem fim!

Eu amo vocês!

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço ao meu Deus por tudo que ele é! Por ser minha rocha e fonte inesgotável de alegria e determinação e ao meu amigo E.S por ser minha companhia!

Gostaria de agradecer à minha família, por se fazer presente em cada momento da minha vida, por serem todo apoio emocional, em especial as minhas primas e primos por serem meus pilares e fontes de inspiração, com vocês eu compartilho as gargalhadas mais bobas e inusitadas! Aos meus avós por serem voz doce e sábia que clareia meus caminhos. Às minhas tias e aos tios por me mostrarem que é possível nascer de pessoas que não são seus pais, por serem proteção ímpar e por me fazer saber o que é ter família. Aos meus pais e ao meu irmão por serem tudo para mim.

Aos meus amigos, em especial à Sónia, por ser uma estrela sempre pronta a me orientar e ser exemplo de ser humano. A Jessica por ser tradução de todo o cuidado e carinho genuíno. À família Haddock «London»604 por fazer parte da minha vida e por construirmos as melhores histórias. Aos meus professores por toda cumplicidade, muito obrigada por serem minha família brasileira.

Ao professor Júlio Cezar Rodrigues Filho, meu orientador, sou imensamente grata. Você é um mestre exemplar e dedicado a compartilhar ensinamentos.

A banca examinadora, muito obrigada por terem aceitado o convite para a avaliação e por suas valiosas sugestões, comentários e críticas que enriqueceram este trabalho.

Um agradecimento excepcional e carinhoso ao meu namorado Evandro por sua inestimável dedicação em se fazer presente durante a realização deste trabalho e em qualquer circunstância ou fase da minha vida, mesmo estando 7482 km de distância, seu carinho fazem as coisas mais leves.

Agradeço também a todos os meninos, rapazes com DMD que fazem acompanhamento no HUGG e suas respectivas famílias. Por fim menciono uma frase cultural cabo verdiana seguida da frase do meu ídolo Quintino da Luz:

“SI KA BADU, KA TA VIRADU”

“Guenta carga!”

## ΕΠΙΓΡΑΦΟ

*“Success is born out of faith, an undying passion, and a relentless drive”.* Stephen Curry

## RESUMO

**Introdução:** A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma condição genética de herança recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada pela degeneração progressiva e irreversível do tecido muscular esquelético. Ao longo do tempo, apresenta a fraqueza dos músculos respiratórios e disfunção cardíaca, evoluindo para insuficiência respiratória. O uso de betabloqueadores para cardioproteção é uma questão discutida na literatura, sendo necessário evitar sua prescrição em pacientes asmáticos e com DPOC devido ao risco de broncoespasmos. Neste contexto, é crucial quantificar, por meio de parâmetros espirométricos, a presença de padrões obstrutivos nos pacientes com DMD. **Objetivo:** determinar a prevalência de alterações obstrutivas espirométricas em pacientes usuários de betabloqueadores. **Metodologia:** Estudo transversal com análise retrospectiva de prontuários de todos os pacientes com DMD que são acompanhados no setor de Doenças Neuromusculares da Pneumologia de hospital universitário. As variáveis nominais foram analisadas quanto às frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram avaliadas quanto às medidas centrais, de dispersão e amplitude. Além disso, foram coletados e analisados os dados da espirometria realizada pelos médicos atendentes. **Resultados:** 15 pacientes foram incluídos, um (6,66%) apresentou Distúrbio Ventilatório Misto (DVM) com alteração no índice de Tiffeneau, enquanto 10 pacientes (66,67%) manifestaram alterações no parâmetro FEF25%-75%. Notavelmente, 66,67% dos pacientes apresentaram Distúrbios Ventilatórios Restritivos (DVRs), 6,66% exibiram DVM, 6,66% mostraram Distúrbios Ventilatórios Obstrutivos (DVO), e apenas 20% (3 pacientes) não apresentaram alterações nos parâmetros espirométricos. **Conclusão:** apenas 2 pacientes apresentaram padrão obstrutivo, enquanto os demais demonstraram características indiretas de obstrução, evidenciadas por alterações no FEF25%-75%.

**Palavras-chave:** DMD. Betabloqueadores. Espirometria. Padrão respiratório obstrutivo. Asma. Insuficiência cardíaca.

## ABSTRACT

**Introduction:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a genetic condition with X-linked recessive inheritance, characterized by progressive and irreversible degeneration of skeletal muscle tissue. Over time, it leads to weakness in respiratory muscles and cardiac dysfunction, progressing to respiratory failure. The use of beta-blockers for cardioprotection is a debated topic in the literature, with the need to avoid their prescription in asthmatic and COPD patients due to the risk of bronchospasms. In this context, it is crucial to quantify, through spirometric parameters, the presence of obstructive patterns in DMD patients.

**Objective:** To determine the prevalence of spirometric obstructive alterations in patients using beta-blockers. **Methodology:** A cross-sectional study with a retrospective analysis of medical records of all DMD patients followed at the Neuromuscular Diseases section of the Pulmonology department of a university hospital. Nominal variables were analyzed for absolute and relative frequencies, while continuous variables were assessed for central tendency, dispersion, and range. Additionally, spirometry data performed by attending physicians were collected and analyzed. **Results:** 15 patients were included; one (6.66%) had Mixed Ventilatory Disorder (MVD) with a Tiffeneau index alteration, while 10 patients (66.67%) showed alterations in the FEF<sub>25%-75%</sub> parameter. Remarkably, 66.67% of patients had Restrictive Ventilatory Disorders (RVDs), 6.66% exhibited MVD, 6.66% showed Obstructive Ventilatory Disorders (OVD), and only 20% (3 patients) had no alterations in spirometric parameters. **Conclusion:** Only 2 patients demonstrated an obstructive pattern, while the others displayed indirect obstructive characteristics, evidenced by changes in FEF<sub>25%-75%</sub>.

**Keywords:** DMD. Beta-blockers. Spirometry. Obstructive respiratory pattern. Asthma. Heart failure.

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1:</b> Valores de mediana dos dados antropometricos .....	34
<b>Tabela 2:</b> Medicções e Percentual de Pacientes em Uso .....	36
<b>Tabela 3:</b> Mediana dos parametros espirométricos. ....	37

## LISTA DE GRAFICO

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Cadeira de Rodas .....	35
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Betabloqueadores .....	35
<b>Gráfico 3:</b> Distribuição dos Parâmetros Espirométricos em Pacientes (% do Total) .....	37

## ABREVIATURAS

- DMD: Distrofia Muscular de Duchenne
- DMB: Distrofia Muscular de Becker
- DPOC :Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- HUGG: Hospital Universitário Gaffrèe Guinle
- DM: Diabetes Mellitus
- AST: Aspartato aminotransferase
- ALT: Alanina transaminase
- CK: Enzima creatinoquinase
- MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- RNM: Ressonância nuclear magnética
- RTG :técnica de realce tardio utilizando gadolínio
- ECG: Eletrocardiograma
- ECO: Ecocardiograma
- IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina
- BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina
- CV: Capacidade vital lenta
- VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
- VEF1/CVF: Índice de Tiffeneau = Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
- PFE: Pico de Fluxo Expiratório
- IC: insuficiência cardíaca
- DVO: Distúrbio ventilatório obstrutivo
- DVR: Distúrbio ventilatório Restritivo
- DVM: Distúrbio ventilatório misto
- FC: Frequência cardíaca FEF25%-75%: Fluxo Expiratório forçado a 25%-75% da CVF.

## SUMARIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>17</b>
2.1. BREVE HISTÓRICO.....	17
2.2. PATOGÊNESE .....	18
2.3. CLÍNICA.....	19
2.4. DIAGNÓSTICO .....	20
2.5 TRATAMENTO:.....	21
2.6. DMD E CORAÇÃO .....	23
2.7 DUCHENNE E APARELHO RESPIRATÓRIO .....	24
2.8 BETABLOQUEADORES.....	25
2.9. ESPIROMETRIA.....	27
2.9.1 PRINCIPAIS INDICAÇÕES CLÍNICAS PARA A REALIZAÇÃO DE ESPIROMETRIA.....	27
<b>3. OBJETIVO Geral</b> .....	<b>31</b>
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO: .....	32
4.2 COLETA DE DADOS .....	32
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	32
4.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	32
4.5 ESPIROMETRIA .....	32
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	33
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>

<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>8. rEFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As distrofias musculares são um grupo heterogêneo de desordens hereditárias do tecido muscular, que levam a fraqueza muscular progressiva e sua destruição.(1)

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma condição genética mais comum entre crianças, com um padrão de herança recessiva ligado ao cromossomo X. É caracterizada pela degeneração contínua e irreversível do tecido muscular, resultando em fraqueza muscular progressiva e diminuição da capacidade motora(2). Afeta cerca de 1 a cada 3500 meninos nascidos vivos(3). Mulheres portadoras de DMD, podem desenvolver a doença apenas em situações específicas: nos casos de Síndrome de Turner (45 X) e quando ambos os genes herdados são afetados(4).

