

UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)  
Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

**NATANAEL ARNOR DA SILVA BARROS GOVEIA**

CARACTERÍSTICAS ELETROCARDIOGRÁFICAS POR FAIXA ETÁRIA  
ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE  
DO AMBULATÓRIO DE CARDIOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
GAFFRÉE E GUINLE

RIO DE JANEIRO

FEVEREIRO/2024

NATANAEL ARNOR DA SILVA BARROS GOVEIA

**CARACTERÍSTICAS ELETROCARDIOGRÁFICAS POR FAIXA ETÁRIA  
ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE  
DUCHENNE DO AMBULATÓRIO DE CARDIOLOGIA DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para o grau de médico no Curso de Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup>Dr.<sup>a</sup> ANA PAULA CASSETTA DOS SANTOS NUCERA

RIO DE JANEIRO

FEVEREIRO/2024

NATANAEL ARNOR DA SILVA BARROS GOVEIA

**CARACTERÍSTICAS ELETROCARDIOGRÁFICAS POR FAIXA ETÁRIA  
ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE  
DUCHENNE DO AMBULATÓRIO DE CARDIOLOGIA DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito  
parcial para o grau de médico no Curso de Medicina da Escola de  
Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de  
Janeiro e aprovado pela banca examinadora.**

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Fábio de Souza, Pós-Doutorado, UNIRIO

---

Prof. Dr. Wilson Braz Correa Filho, Doutorado, UNIRIO

---

Prof.<sup>a</sup>Dr.<sup>a</sup> Célia Regina de Oliveira Garritano, Doutorado, UNIRIO

## RESUMO

As mudanças cardíacas decorrentes da miocardiopatia na distrofia muscular de Duchenne (DMD) começam em uma fase muito precoce da doença. Um exame valioso na avaliação cardíaca desta condição é o eletrocardiograma (ECG), que revela algumas modificações típicas. O propósito principal desta pesquisa é detalhar as alterações eletrocardiográficas em indivíduos com DMD, conectando-as com a faixa etária correspondente. Foram examinados os ECG de 52 pacientes, analisando várias características eletrocardiográficas, dividindo-os entre faixas etárias e vendo as alterações presentes em cada grupo. O teste qui-quadrado foi empregado para examinar se existiam disparidades estatisticamente significativas entre os grupos etários para cada parâmetro eletrocardiográfico avaliado, tanto nos indivíduos com alterações quanto naqueles sem alterações, adotando um critério de  $p < 0,05$  para rejeição da hipótese de nulidade. Os ECG apresentaram modificações em 92,5% dos casos. As variáveis eletrocardiográficas analisadas seguiram uma ordem decrescente percentual: aumento de amplitude da onda R em V1 (65,4%), intervalo PR curto (48,1%), relação R/S em V1 > 1 (36,5%), intervalo QTc prolongado (34,6%), onda Q em V6 (32,7%), alteração da repolarização ventricular (28,8%), desvio de eixo elétrico (17,3%), taquicardia sinusal e BRE (13,5%), onda Q em DI e aVL e inversão de onda em V1 e V2 (11,5%) e onda Q em V5 e V6 (9,6%), SAD (3,8%) e SAE (1,9%). A sobrecarga atrial direita demonstrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). As anormalidades identificadas no ECG na DMD são expressivas, e os resultados desta pesquisa reforçam conclusões de outros estudos de que o eletrocardiograma é uma ferramenta crucial no acompanhamento clínico desses pacientes.

Palavras-chave: distrofia muscular de Duchenne, eletrocardiograma, anormalidades, cardiomiopatia.

## ABSTRACT

The cardiac changes resulting from myocardial involvement in Duchenne muscular dystrophy (DMD) begin at a very early stage of the disease. A valuable tool in the cardiac assessment of this condition is the electrocardiogram (ECG), which reveals some typical modifications. The main purpose of this research is to detail the electrocardiographic alterations in individuals with DMD, correlating them with the corresponding age range. The chi-square test was used to examine whether there were statistically significant disparities between age groups for each electrocardiographic parameter evaluated, both in individuals with alterations and in those without alterations, adopting a criterion of  $p < 0.05$  for rejection of the null hypothesis. ECG from 52 patients were examined, analyzing various electrocardiographic characteristics, stratifying them by age groups and observing the alterations present in each group. ECG showed modifications in 92.5% of cases. The analyzed electrocardiographic variables followed a decreasing percentage order: increased R-wave amplitude in V1 (65.4%), short PR interval (48.1%), R/S ratio in V1>1 (36.5%), prolonged QTc interval (34.6%), Q wave in V6 (32.7%), ventricular repolarization alteration (28.8%), electrical axis deviation (17.3%), sinus tachycardia and right bundle branch block (13.5%), Q wave in DI and aVL and wave inversion in V1 and V2 (11.5%), Q wave in V5 and V6 (9.6%), right atrial enlargement (3.8%) and left atrial enlargement (1.9%). Right atrial enlargement showed statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). The abnormalities identified on the ECG in DMD are markables, and the results of this research reinforce conclusions from other studies that the electrocardiogram is a crucial tool in the clinical monitoring of these patients.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, electrocardiogram, abnormalities, cardiomyopathy.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 – Alterações no ECG na distrofia muscular de Duchenne.

