

MAYRA PRISCILA BOSCOLO ALVAREZ

**Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante  
tarefa no computador: análise não linear**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutora em Ciências

Programa: Ciências da Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello  
Monteiro

São Paulo

2020

MAYRA PRISCILA BOSCOLO ALVAREZ

**Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante  
tarefa no computador: análise não linear**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutora em Ciências

Programa: Ciências da Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello  
Monteiro

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação parcial ou total deste estudo, por meio convencional ou eletrônico, para fins de pesquisa e estudo, desde que citada a fonte.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Alvarez, Mayra Priscila Boscolo  
Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular  
de Duchenne durante tarefa no computador : análise  
não linear / Mayra Priscila Boscolo Alvarez. -- São  
Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências da Reabilitação.  
Orientador: Carlos Bandeira de Mello Monteiro.

Descritores: 1. Distrofia muscular de Duchenne  
2. Sistema nervoso autônomo 3. Frequência cardíaca  
4. Terapia assistida por computador 5. Reabilitação  
6. Modalidades de fisioterapia

USP/FM/DBD-184/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: ALVAREZ, Mayra Priscila Boscolo

Título: Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante tarefa no computador: análise não linear

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutora em Ciências da Reabilitação

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

*Dedico este trabalho à minha amada tia-avó e madrinha Josefa (in memoriam), minha “Tia Fina”, por todos os valores que me transmitiu, ao meu “anjinho” que esteve tão pouco tempo em meu ventre este ano, mas muito me ensinou, fortaleceu e inspirou e aos meus pacientes, que me ensinam o verdadeiro valor da vida.*

## AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

À minha amada filha Júlia, por todas as demonstrações de amor incondicional, por todas as travessuras e por todos os carinhos, “somos melhores amigas do mundo!”

Aos meus queridos sogros, Lúcia e Antônio Carlos, por todo apoio e dedicação.

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

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

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

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

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

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

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

Referência: Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. -- 3.ed. rev. ampl. mod. -- São Paulo : SIBi/USP, 2016. 100p. : il. -- (Cadernos de estudos ; 9)

## RESUMO

Alvarez MPB. *Modulação autonômica cardíaca na distrofia muscular de Duchenne durante tarefa no computador: análise não linear* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**Introdução:** A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é caracterizada por fraqueza muscular progressiva que leva à incapacidade. Devido às dificuldades funcionais enfrentadas por pessoas com DMD, o uso de tecnologia assistiva é fundamental para fornecer ou facilitar habilidades funcionais. Porém, além do comprometimento musculoesquelético, pessoas com DMD apresentam disfunção autonômica. Por isso, o objetivo deste estudo foi verificar a modulação autonômica cardíaca durante tarefa no computador em pessoas com DMD. **Método:** A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) foi captada por meio do monitor cardíaco de faixa torácica Polar RS800CX e analisada por Técnicas Caóticas Globais. Quarenta e cinco indivíduos do sexo masculino foram incluídos no grupo com DMD e, pareados por idade, quarenta e cinco indivíduos do sexo masculino foram incluídos no grupo Desenvolvimento Típico (DT). Ambos os grupos foram avaliados por vinte minutos em repouso e, por cinco minutos, realizando uma tarefa no computador. **Resultados:** o grupo DMD apresentou respostas autonômicas significativamente menores quando comparado ao grupo DT em repouso e durante tarefa no computador, porém, ambos os grupos apresentaram padrões semelhantes de resposta do repouso à tarefa no computador. **Conclusão:** Os indivíduos com DMD apresentaram uma VFC não linear mais baixa em repouso e durante uma tarefa no computador, comparados ao grupo DT, no entanto, ambos os grupos exibiram um padrão semelhante de redução da VFC não linear durante uma tarefa no computador, sugerindo que, embora apresentem uma VFC prejudicada, indivíduos com DMD apresentam adequada adaptação do sistema nervoso autônomo durante tarefa no computador. Por auxiliar na inclusão social, participação e independência, recomenda-se que a tecnologia assistiva deve ser utilizada combinada com monitoramento fisiológico por esta população.

**Descritores:** Distrofia muscular de Duchenne; Sistema nervoso autônomo; Frequência cardíaca; Terapia assistida por computador; Reabilitação; Modalidades de fisioterapia.