A DMD tem uma prevalência de três casos para cada 100.000 meninos nascidos vivos no Brasil, com cerca de 700 novos casos surgindo anualmente(5). Nos Estados Unidos, a prevalência é de 15,9 casos por 100.000 nascidos vivos, enquanto no Reino Unido, corresponde a 19,5 casos por 100.000 meninos nascidos vivos(2).

A distrofina é uma proteína expressa predominantemente no músculo esquelético e cardíaco. No entanto está presente no Sistema Nervoso Central em áreas específicas de densidades pós-sinápticas de neurônios piramidais, que compõem uma rede sub sináptica especializada do citoesqueleto na superfície intracelular do sarcolema(6). Ela faz a junção do citoesqueleto com a matriz extracelular, tem como função preservar a estabilidade da membrana celular durante a contração muscular(amortecimento). O gene anômalo está situado no braço curto do cromossomo X, no *locus Xp21*, sub banda *Xp 212* (6). Deste modo déficits de distrofina, faz com que músculo tenha danos como rompimentodas fibras e conseqüente inflamação, necrose e substituição do tecido muscularpor tecido fibrogorduroso(4).

As manifestações clínicas podem ser: os lactentes podem ser assintomáticos ou apresentar leve hipotonia; fraqueza muscular progressiva com desenvolver motor limítrofe, o enfraquecimento ocorre de forma gradual, ascendente, simétrica e bilateral, tem início nos membros inferiores e cintura

pélvica, avançando para o tronco, cintura escapular, membros superiores, pescoço e músculo respiratório; quedas frequentes e dificuldade progressiva nas movimentações rotineiras como dificuldade de correr, pular, subir escadas; sinal de Gowers e pseudohipertrofia das panturrilhas; Perda da capacidade de deambular por volta dos 12 anos de idade; Algumas crianças apresentam dificuldades escolares por causa das funções intelectuais prejudicadas e atraso da fala(3,7,8). Com o passar dos anos verifica-se fraqueza dos músculos respiratórios e sinais de disfunção dos músculos cardíacos evoluindo para insuficiência respiratória, fraqueza da tosse, infecção respiratória de repetição. Pacientes não tratados, evoluem para óbito entre a segunda e a terceira década de vida sendo causas respiratórias e cardíacas as mais frequentes(9).

O diagnóstico pode ser determinado através da análise da história familiar, clínica apresentada pelo paciente, análises laboratoriais e genéticos. Em alguns casos são utilizados exames histológicos e eletrofisiológicos(3,9). O estudo genético é essencial, confirma o diagnóstico fornecendo informações específicas e detalhadas sobre as mutações no gene. Também identifica a condição de portadora em mulheres assintomáticas. Até o momento, não existe uma cura conhecida para a DMD(9). A abordagem multidisciplinar desses pacientes é essencial e contribui significativamente para o aumento da sobrevida(7).

Ao focarmos na respiração na DMD, é importante destacar que os maiores problemas enfrentados pelos pacientes estão diretamente associados à função muscular(7). No músculo cardíaco comporta-se como uma cardiomiopatia dilatada(10). A fisiopatologia da IC inclui também mecanismos imunológicos e inflamatórios, através da produção de citocinas pró inflamatórias como TNF-  $\alpha$ , IL1 e IL6. Essas citocinas causam hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos(11). Não há um acordo definitivo sobre a idade adequada para iniciar a terapia cardioprotetora, continua sendo um assunto muito discutido na literatura(4). As medicações empregadas na cardioproteção são aquelas também utilizadas para o tratamento da cardiomiopatia: Inibidores da conversão da angiotensina (I-ECA), Bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), Antagonista da aldosterona(4,7). Os betabloqueadores agem bloqueando os receptores beta-adrenérgicos(12), inibindo as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras, dependendo da sua localização e do tipo de receptor ( $\beta$ 1 ou

$\beta_2$ )(13). São indicados em doses baixas para o tratamento da IC(14). Podem ser divididos em dois grandes grupos, os Betabloqueadores não seletivos (propranolol, nadolol e timolol) e os betabloqueadores seletivos (Esmolol, betaxalol, metoprolol, atenolol e nebivolol). Existe também os betabloqueadores de ação vasodilatadora (carvedilol , labetalol e nebivolol)(12,15,16). Os betabloqueadores devem ser evitados em pacientes com broncoespasmo grave ou descompensada, em pacientes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Também deve ser evitado uso em pacientes com diabetes Mellitus (DM) mal controlado(17) .

A espirometria é a prova de função respiratória (PFR) mais básica e essencial na prática pneumológica(18). Faz aferição de volumes e fluxos aéreos, principalmente a capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), e suas relações (VEF1/CV e VEF1/CVF)(19,20). A espirometria é importante para detetar disfunções pulmonares restritivas e obstrutivas;

Diante do uso cada vez mais frequente de medições cardioprotetoras como os betabloqueadores e da possibilidade desses desencadearem crises de broncoespasmo em pacientes suscetíveis (asma, dpoc), achamos importante quantificar através dos parâmetros espirométricos aqueles pacientes com DMD que possuam alguma evidência de padrão obstrutivo em seus exames e são usuários de betabloqueadores.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 2.1. BREVE HISTÓRICO

As doenças neuromusculares são condições que afetam qualquer elemento neurológico responsável pelo controle muscular assim como os próprios músculos, podem se apresentar como distrofias musculares, neuropatias periféricas, miopatias e outras. Essas condições são resultantes do comprometimento de qualquer elemento da unidade motora, composta pelo motoneurônio medular, raiz nervosa, nervo periférico, junção mioneural e músculo. Nas crianças, a maioria dessas condições tem uma origem genética, sendo menos comum neuromiopatias adquiridas nessa fase em relação à fase adulta(21).

Vários pesquisadores contribuíram significativamente para o entendimento dessas doenças ao longo do tempo(22). Em relação a DMD, alguns marcos históricos importantes:

-Em 1830, Charles Bell, cirurgião escocês, realizou a primeira descrição clínica da doença(22,23);

-Em 1836 Gaetano Conte descreveu dois primeiros casos de distrofia muscular (pseudo-hipertrófica grave), que hoje é conhecido como DMD. Publicou na "Napolitan Medical Journal". Suas publicações foram desprezadas pela comunidade científica da época. Existe uma discussão na literatura sobre a paternidade da primeira descrição de Distrofia muscular- Conte (1836), Meryon (1852) ou Duchenne (1868)?(22)

-Em 1851, Meryon E. publicou uma descrição clínica sistemática de oito meninos com sintomas sugestivos da doença hoje conhecida como DMD. Notou que a doença tinha natureza familiar e que acometia mais indivíduos de sexo masculino; constatou que se tratava de uma doença primária dos músculos ao realizar biópsias(2,3).

-Em 1858, Guillaume Duchenne documentou o caso de um menino de 9 anos que perdeu a capacidade de deambular, em consequência de uma doença muscular. Ele realizava biópsias, através das quais notou a diminuição de fibras

musculares e o aumento de tecido fibro-gorduroso. Mais tarde descreveu outros casos com curso progressivo, constatou predileção pelo sexo masculino(24);

-Em 1879, William Gowers descreveu o modo pelo qual os meninos com DMD se erguiam, utilizando a própria perna para escalar, sendo esse sinal atualmente reconhecido como o sinal de Gowers(25);

-Em 1987, o gene da distrofina, que desempenha um papel crucial na DMD e DMB, foi isolado, sua função de codificação da proteína distrofina foi descrita(8).

## 2.2. PATOGÊNESE

A DMD é uma condição genética recessiva. É categorizada como uma distrofinopatia ligada ao sexo, por tipos diferentes de mutações (deleções, 65%; mutações de ponto ou micro-arranjos, 10%; duplicações,).no locus *Xp21*, sub banda *Xp212*. O gene da distrofina é o segundo maior gene humano, codifica sete isoformas de proteínas distintas que se localizam no músculo, cerebelo, córtex, células gliais e retina(6,7).