Figura 2 – ECG de um paciente com DMD, apresentando SAD e HVD.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Alterações eletrocardiográficas nos pacientes com DMD no ambulatório de cardiologia do HUGG por faixa etária

Quadro 2 - Alterações eletrocardiográficas e seus respectivos p-valores comparados entre as faixas etárias

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMD - Distrofia muscular de Duchenne

IC - Insuficiência cardíaca

CPAD - Complexo proteico associado à distrofina

CK - Creatinoquinase

CMD - Cardiomiopatia dilatada

ECG – Eletrocardiograma

HVD - Hipertrofia ventricular direita

QTc - Intervalo QT corrigido

iECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

QTd - Dispersão anormal do intervalo QT

HUGG – Hospital universitário Gaffrée e Guinle

UNIRIO – Universidade federal do estado do Rio de Janeiro

CEP – Comitê de ética em pesquisa

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

BRD – Bloqueio de ramo direito

SAE - Sobrecarga atrial esquerda

SAD - Sobrecarga atrial direita

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO</b> .....	16
<b>2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO</b> .....	16
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	17
<b>3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	19
<b>4. RESULTADOS</b> .....	20
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	24
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	30
<b>ANEXO A – Aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa do HUGG/UNIRIO</b> .....	33

## 1. INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular de herança genética recessiva ligada ao cromossomo X devido a mutações no gene da proteína distrofina, um gene de 2,5 Mb localizado no cromossomo Xp21.1, sendo a forma mais comum de distrofia muscular progressiva<sup>1</sup>. É definida por fraqueza muscular progressiva e atrofia devido à ausência dessa proteína que causa degeneração do músculo esquelético e cardíaco, sendo que os primeiros sintomas começam por volta dos 2 a 3 anos de idade. A maioria dos pacientes necessita de cadeira de rodas em torno dos 10 e 12 anos de idade, precisando de ventilação assistida ao redor dos 20 anos de idade<sup>2</sup>. A expectativa de vida vem aumentando ao longo das últimas décadas, ocorrendo o falecimento desses pacientes entre 20 e 40 anos de idade por insuficiência cardíaca (IC) e/ou respiratória<sup>3</sup>.

Em estudos da Europa e América do Norte, a incidência de DMD varia de 1 em 3.500 a 1 em 5.050 nascidos vivos do sexo masculino<sup>4</sup>. A prevalência dessa distrofia é inferior a 10 casos por 100.000 homens e parece ser a mesma entre regiões<sup>5,6</sup>.

Apesar de muito rara, menos de 1 caso por milhão de mulheres, as portadoras do sexo feminino também podem apresentar a doença e está limitada a relatos de casos de indivíduos com síndrome de Turner<sup>7</sup>.

A DMD é causada por mutações no gene que codifica a distrofina, impedindo a formação da isoforma muscular da mesma, levando à uma proteína não funcional e instável<sup>8</sup>. Aproximadamente 60 a 70% das mutações nesses pacientes são deleções, 20% são mutações pontuais, 5 a 15% são duplicações, pequenas deleções ou inserções<sup>7,9</sup>.

A deficiência de distrofina resulta na desmontagem do complexo proteico associado à distrofina (CPAD) e na perda da ligação entre a F-actina e a matriz extracelular. Essas ligações oferecem uma arquitetura que protege o sarcolema das forças cisalhantes de contração, além de papéis de sinalização na manutenção da integridade estrutural das células musculares e da atividade contrátil. No músculo saudável, o citoesqueleto, o sarcolema e a matriz extracelular garantem a integridade do sarcolema que é mantida através desse complexo proteico em conjunto com o complexo de integrina. Na DMD, essa quebra de ligações torna o músculo altamente suscetível a danos por contração<sup>7</sup>.

O coração é o músculo mais estressado no corpo, porém, a cardiomiopatia é a última manifestação da DMD. Essa questão é provavelmente devida a diferenças na expressão da distrofina e na composição do CPAD no coração, pois nesse órgão a distrofina interage com quatro proteínas cardioprotetoras: cypher, AHNAK1, cavin 1 e CRYAB<sup>10</sup>.

As mutações que impedem a formação adequada de distrofina nos músculos também atuam na produção de outras isoformas cerebrais. Isso justifica a existência de déficits cognitivos em muitos pacientes com DMD. Comprometimentos cognitivos e dificuldades de aprendizagem ocorrem em um terço dos casos, além de também ser comum a presença de problemas comportamentais. A análise por ressonância magnética de 29 indivíduos diagnosticados com DMD não evidenciou quaisquer anormalidades macroscópicas no cérebro. Entretanto, a avaliação quantitativa revelou diminuição no volume da substância cinzenta, irregularidades na substância branca e redução na perfusão cerebral quando comparada aos indivíduos de controle da mesma faixa etária<sup>11</sup>.

A suspeita de DMD deve surgir em crianças do sexo masculino, com idades entre 2 e 4 anos, que manifestam atraso nos marcos motores, fraqueza muscular, aumento das panturrilhas e exibem o sinal de Gowers (utilização das mãos e braços para se levantar, com o intuito de compensar a fraqueza nos músculos da parte superior da perna e do quadril). Além disso, 30% dos casos de DMD apresentam comprometimento cognitivo no início, sendo o atraso na fala uma ocorrência frequente, assim, esses sintomas também podem gerar suspeitas<sup>12</sup>.

A creatinoquinase (CK) plasmática deve ser aferida em meninos com sintomas suspeitos de DMD, pois estão consideravelmente aumentados nesses pacientes desde o nascimento. Nota-se que os níveis plasmáticos de aspartato transaminase e alanina transaminase manifestam elevação em pacientes com DMD devido ao contínuo dano muscular e à expressão elevada dessas enzimas no músculo esquelético. Contudo, a avaliação dos níveis dessas enzimas geralmente não faz parte dos procedimentos diagnósticos convencionais para pacientes suspeitos de DMD, visto que os níveis de CK servem como um indicador um pouco mais específico de lesão muscular. Em homens jovens que apresentam sintomas típicos da doença e níveis elevados de CK é crucial identificar a mutação genética para confirmar o diagnóstico, já que a DMD não pode ser diagnosticada com base

apenas nos níveis plasmáticos elevados de CK por ser um marcador pouco específico de dano ao músculo esquelético<sup>13</sup>.

A biópsia muscular não é necessária para o diagnóstico de DMD para a maioria dos pacientes, entretanto, a obtenção de amostras musculares se mostra indispensável no processo de diagnóstico da DMD quando nenhuma mutação é detectada usando as seguintes técnicas: a amplificação multiplex de sondas dependente de ligação, a hibridização genômica comparativa - Array ou o sequenciamento Sanger. Em tais circunstâncias, a finalidade da biópsia muscular consiste em avaliar se a localização da distrofina está adequada ou não, através da análise de imunofluorescência, ou se há ausência ou redução dessa proteína, através do método Western blotting e imunofluorescência. A ausência de níveis adequados é indicativa de DMD<sup>13</sup>. Para pacientes sem mutação causal identificada, o início do tratamento é possível, contudo, o aconselhamento genético torna-se mais complexo, e a elegibilidade para terapias específicas de mutações permanece incerta.

Ainda não há cura para a DMD apesar dos grandes avanços na terapêutica da doença, sendo assim, uma abordagem multidisciplinar direcionada aos sintomas pode mudar o curso natural da doença, dando mais qualidade de vida e longevidade para o paciente. Uma equipe de médicos com experiência no manejo da doença, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e nutricionistas são profissionais essenciais na prevenção e tratamento dos sintomas, além de psicólogos, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais por abordar questões psicossociais<sup>14</sup>.

Os avanços nos cuidados respiratórios para pacientes com DMD resultaram em um notável aumento na expectativa de vida. As orientações para cuidados respiratórios preconizam a avaliação da função respiratória anualmente a partir do diagnóstico, sendo então realizada a cada 6 meses após a perda da deambulação. Adicionalmente, essas diretrizes enfatizam a utilização de tosse assistida mecanicamente e a provisão de suporte respiratório por meio de ventilação mecânica para indivíduos com hipoventilação. O prognóstico da doença depende principalmente da assistência ventilatória<sup>15,16</sup>.

A maioria dos pacientes após a terceira década de vida desenvolve cardiomiopatia<sup>17</sup>. No entanto, a IC descompensada clinicamente evidente pode estar ausente, devido à relativa inatividade física. Não há relação entre o tipo de mutação da distrofina com a gravidade e a evolução da cardiomiopatia<sup>18</sup>.

Pode ocorrer o aparecimento de hipertrofia, arritmias ou cardiomiopatia dilatada (CMD) em mulheres portadoras de distrofinopatias. A gravidade das doenças cardíacas vai aumentando com a idade, de 15% em portadores < 16 anos para 45% em portadores >16 anos, apesar de serem incomuns em mulheres portadoras < 16 anos<sup>17</sup>.

No eletrocardiograma (ECG) característico, observa-se um aumento na amplitude da onda R nas derivações precordiais direitas (V1 e V2), acompanhado de um aumento na relação da onda R/onda S (R/S). Além disso, nota-se um aumento na profundidade da onda Q nas precordiais esquerdas (V5 e V6) e nas derivações periféricas, conforme exemplificado na figura 1. Taquicardia sinusal e inversão da onda T também podem ser encontradas nas derivações precordiais<sup>19,20,21,22,23</sup>.

Outras características que podem estar presentes são: intervalo PR curto, hipertrofia ventricular direita (HVD) e depressão do segmento ST (presentes nas derivações laterais inferiores e esquerdas). Além disso, foi relatado o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em alguns pacientes com DMD<sup>20,21,22,23</sup>.

A maioria dos achados eletrocardiográficos relatados são inespecíficos e as alterações que especificamente refletem o progresso do envolvimento cardíaco ou os riscos de arritmias e morte cardíaca não foram extensivamente investigadas<sup>24</sup>.

A CMD e IC são tratadas com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA),  $\beta$ -bloqueadores dos receptores adrenérgicos e antagonistas da aldosterona, no qual uma revisão retrospectiva das práticas de prescrição mostrou um aumento acentuado no uso deste medicamento para IC, sendo o tratamento da CMD na DMD iniciado principalmente após as anormalidades serem detectadas ao ecocardiograma<sup>1, 25</sup>.

Os IECA são efetivos na prevenção do remodelamento do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia isquêmica, reduzindo a sua hipertrofia e sua fibrose que são responsáveis por causar arritmias ventriculares e morte súbita. Alguns estudos mostram que a ação de um betabloqueador somada a de um IECA, melhora a função sistólica do ventrículo esquerdo nas distrofias musculares. É recomendada a prescrição do IECA e/ou betabloqueador no momento do diagnóstico da distrofia muscular, principalmente na DMD<sup>17</sup>.

O medicamento Ataluren que atua na leitura dos códons de parada demonstrou uma progressão mais lenta da doença, além de ser bem tolerado nos pacientes com DMD<sup>26</sup>.

As orientações mais recentes enfatizam a utilização de glicocorticosteroides, como prednisona ou deflazacort, em crianças diagnosticadas com DMD no momento em que há interrupção ou desaceleração do desenvolvimento motor, sendo aconselhada a continuidade do tratamento ao longo da vida<sup>27</sup>. Não há indicação clara sobre qual glicocorticosteroide deve ser usado, pois ambos apresentam evidências de melhora da força e da função motora e podem retardar a perda da deambulação e da função pulmonar, reduzindo a necessidade de cirurgia para escoliose e retardando o início da cardiomiopatia.

Pesquisas sobre a patogênese da cardiomiopatia na DMD contribuem para a descoberta de novas abordagens terapêuticas. Nesse âmbito, a utilização de métodos complementares para avaliar o comprometimento cardíaco desempenha um papel crucial nesse cenário. A realização anual de ecocardiografia é preconizada após os 10 anos de idade. Embora esse exame seja indispensável e de custo acessível, sua eficácia depende significativamente da habilidade do operador. Além disso, ela oferece apenas uma avaliação aproximada da fisiopatologia cardíaca na DMD, principalmente devido à presença de escoliose, que por vezes dificulta medições precisas. Ademais, a ecocardiografia não tem a capacidade de caracterizar tecidos e identificar fibrose miocárdica em estágios iniciais de cardiomiopatia subclínica. Porém, o uso do Doppler tecidual pode ser aplicado para identificar alterações que surgem precocemente no desenvolvimento da cardiomiopatia.