Em cerca de 65% dos casos, as mutações assumem a forma de deleções, resultando na perda de segmentos específicos do gene. Essas deleções levam à formação de um RNA mutante que contém códons de término prematuros, interrompendo prematuramente a transcrição do RNA, que resulta na interrupção da síntese da proteína distrofina em sua extensão total e consequente perda grave de massa muscular(6). Essas localizações desempenham um papel crucial na transmissão sináptica e na plasticidade neuronal(6).

A DMD não pode ser explicada por um único mecanismo, pois existe uma interconexão de processos patogênicos diversos que atuam nos diferentes estágios da doença, sendo responsáveis pelas variadas manifestações nos órgãos alvo. A DMD é essencialmente uma condição associada à degeneração e à necrose dos tecidos musculares(7).

Na superfície intracelular do sarcolema, a distrofina faz a junção do citoesqueleto com a matriz extracelular através do complexo Distrofina-glicoproteínas, tem como função preservar a estabilidade da membrana celular durante a contração muscular (amortecimento). Deste modo, déficits de

distrofina, faz com que músculo tenha danos como rompimento das fibras provocando maior permeabilidade, influxo de íons de cálcio e consequente inflamação, necrose e substituição do tecido muscular por tecido fibrogorduroso.

### 2.3. CLÍNICA:

Os sinais clínicos da DMD normalmente são precoces e surgem nos primeiros anos de vida(7). Lactantes podem ser assintomáticas ou apresentar leve hipotonia. Normalmente a destreza motora e a capacidade de realizar atividades de agilidade motora como sentar, rolar ou ficar de pé, são alcançadas nas idades normais do desenvolvimento ou pouco tempo depois, isto é não costumam apresentar atrasos de desenvolvimento. Alguns pacientes podem apresentar posição lordótica para compensar a fraqueza da musculatura glútea, após o segundo ano de vida(4). Após os três anos de idade pacientes vêm apresentando fraqueza muscular progressiva, enfraquecimento gradual, ascendente, simétrica e bilateral que tem início nos membros inferiores e cintura pélvica avançando para tronco cintura escapular e membros superiores, pescoço e musculatura cardiorrespiratória. A partir dessa fase podem apresentar o sinal de Gowers que fica mais evidente aos 5 e 6 anos de idade. Este é um sinal clínico em que a criança usa os membros superiores para escalar seu corpo a fim de assumir a posição ortostática por causa da fraqueza muscular da coxa e quadril. A fraqueza muscular se torna mais evidente por volta dos cinco anos de idade quando a criança apresenta pseudo-hipertrofia das panturrilhas e dificuldade em atividades rotineiras como correr, pular, subir escadas e apresentar quedas frequentes(8). Após a identificação dos déficits motores na primeira infância, sucede-se um período de estabilidade relativa da função motora, frequentemente denominada "lua de mel", geralmente dura de 1 a 2 anos. Posteriormente, ocorre um novo declínio na função motora, marcada pela perda da capacidade de deambulação independente por volta dos 12 a 13 anos. A perda da capacidade de deambulação, a necessidade de suporte ventilatório e redução da sobrevida são indicadores significativos da gravidade da doença. Com a progressão da perda motora, percebe-se subsequente fraqueza muscular proximal nos membros superiores e fraqueza axial. O comprometimento na deglutição é frequentemente observado em pacientes com DMD, embora muitas vezes passe despercebido. Devido à fraqueza na

musculatura esquelética do terço superior do esôfago, essa condição pode resultar em uma disfagia progressiva, inicialmente notada ao ingerir alimentos sólidos. Algumas crianças podem apresentar dificuldades escolares. A progressão da doença é frequentemente acompanhada por disartria e hipofonia(3,7,8).

Com o passar dos anos verifica-se fraqueza dos músculos respiratórios e sinais de disfunção dos músculos cardíacos evoluindo para insuficiência respiratória, fraqueza da tosse, infecção respiratória de repetição. Pacientes não tratados, evoluem para óbito entre a segunda e a terceira década de vida sendo causas respiratórias e cardíacas as mais frequentes (9).

#### 2.4. DIAGNÓSTICO:

A história clínica apresentada pelo paciente é muito importante e independe da presença ou ausência de antecedentes familiares de distrofia muscular. O diagnóstico pode ser determinado através da análise da história familiar, clínica apresentada pelo paciente, análises laboratoriais e genéticas. Em alguns casos são utilizados exames histológicos e eletrofisiológicos (3,9).

Devido à intensa miólise, ocorre um aumento nos níveis de transaminases, como AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina transaminase), é importante se atentar a esse fenômeno para não ser erroneamente interpretado e levar a procedimentos desnecessários. Verifica-se também o aumento da enzima creatinoquinase (CK), que está aumentada em 100% dos casos, 20 ou mais vezes maior que o normal(26).

O estudo genético é essencial, confirma o diagnóstico fornecendo informações específicas e detalhadas sobre as mutações no gene, bem como oferece bases para aconselhamento genético. Também identifica a condição de portadora em mulheres assintomáticas. A Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification(MLPA), é a técnica que abrange todos os 79 exons do gene e é o método de escolha para avaliar duplicações (ocorrendo em 6 a 10% dos casos) e deleções (em cerca de 65% dos casos) no gene. Já o multiplex PCR é a técnica capaz de identificar deleções em aproximadamente 30 dos 79 exons do gene, com custo inferior em relação ao MLPA(2,27).

Com o progresso nas abordagens terapêuticas, estudos recentes evidenciam eficácia da ressonância nuclear (RNM) magnética não somente para identificar achados patológicos nos músculos, mas também seu potencial como biomarcador da doença. A combinação da RNM com a técnica de realce tardio utilizando gadolínio (RTG) tem se destacado. Essa abordagem tem revelado a capacidade de detectar sinais de fibrose miocárdica, mesmo na ausência de alterações evidentes nos exames de ecocardiograma (ECO), eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax (raio X). Por isso é o padrão ouro para avaliar a presença e localização de fibrose miocárdica, ela identifica segmento acometido uma informação que não pode ser obtida por meio de ECG ou ECO(28).

Investigações adicionais, como análises imuno-histoquímicas, estudos de inervação muscular, microscopia eletrônica, eletrocardiograma e tomografia computadorizada podem ser usados para auxiliar o diagnóstico diferencial com também obter informações adicionais, principalmente para compreender a evolução da DMD(9).

## 2.5 TRATAMENTO:

Até o momento, não existe uma cura conhecida para a DMD(9). A abordagem multidisciplinar desses pacientes é essencial e contribui significativamente para o aumento da sobrevida(7). O envolvimento de uma equipe multidisciplinar no cuidado e manejo desses pacientes é de extrema importância, pois tem adotado estratégias antecipatórias para prevenir, identificar precocemente e tratar as complicações associadas à DMD, bem como fazer uma abordagem psicossocial e dar maior importância e destaque a qualidade de vida oferecida(7).

A fisioterapia respiratória e motora é um dos pilares essenciais do tratamento, sendo recomendada o mais precocemente possível com intenção de fortalecer músculos respiratórios e controle da respiração usando corretamente o diafragma, prevenção da fadiga, de prevenir e controlar contraturas nos membros inferiores, capacitação da criança para adquirir habilidades motoras, equilíbrio e coordenação geral, retardamento da fraqueza nos músculos da cintura pélvica e escapular e correção do alinhamento postural(6).

A terapia baseada em corticosteroides é amplamente reconhecida como a abordagem padrão para atrasar a progressão da DMD e melhorar a função e a força muscular, embora estejam associados a diversos efeitos adversos como ganho de peso, distúrbios metabólicos, osteoporose, perturbações do sistema nervoso e sintomas gastrointestinais. Os corticoides têm benefícios bem documentados na literatura, visto que preservam a capacidade de deambulação por um período mais prolongado, diminuem o risco de desenvolver de escoliose, além de benefícios cardiorrespiratórios(4,6,7).

Os corticoides não apenas pode atrasar a evolução da lesão muscular, mas também tem o potencial de melhorar a resposta imunológica das células inflamatórias que se infiltram no músculo danificado. Os tipos mais utilizados são a Prednisona e o Deflazacort(6). A miopatia progressiva natural da DMD, associada ao uso de corticoides são fatores que predisõem doenças ósseas, assim na prática clínica muitas vezes é sugerido a suplementação de cálcio e vitamina D(7).