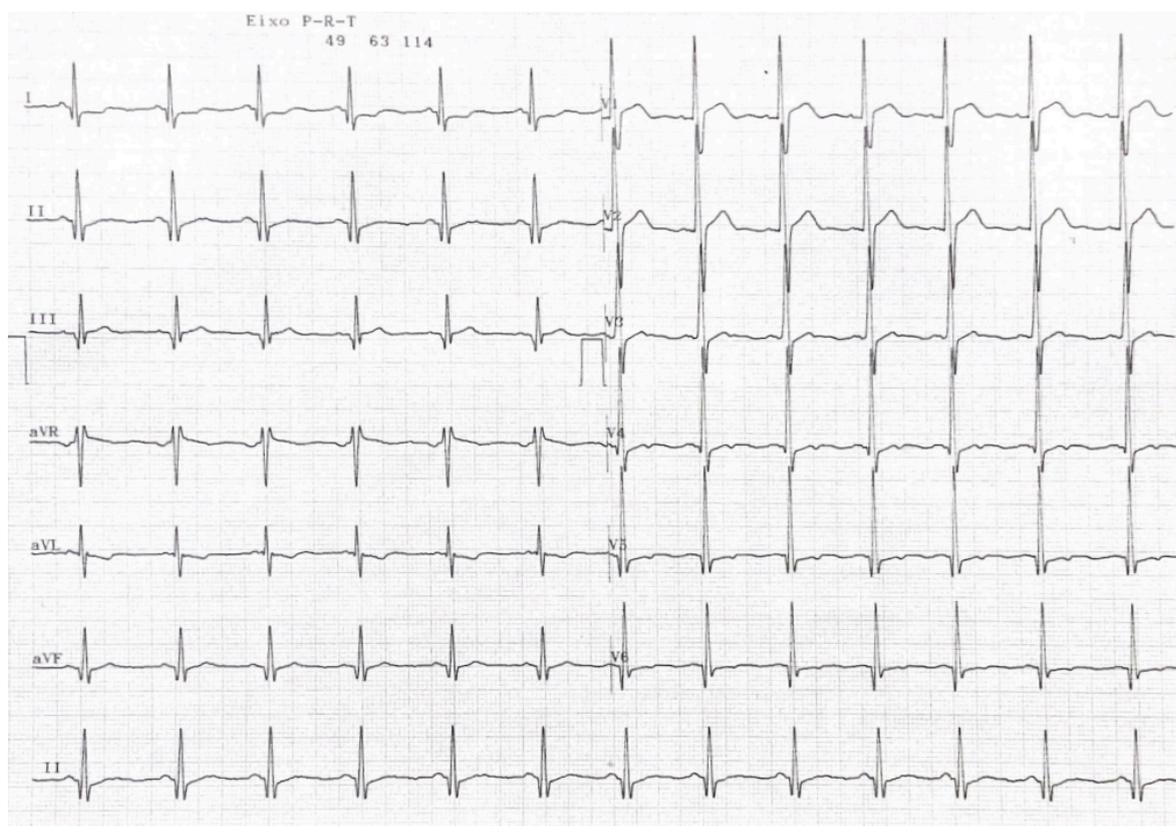
A ressonância magnética é usada para avaliar volumes cardíacos, massa, fração de ejeção, inflamação e fibrose e, portanto, ideal para detecção de alterações teciduais precoces<sup>17</sup>. Por meio deste procedimento, é viável realizar uma detecção não invasiva e uma precisa quantificação da fibrose miocárdica, utilizando a técnica de realce tardio com gadolínio, em diversas enfermidades cardíacas e cardiomiopatias. Em tais contextos, observa-se que a presença de fibrose miocárdica focal está intimamente relacionada à modificação regional da repolarização ventricular, evidenciada por uma dispersão anormal do intervalo QT (QTd), arritmias ventriculares e ocorrência de morte súbita cardíaca.

A ressonância magnética também é independente do operador e possui excelente reprodutibilidade, características que são de grande valor para avaliação comparativa. Contudo, este procedimento de diagnóstico apresenta algumas

limitações, incluindo considerações de custo, restrições de acessibilidade e a necessidade frequente de sedação em pacientes pediátricos<sup>20, 24</sup>.

Assim, devido à sua ampla disponibilidade e à necessidade de um aparato técnico mais simplificado, o ECG pode ser valioso na identificação e correlação de anormalidades eletrocardiográficas entre as faixas etárias em pacientes com DMD. Ele emerge como uma ferramenta crucial no acompanhamento, podendo guiar a terapêutica cardioprotetora em estágios iniciais da cardiomiopatia associada à doença.

**Figura 1 – Alterações no ECG na distrofia muscular de Duchenne**



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

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

O objetivo principal do estudo é identificar e descrever as alterações eletrocardiográficas em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, atendidos no ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), considerando três faixas etárias distintas: até 9 anos, de 10 a 19 anos e a partir de 20 anos, separando-os entre crianças, adolescentes e adultos. Esse enfoque proporcionará um melhor entendimento da prevalência dessas modificações em cada fase específica.

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

O objetivo secundário consiste em explorar a viabilidade de identificar em qual fase de vida predomina os achados eletrocardiográficos desses pacientes, além de detalhar as alterações específicas e delimitá-las com base nas faixas etárias em que são comumente observadas.

### 3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica entre março e abril de 2023, por meio de busca na internet. Foi efetuada uma análise da literatura especializada dos últimos 15 anos utilizando as plataformas SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), UptoDate e consulta a livros. O processo de busca envolveu combinações de palavras-chave, como 'Distrofia Muscular de Duchenne', associadas a termos como 'fisiopatologia', 'diagnóstico', 'tratamento', 'eletrocardiograma' e 'cardiomiopatia dilatada'. A seleção abrangeu artigos escritos em português, inglês ou espanhol, provenientes de revistas nacionais e internacionais, incluindo publicações originais, revisões, estudos retrospectivos e metanálises. Os recursos materiais utilizados foram de responsabilidade exclusiva do pesquisador.

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo, com análise descritiva, focando na coleta e análise de traçados eletrocardiográficos de pacientes com DMD durante o período de maio a novembro de 2023. A amostra foi composta por 52 pacientes com DMD atendidos no ambulatório de cardiologia do HUGG da Escola de Medicina e Cirurgia e da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Critérios de inclusão rigorosos foram aplicados, exigindo diagnóstico confirmado de DMD, legibilidade e cor visível nos traçados, velocidade de registro de 25 mm/s e calibração padronizada para 1,0 mV/mm pelo aparelho CardioTouch 3000 em 12 derivações, além de ritmo sinusal.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição sob o número 96932718.4.0000.5258, respeitando os princípios da Declaração de Helsinki. A coleta e análise dos dados do ECG ocorreram após a aprovação do projeto pelo CEP.

A construção do banco de dados envolveu a captura de 57 pacientes, sendo que 5 foram excluídos devido à inadequação dos traçados aos critérios de inclusão, como apagamento da linha de base. Não foi necessário obter Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois os 52 ECG já estavam anexados aos prontuários, provenientes de consultas anteriores ou de múltiplos ECG no

intervalo de 1 ano, sendo utilizado o mais recente. A idade considerada foi a registrada na data de realização do ECG.

A análise dos traçados de ECG foi realizada com auxílio de uma lupa de aumento ou digitalização, e os dados foram compilados em uma planilha Excel. Diversos parâmetros eletrocardiográficos foram avaliados, incluindo: relação da onda R sobre S maior que 1 na derivação V1, intervalo PR, inversão de onda T nas derivações V1 e V2, presença de onda Q nas derivações V5 e V6 e também em D1 e aVL, onda R em V1, onda Q em V6, alteração da repolarização ventricular, bloqueios de ramo direito (BRD), bloqueios de ramo esquerdo (BRE), QTc, taquicardia sinusal, eixo elétrico, sobrecarga atrial esquerda (SAE) e sobrecarga atrial direita (SAD).

Considerou-se alteração da repolarização ventricular o achado de onda T invertida em duas ou mais derivações contíguas. O intervalo PR foi considerado encurtado se  $< 120$  ms, o QTc prolongado corrigido pela fórmula de Bazett se  $\geq 450$  ms, onda R de amplitude aumentada se  $> 7$  mm, onda Q profunda se  $\geq 3$  mm de profundidade ou  $> 0,04$  s de duração, desvio de eixo elétrico se fora do intervalo  $-30^\circ$  à  $+90^\circ$  no plano frontal, ritmo sinusal se onda P positiva em DI, DII, e negativa em aVR. Sobrecarga atrial direita se onda P maior que 2,5 mm nas derivações inferiores.

Para cada parâmetro estudado, os pacientes foram agrupados em 3 faixas etárias distintas: crianças (até 9 anos), adolescentes (de 10 a 19 anos) e adultos (a partir de 20 anos). Posteriormente, cada faixa de idade foi subdividida de acordo com a alteração ou não alteração dos parâmetros analisados para avaliar a prevalência em relação à cada faixa etária.

### **3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados alocados na planilha do Excel foram transferidos e analisados por meio do software R – versão 4.3.2. Foi utilizado o teste qui-quadrado para verificar se havia diferenças estatisticamente significantes entre as faixas etárias para cada parâmetro eletrocardiográfico avaliado entre os alterados e não alterados, considerando-se  $p < 0,05$  para a rejeição da hipótese de nulidade.

#### 4. RESULTADOS

Os 52 pacientes incluídos no estudo eram do sexo masculino e 50 (96,2%) destes, com média de idade de 15,3 anos, apresentavam pelo menos um parâmetro alterado na análise do ECG, 2 indivíduos (3,8%) não apresentaram anormalidades. O contingente de participantes compreendeu 9 indivíduos no grupo infantil, 33 no grupo de adolescentes e 10 no grupo de adultos. As relações das alterações em cada parâmetro avaliado agrupadas por faixas etárias são demonstradas no quadro 1. Mesmo com o amplo espectro de anormalidades eletrocardiográficas, a mais comumente observada foi o aumento de amplitude da onda R em V1 (65,4%). De forma decrescente, as mudanças observadas no ECG seguiram a seguinte ordem: intervalo PR curto (48,1%), relação R/S em V1>1 (36,5%), intervalo QTc prolongado (34,6%), onda Q em V6 (32,7%), alteração da repolarização ventricular (28,8%), desvio de eixo elétrico (17,3%), taquicardia sinusal e BRE (13,5%), onda Q em DI e aVL e inversão de onda T em V1 e V2 (11,5%), onda Q em V5 e V6 (9,6%), SAD (3,8%) e SAE (1,9%).

As anormalidades eletrocardiográficas encontradas na faixa etária de até 9 anos seguiram a seguinte ordem de forma decrescente: intervalo PR curto, onda R em V1 e o intervalo QTc prolongado (66,7%), inversão de onda T em V1 e V2 e onda Q em V6 (33,3%), BRE, alteração da repolarização ventricular, onda Q em V5 e V6 e relação R/S em V1>1 (11,1%). No grupo dos adolescentes as anormalidades eletrocardiográficas encontradas de forma decrescente foram: aumento de amplitude da onda R em V1 (57,6%), intervalo PR curto (45,5%), relação R/S em V1>1 (39,4%), onda Q em V6 (30,3%), alteração da repolarização ventricular (27,3%), intervalo QTc prolongado (24,2%), desvio de eixo elétrico, taquicardia sinusal e onda Q em DI e aVL (15,2%), BRE e onda Q em V5 e V6 (12,1%), por fim, inversão de onda T em V1 e V2 (6,1%). Já os achados eletrocardiográficos nos adultos seguiram a seguinte ordem de forma decrescente: aumento de amplitude da onda R em V1 (90,0%), relação R/S em V1>1 e alteração da repolarização ventricular (50,0%), intervalo QTc prolongado, desvio de eixo elétrico, onda Q em V6 e intervalo PR curto (40,0%), taquicardia sinusal, BRE e SAD (20,0%), onda Q em DI e aVL, SAE e inversão de onda T em V1 e V2 (10,0%).

Na análise das correlações dos parâmetros avaliados comparando as alterações entre as faixas etárias, a SAD demonstrou significância estatística ( $p < 0,05$ ). Para cada anormalidade avaliada, os níveis de significância foram apresentados no quadro 2.