A avaliação cardiológica busca otimizar o tratamento e potencialmente reduzir a progressão da cardiomiopatia. Os pacientes devem realizar sua primeira consulta cardiológica logo após diagnóstico e repeti-la no mínimo anualmente(7). Não há um acordo definitivo sobre a idade adequada para iniciar a terapia cardioprotetora, continua sendo um assunto muito discutido na literatura(4). As medicações empregadas na cardioproteção são aquelas também utilizadas para o tratamento da cardiomiopatia: I-ECA, BRA e antagonista da aldosterona(4,7). Os betabloqueadores são comumente integrados ao tratamento após a introdução dos I-ECA ou BRA, especialmente em situações de disfunção ventricular ou taquicardia persistente. A eficácia desses agentes como cardioprotetores em pacientes assintomáticos é um tema controverso e amplamente debatido. Seu uso não é apropriado em pacientes com antecedentes de asma(4,7).

Atualmente, os glicosídeos digitálicos são utilizados principalmente para amenizar os sintomas, sendo seu emprego em doenças neuromusculares bastante limitado(4).

## 2.6. DMD E CORAÇÃO

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é complexa. No músculo cardíaco comporta-se como uma cardiomiopatia dilatada(10,11). Devido ao déficit de distrofina que compromete a integridade da membrana plasmática, prejudica os canais do cálcio, que resulta num desequilíbrio patológico destes e consequente ativação de proteases que degeneram as células contráteis. Por conseguinte, gera um processo inflamatório crônico, em função dos miócitos afetados e fibrose tecidual(7,29).

O corpo possui meios compensatórios para moderar o déficit cardíaco, produzindo uma resposta neuro-humoral visando uma homeostase a curto prazo(10,11). Um dos mecanismos detectados precocemente é a hiperatividade simpática e a elevação dos níveis de noradrenalina, responsável pela vasoconstrição arteriolar, taquicardia e aumento da excreção de sódio, resultando em maior consumo de oxigênio e trabalho miocárdico. A noradrenalina, ao estimular os receptores beta 1 e 2, exerce efeitos tóxicos diretos no coração, levando à necrose, disfunção dos miócitos, estresse oxidativo e apoptose celular(29).

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), contribui ativamente na fisiopatologia da IC , aumentando a pressão arterial com o objetivo de manter a perfusão adequada dos órgãos nobres aumentando a pós-carga e mantendo o deficit de bombeamento (10,11).

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) inclui também mecanismos imunológicos e inflamatórios, através da produção de citocinas pró inflamatórias como os fatores de crescimento tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) e interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6). Essas citocinas causam hipertrofia e apoptose dos cardiomiócitos, disfunção endotelial, formação de radicais livres no tecido cardíaco, produção de proteínas de fase aguda e moléculas de adesão, induzindo assim a remodelagem ventricular(6,10,11). A remodelagem ventricular na IC é progressiva, verifica-se alterações estruturais e consequente perda de cardiomiócitos por necrose e apoptose que levam à dilatação e afinamento progressivo do ventrículo esquerdo (VE)(10,11). A identificação precoce da DMD e das complicações cardíacas é crucial para iniciar precocemente medidas que visem à proteção cardíaca.

## 2.7 DUCHENNE E APARELHO RESPIRATÓRIO

A maioria das distrofias segue um curso clínico progressivo, manifestando-se inicialmente como fraqueza muscular generalizada, posteriormente podem surgir complicações respiratórias devido à fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios em que, em muitos casos, progridem para insuficiência respiratória(30).

Ao focarmos na respiração na DMD, é importante destacar que os maiores problemas enfrentados pelos pacientes estão diretamente associados à função muscular(7). Essas complicações resultantes da fraqueza dos músculos respiratórios ainda constituem a principal causa de morbi-mortalidade em indivíduos com DMD, apesar dos notáveis avanços no tratamento da insuficiência respiratória(9). Pacientes com DMD possuem alguns prejuízos respiratórios por apresentarem deformações da caixa torácica consequentes das alterações da coluna vertebral (cifoses, lordoses, escolioses), levando à formação de pulmões com menores capacidades volumétricas. A diminuição do volume torácico é agravada pela incapacidade e ineficiência de mobilização da caixa torácica, resultando em artrose das articulações anteriores e posteriores das costelas. O acometimento diafragmático afeta sua funcionalidade, sendo ele o músculo responsável majoritariamente pela inspiração assim aparece níveis progressivos de insuficiência respiratória(7).

Uma fraqueza muscular generalizada, afetando tanto a musculatura torácica quanto a orofaringe, traduz-se em tosse e espirros ineficazes. Assim, esses pacientes são mais propensos a infecções respiratórias com sintomas mais prolongados e potencialmente mais graves, pelo acúmulo de secreção ao longo da árvore brônquica, o que aumenta a possibilidade de desenvolver pneumopatias, bem como o aparecimento de distúrbios respiratórios do sono(7). Pacientes com sobrepeso ou obesidade apresentam padrão de sono ainda mais complicados, uma vez que essas condições favorecem a colapsibilidade das vias aéreas superiores, o que determina ocorrência de episódios obstrutivos. É importante também referir que os pacientes com DMD apresentam desregulação do controle respiratório central, isso por causa da diminuição da capacidade muscular, o volume de ar inspirado diminui e a concentração de CO<sub>2</sub> aumenta. Deste modo a central de controle respiratório se habitua a níveis mais elevados

de CO<sub>2</sub> que o normal, uma vez que eles não possuem função muscular capaz de responder a demanda, vivem situações de hipoventilação(7).

## 2.8 BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores, conhecidos como antagonistas beta-adrenérgicos, constituem uma classe de medicamentos projetados para bloquear os receptores beta-adrenérgicos no corpo(12). Apresentam como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, reduzindo assim a ação da adrenalina e noradrenalina. Porém possuem perfis farmacológicos distintos. Estas diferenças estão associadas à seletividade dos receptores beta-adrenérgicos, à lipossolubilidade e às ações vasodilatadoras de certos medicamentos pertencentes a essa classe(13).

Esses receptores estão distribuídos em vários tecidos, incluindo o coração, pulmões, vasos sanguíneos e outros órgãos. Os betabloqueadores desempenham um papel crucial no tratamento de diversas doenças cardiovasculares e outras condições médicas essenciais. A maioria dos betabloqueadores é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450, seus metabólitos são geralmente excretados pelos rins(12). Descobertos por James Black em 1958, esses medicamentos são fundamentais no controle de condições como hipertensão, IC, angina pectoris e arritmias cardíacas(14).

A resposta final da ativação do receptor é determinada pela sua localização específica no órgão-alvo, pois depende de qual receptor  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ou  $\beta_3$  que é predominante naquele órgão. Os receptores contribuem para o aumento do débito cardíaco ao promoverem o aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado por batimento (resultando em uma elevação na fração de ejeção). Além disso, induzem a liberação de renina nas células justa-glomerulares e estimulam a lipólise no tecido adiposo(31). Os receptores  $\beta_2$ , predominantemente encontrados nos músculos lisos, desempenham um papel crucial no relaxamento visceral como: relaxamento da musculatura lisa brônquica, relaxamento em órgãos como o trato gastrointestinal, esfíncter urinário e útero gravídico, relaxamento da parede da bexiga, dilatação das artérias no músculo esquelético, estímulo à glicogenólise-gliconeogênese, aumento da secreção das

glândulas salivares, inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e estímulo ao aumento da secreção de renina pelos rins. Já os receptores  $\beta_3$  desencadeiam predominantemente efeitos metabólicos(31).

Os betabloqueadores não apresentam as mesmas ações, pois seus efeitos dependem da seletividade para os receptores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . Além disso, alguns desses medicamentos demonstram efeitos vasodilatadores devido a diversas ações, como o antagonismo do receptor adrenérgico alfa-1 ou o aumento da liberação de óxido nítrico(15). Os betabloqueadores podem ser categorizados em três grupos distintos, considerando sua seletividade(15,16):

-Betabloqueadores não seletivos: bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , predominantemente localizados no miocárdio, quanto os  $\beta_2$ , encontrados no músculo liso, pulmões, vasos sanguíneos e outros órgãos. Como consequência, esses medicamentos provocam efeitos periféricos mais marcantes, incluindo aumento da resistência arterial periférica e broncoconstrição(12,15,16).