**Quadro 1 – Alterações eletrocardiográficas dos pacientes com DMD do ambulatório de cardiologia do HUGG por faixa etária**

Parâmetro Eletrocardiográfico	Crianças		Adolescentes		Adultos	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Taquicardia Sinusal	0	9	5	28	2	8
Desvio de eixo elétrico	0	9	5	28	4	6
Intervalo PR curto	6	3	15	18	4	6
Onda R em V1	6	3	19	14	9	1
Relação R/S em V1>1	1	8	13	20	5	5
Onda Q em V6	3	6	10	23	4	6
Onda Q em V5/V6	1	8	4	29	0	10
Alteração da repolarização ventricular	1	8	9	24	5	5

Onda Q em DI e aVL	0	9	5	28	1	9
Inversão de onda T em V1 e V2	3	6	2	31	1	9
Intervalo QTc prolongado	6	3	8	25	4	6
BRD	0	9	0	33	0	10
BRE	1	8	4	29	2	8
SAD	0	9	0	33	2	8
SAE	0	9	0	33	1	9

**Quadro 2 - Alterações eletrocardiográficas e seus respectivos p-valores comparados entre as faixas etárias**

Alteração eletrocardiográfica	p-valor
SAD	0.01268
Desvio de eixo elétrico	0.06115
Intervalo PR curto	0.4497
Intervalo QTc prolongado	0.05552
Alteração da repolarização ventricular	0.1654
Onda R em V1	0.0853
Relação R/S em V1>1	0.182
Inversão de onda T em V1 e V2	0.0749
Onda Q em V5 e V6	0.5155
Onda Q em V6	0.8479
Onda Q em DI e aVL	0.445
SAE	0.1175
BRD	0.7943

## 5. DISCUSSÃO

A incidência de cardiomiopatia na DMD aumenta com o avançar da idade, estando presente na maioria dos portadores mais velhos da doença, uma vez que mais de 90% dos indivíduos com mais de 18 anos apresentam indícios de disfunção cardíaca<sup>20</sup>. Tem-se como verdade que as manifestações no ECG precedem os achados ecocardiográficos da cardiomiopatia, entretanto, não há uma correlação clara entre os resultados do ECG e a presença da cardiomiopatia<sup>1, 20, 28</sup>. O ECG, além de ser um método amplamente disponível, de baixo custo e de fácil reprodutibilidade, pode contribuir significativamente para o diagnóstico, uma vez que alterações no traçado são relatadas na literatura em até 93,3% dos casos<sup>1,20</sup>.

Um estudo conduzido por Takami et al.<sup>29</sup> com 136 pacientes com DMD descobriu que 84,8% destes com menos de 10 anos apresentavam anormalidades em seus ECG, em contraste com os resultados observados em pacientes da unidade de cardiologia ambulatorial do HUGG, onde todos os indivíduos nessa mesma faixa etária apresentaram pelo menos uma alteração eletrocardiográfica. Em uma pesquisa realizada por J. James et al<sup>1</sup>, envolvendo 78 portadores de DMD sem sintomas clínicos de disfunção cardíaca e com menos de 6 anos de idade, constatou-se que 78,2% desses pacientes exibiam pelo menos uma alteração em seus ECG. Isso sugere que os efeitos prejudiciais da deficiência de distrofina no miocárdio podem se manifestar muito antes do início da disfunção ventricular detectável. Sendo assim, em indivíduos jovens com DMD, o ECG pode ser um teste diagnóstico mais sensível do que a ecocardiografia para identificar precocemente manifestações da cardiomiopatia associada à DMD.

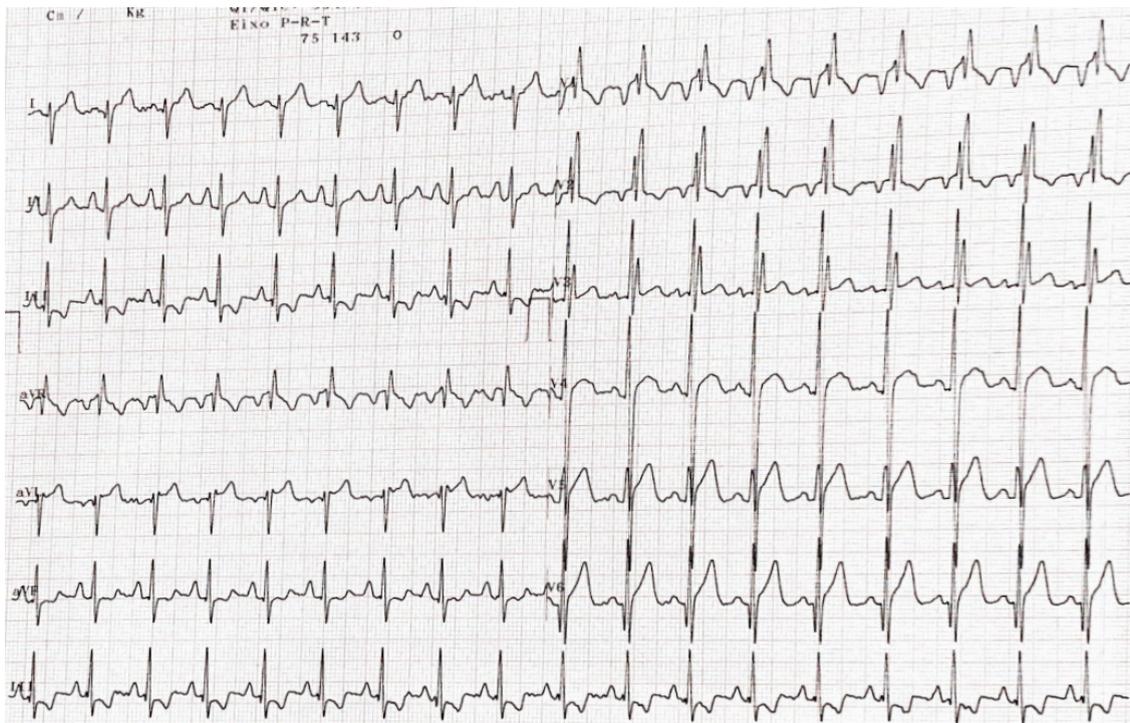
Em um estudo conduzido por Santos et al.<sup>19</sup> que investigou as alterações eletrocardiográficas em 131 pacientes com DMD evidenciou que a prevalência de ondas R proeminentes nas derivações precordiais direitas com ondas Q patológicas nas precordiais esquerdas foi de 6,8%, em contrapartida com os 25% observados na população do presente estudo. Essa descrição é reconhecida como a manifestação eletrocardiográfica característica da DMD, revelando uma região eletricamente inativa na parede laterodorsal do coração, resultado da degeneração de miócitos, fibrose e acúmulo de gordura. Essa área cardíaca enfrenta um considerável estresse funcional em suas fibras, fundamentando as alterações, como a presença de onda Q

profunda em V6 e onda R com amplitude aumentada em V1, constituindo um padrão característico de anormalidade em pacientes nas fases avançadas da doença.

O achado de onda Q patológica em V6 foi observado em 17 pacientes (32,7%) não evidenciando significância estatística quando comparado entre as faixas etárias ( $p > 0,05$ ). A presença da onda Q em V6 pode indicar a presença de fibrose miocárdica na parede lateral do ventrículo esquerdo. Esse fenômeno ocorre devido à substituição do tecido cardíaco saudável por tecido fibroso, que possui menor condutividade elétrica, resultando em uma deflexão anormal no ECG.

O aumento de amplitude da onda R em V1 foi o achado mais frequente (65,4%), enquanto a relação  $R/S > 1$  em V1 representou 36,5% dos casos. No entanto, em ambos os casos, não houve relevância estatística. Estes resultados mostram conexão com sobrecarga ventricular direita, podendo servir como indícios indiretos de aumento da massa muscular no ventrículo direito que pode acarretar em SAD, pois o aumento da pressão no ventrículo direito é transmitido para o átrio direito, levando a uma dilatação e aumento do trabalho dessa câmara atrial. Entretanto, não obrigatoriamente apontando para tal condição, uma vez que muitos desses pacientes apresentam *pectus excavatum*. Essa condição resulta na rotação do coração para a direita, podendo ser atribuída, em alguns casos, à presença de fibrose nos segmentos cardíacos posterobasais, levando à diminuição das forças direcionadas posteriormente. Neste presente estudo, a única alteração eletrocardiográfica que evidenciou significância estatística foi a presença de SAD entre as diferentes faixas etárias, com um valor  $p < 0,05$ . Através da análise dos resíduos padronizados ajustados foi possível constatar que a frequência de SAD nos adultos foi maior do que a esperada. Através da análise dos ECG desses pacientes com SAD, em apenas um deles os parâmetros característicos de HVD foram encontrados, como taquicardia sinusal, BRD, desvio de eixo para direita e onda S profunda em V6 (Figura 2). Tal achado corrobora com a teoria do aumento de massa no ventrículo direito fornecer pressão para o átrio direito, ocasionando uma sobrecarga desta câmara cardíaca.

**Figura 2 – ECG de um paciente com DMD, apresentando SAD e HVD.**



ECG apresentando taquicardia sinusal, BRD, desvio de eixo para direita e onda S profunda em V6.

As alterações da repolarização ventricular encontradas neste estudo pela inversão da onda T em 2 ou mais derivações contíguas representaram 28,9% dos casos, correspondendo à 11,1% dos pacientes até 9 anos, 27,3% do grupo de 10 anos à 19 anos e 50% dos pacientes acima de 20 anos, mostrando um aumento progressivo da sua incidência conforme a idade. Porém, tal achado não mostrou relevância estatística. A modificação na repolarização ventricular é um achado inespecífico, resultante de diversos mecanismos que afetam o músculo cardíaco, indicando algum nível de lesão miocárdica, independentemente da idade do indivíduo.

Em relação aos bloqueios de ramo, não ocorreu nenhum caso de bloqueio de ramo direito em nenhuma faixa etária, diferente do encontrado no estudo de Santos et al.<sup>19</sup> no qual 7,6% dos pacientes possuíam tal achado. Em contrapartida, nesse mesmo estudo nenhum bloqueio de ramo esquerdo foi encontrado, em contraste com as descobertas observadas nos pacientes do HUGG, onde 11,1% dos pacientes com idade até 9 anos, 12,1% na faixa etária de 10 a 19 anos e 20% dos adultos apresentaram essa condição. Mostrando assim um aumento no achado dessa lesão

de acordo com o envelhecimento dos pacientes que não se mostrou estatisticamente relevante.

Dentre as outras anormalidades ao ECG que não apresentaram diferenças estatísticas quanto à faixa etária observada, o intervalo PR curto foi observado em 48.1% dos casos, sendo 6 nas crianças, 15 nos adolescentes e 4 nos adultos, percentual superior ao encontrado em outras pesquisas.<sup>19,29</sup> O intervalo QTc prolongado foi verificado em 18 pacientes (66,7%), taxa superior à de outros estudos, que variou de zero a 35,8%<sup>1,19,23,29</sup>. O intervalo QTc prolongado somado à dispersão do intervalo QT foi associado a casos de morte súbita nesse grupo de pacientes, mostrando um significado clínico relevante.

Diversas arritmias podem ser encontradas em pacientes com DMD, sendo a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter) o exame mais indicado para realizar esse diagnóstico. No estudo de Takami et al.<sup>29</sup> evidenciou que 17,4% dos pacientes tinham esse achado, já neste estudo tal achado foi encontrado em 3,4% dos pacientes, estando presente em 33,3% das crianças, 6,1% no grupo dos adolescentes e nenhum no grupo dos adultos. Porém, a taquicardia sinusal foi encontrada em 13,5% dos pacientes, representando 15,2% do grupo dos adolescentes, 20% dos adultos e não sendo achada nas crianças. Sendo assim, mostra que a prevalência desse achado foi aumentando conforme a faixa etária. Isso se mostra um achado importante, pois a taquicardia sinusal pode se correlacionar com disfunção cardíaca em portadores de DMD<sup>30</sup>.