-Betabloqueadores cardiosseletivos: agem especificamente nos receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, que são predominantes no coração, sistema nervoso e rins, proporcionando uma abordagem que evita os efeitos indesejáveis de bloqueio periférico(12,15,16).

-Betabloqueadores de ação vasodilatadora: a vasodilatação se evidencia pelo antagonismo ao receptor alfa-1 periférico, como é o caso do carvedilol e do labetalol, além da produção de óxido nítrico, característica do nebivolol(12,32).

A biodisponibilidade e o perfil de efeitos colaterais de cada betabloqueador são influenciados pela sua solubilidade em lipídios e água(15).

Os betabloqueadores adrenérgicos exercem efeito no sistema cardiovascular, bloqueando as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras às ações das catecolaminas epinefrina e norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos. Além de sua aplicação no âmbito cardiovascular, os betabloqueadores também demonstraram eficácia em outras situações clínicas, abrangendo desde enxaquecas e tremores essenciais até o tratamento da ansiedade social e certas condições oftalmológicas(12). Indicações de Uso: Hipertensão arterial, doença cardíaca isquêmica, IC, arritmias e em alguns casos

de enxaqueca. Contra Indicações de uso: asma brônquica, bloqueio cardíaco, IC descompensada, bradicardia, reatividade vascular periférica(7,14,33–35).

Os betabloqueadores podem acarretar diversos efeitos colaterais, principalmente os não seletivos, como a possibilidade de broncoespasmo, vasoconstrição periférica, astenia, distúrbios de condução atrioventricular, insônia, depressão psíquica e disfunção sexual, portanto, a administração desses medicamentos em pacientes com asma, DPOC e bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau requer uma avaliação cautelosa(14,34,35).

## 2.9. ESPIROMETRIA

A espirometria é a prova de função respiratória (PFR) mais básica e essencial na prática pneumológica, avalia volumes pulmonares estáticos, dinâmicos e capacidades (a soma de dois ou mais volumes), excluindo o volume residual. A espirometria é uma técnica antiga e amplamente utilizada para medições respiratórias em estudos de fisiologia respiratória até os dias atuais(18).

Os indícios do surgimento da espirometria como técnica de avaliação clínica remontam ao século XIX, destacando-se o trabalho pioneiro de Hutchinson em 1846. Na década de 1940, com a adição do quimógrafo e a introdução da cronometragem da Capacidade Vital Forçada (CVF), Tiffenau Gaensler desempenhou um papel essencial, impulsionando a transição do espirômetro de uma ferramenta predominantemente utilizada em contextos científicos para sua incorporação nos laboratórios clínicos(36,37).

### 2.9.1 Principais Indicações Clínicas para a Realização de Espirometria

1. Avaliação de sintomas respiratórios: indicada para pacientes com tosse crônica, fumantes e para avaliação da dispneia;
2. Monitoramento da evolução clínica de pneumopatias: utilizada para avaliar a progressão ou melhora de condições pulmonares;
3. Quantificação e qualificação de distúrbios respiratórios: detecta precocemente disfunções pulmonares obstrutivas e restritivas.

4. 4-Avaliação do risco cirúrgico: contribui para avaliar a capacidade pulmonar prévia a procedimentos cirúrgicos, auxiliando na gestão de riscos;
5. 5-Reabilitação cardiopulmonar: direciona estratégias de reabilitação em pacientes cardiopatas;
6. 6-Apoio na avaliação da saúde do trabalhador: essencial no controle de riscos industriais-(18,38,39).

Essas indicações ressaltam a abrangência da espirometria, desde a investigação de sintomas respiratórios até o monitoramento de patologias específicas e a promoção da saúde ocupacional(18,40). Os progressos tecnológicos na área da informática nas últimas décadas resultaram no desenvolvimento de softwares específicos para a espirometria. Essas ferramentas estabelecem valores previstos individualizados para cada indivíduo, utilizando equações derivadas de tabelas de normalidade(18).

Os equipamentos utilizados na espirometria são diversos em tipos e marcas. Os constantes avanços tecnológicos resultam no surgimento frequente de novos modelos. Existem espirômetros de circuito fechado e aberto. Os modelos mais antigos incluem os espirômetros d'água, selados ou com sistemas de roldanas compensadas com peso, além dos espirômetros do tipo pistão e de fole com formatos diferenciados. Os espirômetros modernos utilizam sensores de fluxo, como os de pressão diferencial (pneumotacógrafos), termístores, turbinômetros e ultrassônicos. Cada tipo apresenta vantagens e desvantagens específicas, adequando-se às diversas necessidades. É recomendável conhecer a procedência desses instrumentos e verificar se possuem aprovação de controle de qualidade pela American Thoracic Society (ATS) ou pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)(19).

Inicialmente o paciente recebe informações sobre o procedimento, esclarecendo possíveis dúvidas. É recomendado evitar a ingestão de chás, café, refrigerantes, chocolate, bebida alcoólica, tabaco e medicação broncodilatadora antes do exame. Além disso, é importante questionar o paciente sobre infecções respiratórias recentes. Antes do início do exame, são determinados o peso, altura, sexo e idade do paciente. Nos casos em que a altura não pode ser precisamente determinada, como em situações de

amputação de membros inferiores, cifoescoliose ou pacientes acamados, a estatura é estimada pela divisão da envergadura pelos valores de 1.06 para homens e 1.03 para mulheres(18,40). O exame é conduzido em um ambiente calmo, com o paciente geralmente posicionado sentado ou em pé. O profissional de saúde fornece instruções claras sobre como realizar o teste, destacando a importância de inspirar profundamente e expirar de maneira rápida e intensa. No decorrer do exame, o paciente utiliza um instrumento denominado espirômetro, ligado a um tubo, responsável por registrar volumes e fluxos de ar. Após a aplicação de um clipe nasal, o paciente executa manobras respiratórias específicas, incluindo inspiração profunda seguida de expiração rápida e completa. Recomenda-se realizar até oito manobras para assegurar a obtenção de três curvas aceitáveis, sendo duas delas reprodutíveis(18,19,40).

A reprodutibilidade é avaliada analisando os dois melhores valores da Capacidade Vital Forçada (CVF) e do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1), sendo que nenhum dos dois parâmetros deve exceder 200 mL, de acordo com as diretrizes da ATS (1995). (18,36,37)

A definição dos critérios para a escolha dos parâmetros espirométricos é um ponto de debate. Segundo o Consenso Brasileiro de Espirometria, é preconizado considerar sempre o maior valor da CVF. Entre as curvas que apresentam os maiores Picos de Fluxo Expiratório (PFE), opta-se pelo melhor valor de VEF1, mesmo que esses dados provenham de curvas distintas. A seleção dos fluxos expiratórios deve ser orientada pela curva que apresenta a maior soma de VEF1 e CVF(18).

Para fins de estudo, a espirometria pode ser classificada em : simples ou convencional, englobando aspectos estáticos ou dinâmicos ou em análise de gases, também conhecida como completa(19). Bases fundamentais da espirometria. *Revista Brasileira de Fisioterapia*)

*“A espirometria avalia os volumes e os fluxos de ar gerados por manobras inspiratórias e expiratórias, seja de forma forçada ou lenta. Diversos parâmetros podem ser obtidos, sendo os mais frequentemente utilizados na prática clínica(39): **Capacidade Vital (CV)** - representa o maior volume de ar mobilizado em uma expiração. Pode ser obtida através de manobras forçadas (CVF) ou lentas (CVL); **Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)** -*

representa o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de CVF. É considerado uma das variáveis mais úteis clinicamente; “**Relação VEF1/CV** - Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital, sendo muito importante para o diagnóstico de um distúrbio obstrutivo. Para isto, podemos considerar tanto o VEF1/CVF quanto o VEF1/CVL; “**Fluxo expiratório forçado intermediário (FEF25%-75%)** - representa o fluxo expiratório forçado médio obtido durante a manobra de CVF, na faixa intermediária entre 25% e 75% da CVF; **Pico de fluxo expiratório (PFE)** - representa o fluxo máximo de ar durante a manobra de CVF. Guarda dependência com o esforço, o que o torna um bom indicador da colaboração na fase inicial da expiração; **Curva fluxo-volume** - é uma análise gráfica do fluxo gerado durante a manobra de CVF desenhado contra a mudança de volume”(19).