Em geral, em um paciente do sexo masculino, que se encontra na faixa etária infantil e apresenta um quadro clínico de fraqueza muscular esquelética progressiva associada ao atraso do desenvolvimento motor, o ECG é um exame importante de ser realizado, pois se estiver alterado, pode-se orientar para a realização do teste para uma distrofinopatia. Dessa forma, é possibilitado um diagnóstico mais precoce desta condição, além de uma avaliação global mais eficiente deste paciente, que inclui aconselhamento genético. Assim, os resultados deste estudo sustentam os achados de algumas outras pesquisas, indicando que o eletrocardiograma tem uma importância relevante no acompanhamento clínico de pacientes com DMD. Sendo assim, a análise inicial do sistema cardíaco, mesmo em pacientes jovens com DMD,

emerge como um elemento crucial na pesquisa clínica desses indivíduos, destacando sua importância fundamental.

## 6. CONCLUSÃO

Em síntese, 50 (96,2%) dos 52 pacientes tinham pelo menos um parâmetro no ECG alterado. O intervalo PR curto, onda R em V1 e o intervalo QTc prolongado foram as alterações mais prevalentes nos pacientes até 9 anos (66,7%), enquanto na faixa etária de 10 a 19 anos foi o aumento de amplitude da onda R em V1, representando 57,6% desse grupo. Tais alterações também foram as mais prevalentes nos pacientes com idade a partir de 20 anos, representando 90,0% desse grupo. A única alteração estatisticamente significativa encontrada foi a SAD para a faixa etária dos pacientes a partir de 20 anos de idade.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James J, Kinnet K, Wang Y, Ittenbach, F, Benson D, Cripe L. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscular Disorders*, 2011; 21(7): 462-467.
2. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019 Nov 30; 394(10213): 2025-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1.
3. Findlay AR, Wein N, Kaminoh Y, Taylor LE, Dunn DM, Mendell JR, King WM, Pestronk A, Florence JM, Mathews KD, et al. Clinical phenotypes as predictors of the outcome of skipping around DMD exon 45. *Ann. Neurol*. 2015; 77:668–674. DOI: 10.1002/ana.24365.
4. Darras BT. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 22 de Junho de 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=duchenne%20epidemiology&source=search\\_result&selectedTitle=1~104&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3552170546](https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=duchenne%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1#H3552170546). Acesso em: 25 de Junho de 2023.
5. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 26; 12(1): 79.
6. Bladen, C. L., et al. (2013). The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum Mutat*. 2013 Nov; 34(11): 1449-57. DOI: 10.1002/humu.22390.
7. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 18; 7(1): 13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3.
8. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, Kaliyaperumal R, T Hoen PAC, Hendriksen JGM, Aartsma-Rus AM, Verschuuren JJGM, Niks EH, Reinders MJT, Kan HE, Lelieveldt BPF. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*. 2017 Oct 3; 7(1): 12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Mar 1; 8(1): 4058.
9. Magri F et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J. Neurol*. 2011 Sep; 258(9): 1610-23. DOI: 10.1007/s00415-011-5979-z.
10. Johnson EK et al. Proteomic analysis reveals new cardiac-specific dystrophin-associated proteins. *PLoS ONE*. 2012; 7(8): e43515. DOI: 10.1371/journal.pone.0043515.
11. Thangarajh M et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019 Oct 22; 93(17): e1597-e1604.

12. Aartsma-Rus A et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2019 Jan; 204: 305-313.e14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.043.
13. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB & Bushby K A importância do diagnóstico genético para a distrofia muscular de Duchenne. *J. Med. Genet.* 2016 Mar; 53(3): 145-51. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
14. Saito T et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul. Disord.* 2017 Feb; 27(2): 107-114. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.012.
15. Passamano L et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol.* 2012 Oct; 31(2): 121-5.
16. Kieny P et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013 Sep; 56(6): 443-54. DOI: 10.1016/j.rehab.2013.06.002.
17. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol.* 2015 Jul 26; 7(7): 410-4. DOI: 10.4330/wjc.v7.i7.410.
18. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA et al (2014) Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol.* 2014 May 2; 114(2): 284–289. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.038.
19. Santos M, Costa F, Travessa A, Bombig M, Fonseca F, Luna Filho B, et al. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 pacientes. *Arq. Bras. de Cardiol.* 2010; 94(5): 620-624.
20. Kamdar F, J Garry D. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 May 31; 67(21): 2533-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.081.
21. Judge D, Kass D, Thompson W, Wagner K. Pathophysiology and Therapy of Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011; 11(5):287-294.
22. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2017; 4(1): 17-23.
23. Thrush PT, Edward N, KM Flanigan, JR Mendell. Precordial R Wave Height Does Not Correlate with Echocardiographic Findings in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Congenit Heart Dis.* 2013 Dec; 8(6): 561-7. DOI: 10.1111/chd.12049.
24. Cho M, Lee J, Lee J, Bum Shin Y, Doo Lee H. Relationship Between Fragmented QRS Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol.* 2017 Jun; 38(5): 1042-1048. DOI: 10.1007/s00246-017-1616-7.

25. Cheeran D, Khan S, Khera R, Bhatt A, Garg S, L. Grodin J, et al. Predictors of Death in Adults With Duchenne Muscular Dystrophy–Associated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 17; 6(10): e006340. doi: 10.1161/JAHA.117.006340.
26. Guiraud S, Davies K. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol.* 2017 Jun; 34: 36-48. DOI: 10.1016/j.coph.2017.04.002.
27. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 Jan; 9(1): 77-93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
28. Segawa K, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya H, Kimura K, Tachimori H, et al. Cardiac conduction disturbances and aging in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct; 96(42): e8335. DOI: 10.1097/MD.00000000000008335.
29. 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 J.* 2008 Dec; 39(6): 399-403. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.006.
30. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2012 Oct; 33(7): 1175-9. DOI: 10.1007/s00246-012-0281-0.

## ANEXO A - Aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa da UNIRIO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1100945.pdf	27/08/2018 20:44:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDuchennemod.pdf	27/08/2018 20:42:29	ANA PAULA CASSETTA DOS SANTOS NUCERA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ConviteTCLEfinal.pdf	27/08/2018 20:41:30	ANA PAULA CASSETTA DOS SANTOS NUCERA	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	27/03/2018 00:39:07	ANA PAULA CASSETTA DOS SANTOS NUCERA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não