A interpretação precisa de uma espirometria e a correlação clínica eficaz requerem a consideração cuidadosa do motivo do exame, da indicação clínica, da anamnese e do exame físico(19).

### **3. OBJETIVO GERAL**

Detectar a prevalência de distúrbios ventilatórios obstrutivos na espirometria em pacientes com DMD sob o uso de betabloqueadores.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar as características da amostra;
- Analisar a prevalência do uso de betabloqueadores;
- Analisar as características espirométricas dos pacientes;
- Determinar possível correlação entre uso de betabloqueadores e padrão obstrutivo em pacientes DMD.

#### **4. METODOLOGIA:**

##### **4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO:**

Trata-se de um estudo transversal, realizado por meio da análise retrospectiva de prontuários e espirometria dos pacientes com diagnóstico de DMD, diagnosticados por neurologistas, em acompanhamento no setor de Doenças Neuromusculares da Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrè Guinle (HUGG).

##### **4.2 COLETA DE DADOS:**

Foram selecionados todos os prontuários de pacientes com DMD do ambulatório de avaliações respiratórias do setor de doenças neuromusculares da pneumologia do HUGG, localizado na Rua Mariz e Barros número 775, Bairro Maracanã, na cidade do Rio de Janeiro — RJ, 20270 — 004.

##### **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos nesse estudo, pacientes com diagnóstico de DMD em acompanhamento no setor de Doenças neuromusculares da pneumologia do HUGG e que realizaram espirometria. Excluímos pacientes que não realizaram espirometria e aqueles com perdas de dados em prontuários.

**4.4 ASPECTOS ÉTICOS:** Esse estudo se insere em um estudo maior, já aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do HUGG, sob comando da Professora Ana Paula Casseta.

##### **4.5 ESPIROMETRIA:**

Todos os exames foram realizados pelo médico atendente, capacitado para tal, utilizando o aparelho Spirom2® (Spiromatic), ambos certificados pelas normas das ATS-SBPT e validado para uso em pesquisas científicas. Para a realização das manobras de CVF, inicialmente avaliamos o paciente sentado, com as costas encostadas no assento, após 15 minutos de descanso, pedimos que o mesmo inspirasse profundamente até a Capacidade Pulmonar Total, realizando logo em seguida uma expiração de início explosivo, mantida por, no mínimo, 6 segundos, obtendo pelo menos 3 manobras aceitáveis, com no mínimo 2 reproduzíveis, seguindo as recomendações de consensos nacionais e

internacionais(41). Para os valores de normalidade dos exames usamos, para adultos, os teóricos de Pereira, Sato e Rodrigues(42) e para crianças Hsu e cols(43).

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Colhemos os dados pela análise dos prontuários do setor de Doenças neuromusculares da Pneumologia do HUGG e os transcrevemos para uma planilha eletrônica (Microsoft Excel®), posteriormente os analisamos usando este mesmo software. Calculamos as frequências absolutas e relativas das variáveis nominais e as medidas centrais, de dispersão e a amplitude das variáveis contínuas, para a apresentação de nossos resultados. Estes dados estão apresentados em tabelas e gráficos.

## 5. RESULTADOS:

Foram coletados todos os 17 prontuários da unidade referida acima. Durante a transcrição dos dados, foram excluídos dois indivíduos por perda de dados em seus prontuários e por não terem realizado espirometria. Dessa forma, participaram do estudo 15 indivíduos do sexo masculino, com diagnóstico prévio de DMD pela neurologia, com faixa etária mediana de 17 anos (média de 20,8 anos). Foram descritas as variáveis de altura, peso, IMC e idade (tabela 1).

Os dados antropométricos de caracterização do grupo estudado estão apresentados na Tabela 1 abaixo:

**Tabela 1:** Valores de mediana dos dados antropométricos

<b>N=15</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
Mediana (min-máx)	17 (13-37)	155,5 (123-177)	61 (24-89)	21,6 (16,9-32,7)

**Legendas:** **N:** Pacientes participantes do estudo; **IMC:** Índice de Massa Corporal em Kilogramas por Centímetro quadrado **min:** Mínimo; **max:** máximo.

Ao analisarmos o IMC do grupo verificamos que 4 pacientes estavam na faixa de baixo peso (26,667%), 6 eram eutróficos ou normo-peso (40%), 3 pacientes se encontram com sobrepeso (20%) e 2 pacientes apresentaram obesidade (13,333%).

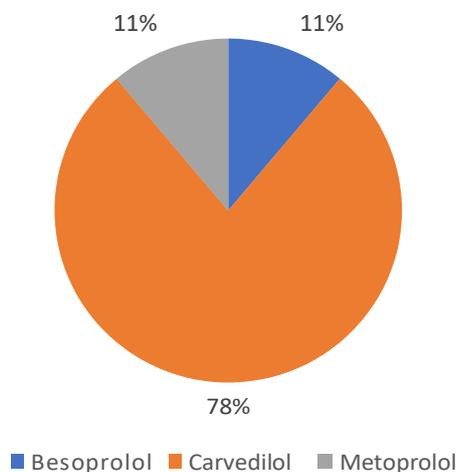
O uso de cadeira de rodas foi examinado entre os 15 pacientes do estudo, revelando que 3 deles ainda não usam cadeira de rodas (20%), enquanto 12 sim, representando 80% da amostra. O gráfico 1 que correspondente a esses dados está apresentado abaixo.

**Gráfico 1:** Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Cadeira de Rodas

Além disso, foram obtidas informações sobre a medicação utilizada por cada paciente, com destaque para o uso de betabloqueadores. Dos 15 pacientes, 9 fazem uso desse tipo de medicação, correspondendo a 60% da amostra do estudo. Dentro desse grupo, 1 paciente utiliza Bisoprolol (11,11%), 1 utiliza Metoprolol (11,11%) e 7 utilizam Carvedilol (77,77%). O gráfico 2 abaixo apresenta visualmente esses dados.

**Gráfico 2:** Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Betabloqueadores

Pacientes em uso de Betabloqueador



Certos pacientes relataram o uso de medicamentos em seus prontuários que não são comumente mencionados na literatura para o tratamento da DMD, mesmo na ausência de outros diagnósticos documentados. A tabela 2, abaixo apresenta todas as medicações e suas porcentagens de uso no grupo de estudo, excluindo os betabloqueadores.

**Tabela 2:** Medicações e Percentual de Pacientes em Uso

MEDICAÇÃO	Nº TOTAL PACIENTE EM USO	% n
Enalapril	12	80%
Espironalactona	14	93,30%
Fluoxetina	2	13,30%
Prednisona	6	40%
Vitamina D	6	40%
Deflazacote	5	33,30%
Omeprazol	2	13,30%
Sertalina	1	6,67%
Bromazepan	1	6,67%
Apixabana	1	6,67%
Captopril	1	6,67%
Buclina	1	6,67%
Baclofeno	1	6,67%
Myrbetric	1	6,67%
Calcio	5	33,30%
L. Carnitina	1	6,67%
Alendronato	1	6,67%
Omega 3	2	13,30%
Clenil HFA	1	6,67%
Ataluren	1	6,67%
Ritalina	1	6,67%
Digoxina	1	6,67%
Omega 10	1	6,67%

**Legenda:** %n: porcentagem do número de participantes que usam a medicação.

Foram analisadas as espirometrias de 15 pacientes, descrevendo suas CVF, VEF1, os índices de Tiffeneau (VEF1/CVF) e FEF25%-75%. Suas medianas podem ser vistas na tabela abaixo(tabela 3):

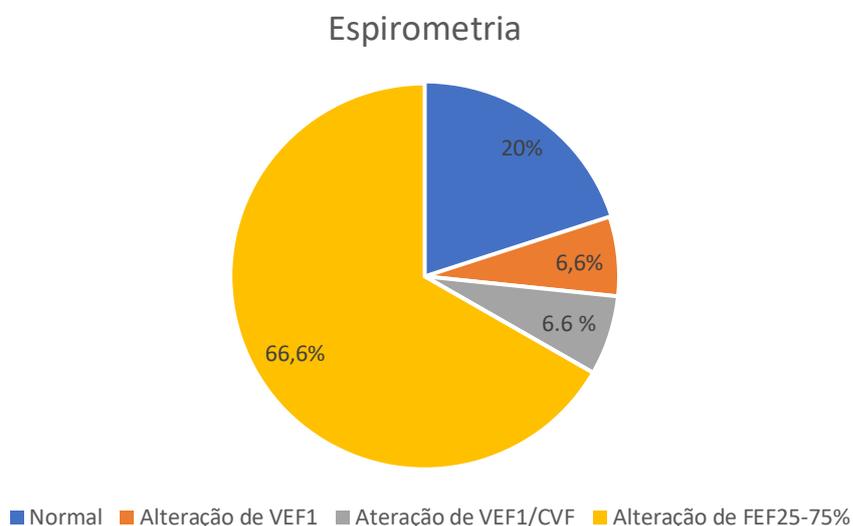
**Tabela 3:** Mediana dos parametros espirométricos.

N=15	CVF	VEF1	VEF1/CVF	FEF25-75%
Mediana (Min-Máx)	43,45(6-131,1)	43,6(4,2-129,1)	106,4(69,4-110,8)	60(0,8-195,5)

**Legendas:** **N:** Pacientes participantes do estudo; **CVF:** Capacidade Vital Forçada; **VEF1:** Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **VEF1/CVF:** (Índice de Tiffeneau) Razão entre Volume Expiratório Forçado e Capacidade Vital Forçada; **FEF25-75%:** Fluxo Expiratório Forçado a 25-75% de CVF.

Identificou-se um Paciente(6,66%) com diminuição de VEF1, que não faz uso de betabloqueadores, trata-se de um paciente asmático. Também foi encontrado um paciente(6,66%) com alteração do Índice de Tiffeneau(VEF1/CVF), que não faz uso de betabloqueadores, 66,6% da amostra apresentou FEF25-75% alterado (Gráfico 3).

Por fim, 46,66% da amostra em uso de betabloqueadores apresentou alterações de FEF25-75%, parametro indireto que sugere padrão obstrutivo.

**Gráfico 3:** Distribuição dos Parâmetros Espirométricos em Pacientes (% do Total)

**Legendas:** **Alteração VEF1:** Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; **Alteração VEF1/CVF:** (Índice de Tiffeneau) Razão entre Volume Expiratório Forçado e Capacidade Vital Forçada; **Alteração FEF25-75%:** Fluxo Expiratório Forçado a 25-75% de CVF.

## 6. DISCUSSÃO:

Participaram do estudo 15 indivíduos do sexo masculino, sendo essa predileção de sexo uma característica da doença. Assim nosso estudo só pode contar com pacientes do gênero masculino com faixa etária média de 20,8 anos (mediana de 17 anos).

De acordo com Eagle et al., em 1960, a expectativa de vida não ultrapassava de 19,6 anos, um pouco acima da mediana de idade que encontramos (17 anos), no entanto, a introdução da ventilação mecânica não invasiva durante a noite transformou esse quadro, elevando a média para 25,3 anos de idade (44). O participante mais velho do estudo tem 37 anos e é restrito a cadeira de rodas desde os 7 anos de idade, sem uso de ventilação mecânica, contrariando totalmente esses dois estudos referidos acima, sendo assim uma exceção.

O estudo de Vestergaard et al, faz menção de que algumas doenças crônicas geralmente apresentam um peso abaixo da média (45), 26,667% dos participantes se encontram na faixa de baixo peso. A desnutrição nos estágios finais da DMD é predominantemente atribuída à fraqueza muscular (46). Já a obesidade, compromete a mobilidade, o que leva a uma maior e mais precoce dependência, sobrecarrega sistema osteomuscular e afeta a biomecânica da coluna vertebral, resultando em uma redução significativa na capacidade respiratória(47), 13,33% dos participantes apresentaram obesidade.

A progressão da doença é frequentemente acompanhada por disartria e hipofonia(7,48). Nenhum paciente do estudo apresentava tais sintomas.

A capacidade de caminhar do paciente diminui progressivamente, levando a restrição à cadeira de rodas por volta dos 10 a 13 anos de idade (6,24), assim 80% dos participantes deste estudo se encontram restritos à cadeiras de rodas, visto que a mediana de idade é 17 anos, portanto é esperado que a maioria esteja restrita à esse uso. Este dado mostra concordância com evidências descritas na literatura. É interessante referenciar que a mediana de idade dos participantes que não são restritos é 14 anos, o participante não restrito mais velho, possui 22 anos, discordando da idade referida na literatura.

É importante iniciar precocemente medidas que visem à proteção cardíaca(49). Os medicamentos utilizados para a proteção do coração são os mesmos empregados no tratamento da cardiomiopatia(7). Estão descritos na literatura os fármacos que devem ser usados para o tratamento da DMD.O tratamento com corticosteroides é amplamente reconhecido como a abordagem padrão para retardar a progressão da DMD e melhorar a função e a força muscular(4,6). Os corticoides usados pelos pacientes envolvidos no estudo são a Prednisona (40%) e o Deflazacorte (33,30%), sendo estes os principais corticoides descritos na literatura para o tratamento da DMD,nosso estudo apresenta total concordancia.

Como medicações cardioprotetoras, os participantes do estudo fizeram uso de Enalapril (80%), Espironolactona (93.30%) e betabloqueadores (60%). Sabe-se que quando associados aos IECA, os betabloqueadores apresentam uma tendência à redução da progressão da IC(7), justificando assim o uso dessa classe farmacologica

Sessenta e seis por cento dos pacientes selecionados fazem uso de algum betabloqueador.

O betabloqueador mais usado pelos participantes do estudo é o carvedilol,é comparativamente (em relação ao bisoprolol) menos custoso, apresentando assim um bom custo benefício.

O estudo inclui um participante asmatico em uso contínuo de clenil (1 puff 12/12 horas), suas medicações cardioprotetoras não incluem betabloqueadores. Sabe-se que este tipo de medicação deve ser evitado em pacientes asmáticos por risco de com broncoespasmo(12,17). Existem outros fármacos na lista das medicações de uso dos participantes do estudo que não estão correlacionados diretamente a nossa proposta de pesquisa. É notável através da literatura que os pacientes do respectivo estudo estão em uso das medicações propostas e com evidência científica referida na literatura.

Pacientes DMD demonstram alterações em todos os aspectos da função pulmonar. Este comprometimento gradual dos músculos respiratórios resulta na redução da Capacidade Vital (50).

A espirometria é capaz de detectar a restrição pulmonar, causada por deformidade torácica e fraqueza muscular (39) a ineficácia dos músculos respiratórios frequentemente resulta em um padrão de restrição volumétrica observado na espirometria. Os pacientes envolvidos neste estudo apresentam alterações bem marcantes dos parâmetros espirométricos. Mesmo sabendo a importância dos outros parâmetros da espirometria, escolhemos analisar e descrever o índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) e o FEF25%-75%. Foi encontrado apenas um paciente com alteração tanto de Tiffeneau como de FEF25%-75%. Este paciente apresenta um DVM, o seu índice de Tiffeneau se encontra reduzido, falando a favor da obstrução. O índice de Tiffeneau é um dos parâmetros que isolado, traduz de forma precisa o padrão obstrutivo por redução dos fluxos e volumes expiratório forçados. (18).

Apenas 20% da amostra (3 pacientes) não apresentam alterações espirométricas, 66,66% possuem DVRs bem explicadas pela literatura, 10 pacientes apresentaram alteração de FEF25%-75% (66,6%). O FEF 25%-75% caracteristicamente diminui quando pacientes apresentam obstrução, porém isolado não é capaz de traduzir padrão obstrutivo, sendo assim um parâmetro indireto(18). A espirometria é um exame básico e simples, com uma ampla utilidade clínica, é uma ferramenta muito valiosa para acompanhamento de pacientes DMD(7).

As limitações inerentes a este estudo estão, principalmente, relacionadas ao seu caráter de trabalho de conclusão de curso, a amostra composta por número reduzido de participantes e análises estatísticas simplificadas. A limitação mais evidente deste estudo é que não foi realizada prova broncodilatadora em todos os pacientes. Conseguimos realizar prova broncodilatadora em 33,33% da amostra, apresentando prova negativa. Não foi mencionado porque não foi realizado em 100% da amostra, sendo que neste caso a prova seria importante para que associado as alterações de FEF25%-75%, falar a favor de padrões verdadeiramente obstrutivos. Portanto seria , recomendável realizar prova broncodilatadora para obtenção de análises estatísticas mais abrangentes e confiáveis. Como vantagem, nossa pesquisa surge como um estudo inédito, tentando trazer dados que podem ser usados na

prática clínica. A incorporação da pletismografia como PFR a ser realizado para complementar o estudo pode ser alvo para nossa próxima pesquisa.

## **7. CONCLUSÃO:**

Sessenta por cento dos pacientes utilizam betabloqueadores, destes, quarenta e seis por cento apresentam alteração de FEF25-75%, parametro cuja diminuição pode sugerir presença de obstrução.

Mediante análise dos parâmetros espirométricos da amostra, foram encontrados apenas 2 pacientes com padrão obstrutivo, os outros pacientes apresentam características indiretas de obstrução ( alteração de FEF25%-75%). Não foi encontrada nenhuma relação entre padrão obstrutivo com uso de betabloqueadores.

A familiaridade dos cardiologistas com o manejo apropriado de betabloqueadores é crucial para assegurar uma abordagem terapêutica abrangente e eficaz no cuidado da saúde cardiovascular em pacientes diagnosticados com (DMD).

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V. Robbins patologia básica 8a edição. Elsevier Brasil; 2008.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):251–67.
3. Santos NM, Rezende MDM, Terni A, Hayashi MCB, Fávero FM, Quadros AAJ, et al. Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). *Rev Neurocienc*. 23 de janeiro de 2019;14(1):15–22.
4. UEHARA FAB. Diagnóstico e tratamento medicamentoso da cardiomiopatia da distrofia muscular de Duchenne – Relato de caso. 2015;
5. Caromano FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchene (DMD): revisão. *Arq ciências saúde UNIPAR*. dezembro de 1999;3(3):211–8.
6. Comim CM. EFEITOS DA DIETA CETOGÊNICA NA AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E CLÍNICOS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ESTUDO PRÉ-CLÍNICO. 2018;
7. Cassetta AP. Desvendando o coração de Duchenne. Florianópolis, SC: Construtores De Memórias; 2023. 208 p.
8. Zatz M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciênc saúde coletiva*. 2002;7:85–99.
9. Fonseca JG, Machado MJ da F, Ferraz CL de M e S. Distrofia muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. *Rev ciênc méd*, (Campinas). abril de 2007;16(2):109–20.
10. Batlouni M, Albuquerque DC de. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. outubro de 2000;75:350–60.
11. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA de, Almeida DR de, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:3–70.
12. Rang R, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & dale farmacologia. Elsevier Brasil; 2015.
13. Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug Class Review on Beta Adrenergic Blockers: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2007 [citado 16 de fevereiro de 2024]. (Drug Class Reviews). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10440/>
14. Oliver E, Mayor F, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. outubro de 2019;72(10):853–62.

15. Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad Med.* maio de 2009;121(3):90–8.
16. Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleve Clin J Med.* setembro de 2009;76(9):533–42.
17. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(4):215–20.
18. Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Teste de função respiratória: do laboratório à aplicação clínica com 100 exercícios para diagnóstico. São Paulo: Atheneu; 2000.
19. Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. *Rev Bras Fisioter.* 2001;5(2):95–102.
20. Silva LCC da. Espirometria: o que é normal? Vol. 33, *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* SciELO Brasil; 2007. p. xxi–xxii.
21. Reed UC. Doenças neuromusculares. *Jornal de Pediatria.* agosto de 2002;78:S89–103.
22. Meryon E. On Granular and Fatty Degeneration of the Voluntary Muscles. *Med Chir Trans.* 1852;35:73-84.1.
23. Emery AE, Emery ML. Edward Meryon (1809-1880) and muscular dystrophy. *J Med Genet.* junho de 1993;30(6):506–11.
24. Pearce JMS. Early observations on duchenne-meryon muscular dystrophy. *Eur Neurol.* 2005;54(1):46–8.
25. Chang RF, Mubarak SJ. Pathomechanics of Gowers' sign: a video analysis of a spectrum of Gowers' maneuvers. *Clin Orthop Relat Res.* julho de 2012;470(7):1987–91.
26. Avaria M de los Á, Beytía M de los Á, Kleinsteuber K, Rodillo E, Alegría S. Aumento de transaminasas: una manifestación de distrofia muscular de Duchenne. *Revista chilena de pediatría.* junho de 2012;83(3):258–61.
27. Verma PK, Dalal A, Mittal B, Phadke SR. Utility of MLPA in mutation analysis and carrier detection for Duchenne muscular dystrophy. *Indian J Hum Genet.* janeiro de 2012;18(1):91–4.
28. Silva MC. Diagnóstico da cardiomiopatia na distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular - correlação com tratamento, prognóstico e preditores genéticos [Internet] [Doutorado em Cardiologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2013 [citado 16 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-01112013-093410/>

29. Candia AM de, Villacorta Júnior H, Mesquita ET. Ativação imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* setembro de 2007;89:201–8.
30. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* dezembro de 2006;130(6):1879–86.
31. Consolim-Colombo FM, Fiorino P. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica - aspectos clínicos. *Rev bras hipertens.* dezembro de 2005;12(4):251–5.
32. Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J.* junho de 1979;97(6):797–807.
33. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J.* setembro de 2016;48(3):880–8.
34. Malachias MVB, Bortolotto LA, Drager LF, Borelli F a. O, Lotaif L a. D, Martins LC. 7<sup>th</sup> Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 12 - Secondary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* setembro de 2016;107:67–74.
35. Malachias MVB, Rodrigues CIS, Muxfeldt E, Salles GF, Moreno H, Gus M. 7<sup>th</sup> Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 13 - Resistant Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* setembro de 2016;107:75–8.
36. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* novembro de 1987;136(5):1285–98.
37. Gardner RM, Hankinson JL. Standardization of spirometry--1987 ATS update (American Thoracic Society). *J Occup Med.* março de 1988;30(3):272–3.
38. Fishman AP. Diagnóstico das doenças pulmonares. Vol. 3. 1992. 756 p.
39. Trindade AM. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? 2015;24(1):3–7.
40. Morris JF. Spirometry in the Evaluation of Pulmonary Function. *West J Med.* agosto de 1976;125(2):110–8.
41. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax.* setembro de 2006;61(9):744–6.
42. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406.
43. Hsu KH, Jenkins DE, Hsi BP, Bourhofer E, Thompson V, Hsu FC, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults--Mexican-American,

- white, and black. II. Wright peak flowmeter. *J Pediatr.* agosto de 1979;95(2):192–6.
44. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* dezembro de 2002;12(10):926–9.
45. Vestergaard P, Glerup H, Steffensen BF, Rejnmark L, Rahbek J, Mosekilde L. Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med.* julho de 2001;33(4):150–5.
46. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de agosto de 2004;170(4):456–65.
47. Vignos PJ. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve.* junho de 1983;6(5):323–38.
48. Santos et al. - 2006- Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distr.pdf. 2006.
49. Politano L, Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myol.* maio de 2012;31(1):24–30.
50. Hapke EJ, Meek JC, Jacobs J. Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. *Chest.* janeiro de 1972;61(1):41–7.
51. Kumar V. Robbins patologia básica 8a edição. Elsevier Brasil; 2008. 1048 p.
52. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* março de 2018;17(3):251–67.
53. Uehara FAB. Diagnóstico e tratamento medicamentoso da cardiomiopatia da Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. 2015; Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/r94hd>
54. Caromano FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchene (DMD): revisão. *Arq ciências saúde UNIPAR.* dezembro de 1999;3(3):211–8.
55. Rang HP. Rang & Dale: Farmacologia.
56. Pesquisa | Portal Regional da BVS [Internet]. [citado 16 de fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://pesquisa.bvsalud.org/porta/?u\\_filter%5B%5D=fulltext&u\\_filter%5B%5D=db&u\\_filter%5B%5D=mj\\_cluster&u\\_filter%5B%5D=type\\_of\\_study&u\\_filter](https://pesquisa.bvsalud.org/porta/?u_filter%5B%5D=fulltext&u_filter%5B%5D=db&u_filter%5B%5D=mj_cluster&u_filter%5B%5D=type_of_study&u_filter)

%5B%5D=la&fb=&lang=pt&q=au%3A%22Consolim-Colombo%2C+Fernanda+M%22&where=&range\_year\_start=2005&range\_year\_end=2005

57. Oliver E, Mayor F, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). outubro de 2019;72(10):853–62.
58. Trindade - A interpretação da espirometria na prática pneumol.pdf.
59. Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. Braz j phys ther (Impr). dezembro de 2001;5(2):95–102.