## ABSTRACT

Alvarez MPB. *Cardiac autonomic modulation in Duchenne muscular dystrophy during computer task: nonlinear analysis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

**Introduction:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is characterized by progressive muscle weakness that leads to disability. Due to the functional difficulties faced by people with DMD, the use of assistive technology is essential to provide or facilitate functional skills. However, in addition to musculoskeletal impairment, people with DMD have autonomic dysfunction. Therefore, the aim of this study was to verify the cardiac autonomic modulation during a computer task in people with DMD. **Method:** Heart Rate Variability (HRV) was captured using the Polar RS800CX chest strap heart rate measuring device and analyzed by Chaotic Global Techniques. Forty-five male subjects were included in the DMD group and, matched for age, forty-five male subjects were included in the Typical Development (TD) group. Both groups were evaluated for twenty minutes at rest and, for five minutes, performing a task on the computer. **Results:** the DMD group showed significantly lower autonomic responses when compared to the DT group at rest and during the computer task, however, both groups showed similar patterns of response from rest to the computer task. **Conclusion:** Individuals with DMD had a lower non-linear HRV at rest and during a computer task, compared to the DT group, however, both groups exhibited a similar pattern of reduction in non-linear HRV during a computer task, suggesting that, despite having impaired HRV, individuals with DMD present adequate adaptation of the autonomic nervous system during computer task. For assisting in social inclusion, participation and independence, it is recommended that assistive technology should be used combined with physiological monitoring by this population.

**Descriptors:** Muscular dystrophy, Duchenne; Autonomic nervous system; Heart rate; Therapy, computer-assisted; Rehabilitation; Physical therapy modalities.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo da posição do indivíduo durante a tarefa do labirinto no computador, com a cinta de captação no tórax e os modelos de labirintos utilizados.....24

Figura 2 – Boxplot à esquerda para CFP1 a CFP7 dos sujeitos com DT (intervalos RR no repouso e em tarefa no computador). Boxplot à direita para CFP1 a CFP7 dos sujeitos com DMD (intervalos RR no repouso e em tarefa no computador). O ponto mais próximo ao zero é o mínimo e o ponto mais distante é o máximo. O ponto próximo ao zero é o percentil 5 e o ponto mais distante é o percentil 95. A borda do box mais próxima do zero especifica o percentil 25, e a borda mais distante do zero especifica o percentil 75. A linha dentro da caixa é a mediana. As barras de erro são os percentis 10 e 90.....31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores (média ± desvio padrão) de idade, altura, peso e índice de massa corporal (IMC) de ambos os grupos (DT e DMD).....	28
Tabela 2 – Medicação cardíaca do grupo DMD.....	28
Tabela 3 – Classificação do grupo DMD pela escala de Vignos.....	29
Tabela 4 – Resultados de uma Análise de Variância de Medidas Repetidas (MANOVA-MR), entre Grupos, nas Tarefas e suas interações, além de Média, desvio padrão e intervalos de confiança para cada CFP. Os valores significativos de p (<0,01) são apresentados em negrito e os resultados marginalmente significantes são seguidos por um asterisco (*).....	30
Tabela 5 – Demonstração dos modelos de regressão e três variáveis dependentes..	32

## LISTA DE SIGLAS

CCFPx	Intervalos RR de comprimento 1000
CFP	Parâmetros caóticos consecutivos
CONSORT	Padrões consolidados de reportagem de ensaios
DFA	Análise de flutuação retificada
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
DP	Desvio padrão
DPSS	Sequências esféricas elípticas discretas
DT	Desenvolvimento típico
ECG	Eletrocardiograma
F	Variação entre médias amostrais
FC	Frequência cardíaca
gl	Graus de liberdade
hsDFA	Análise de flutuação retificada espectral alta
hsEntropy	Entropia espectral elevada
IC	Intervalo de confiança
iECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
kg	Quilogramas
kg/m <sup>2</sup>	Quilogramas por metro quadrado
m	Metros
Manova	Análise múltipla de variância
Manova-MR	Análise múltipla de variância para medidas repetidas
MDS	Mínima diferença significativa
MTM	Método multi-afunilamento
p	Nível de significância
p <sup>§</sup>	Nível de significância da comparação post-hoc
PO	Poder observado
r	Coeficiente de correlação linear
RR	Período entre duas ondas R no eletrocardiograma
sDFA	Análise de flutuação retificada espectral
sMTM	Método multi-afunilamento espectral
SNA	Sistema nervoso autônomo

SPSS	Software utilizado para análise dos dados
TCFPx	Intervalos RR de comprimento 256
TCG	Técnicas caóticas globais
USP	Universidade de São Paulo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\eta_p^2$	Eta-quadrado parcial
↓	Redução
↑	Aumento
$\Delta$	Delta

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. GERAL .....	20
2.2. ESPECÍFICOS .....	20
3. MÉTODO.....	21
3.1. TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	21
3.2. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....	21
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA .....	22
3.4. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS .....	22
3.5. PROCEDIMENTOS DE COLETA .....	22
3.6. LABIRINTO .....	23
3.7. EXECUÇÃO DA TAREFA - PROCEDIMENTOS .....	23
3.8. ANÁLISE DA VFC .....	24
3.8.1. TÉCNICAS CAÓTICAS GLOBAIS .....	25
3.8.2. PARÂMETROS CAÓTICOS CONSECUTIVOS: CFP1 A CFP7.....	26
3.9. ANÁLISE DE DADOS.....	27
4. RESULTADOS .....	28
4.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS, MEDICAÇÕES CARDÍACAS E CLASSIFICAÇÃO PELA ESCALA DE VIGNOS .....	28
4.2 MEDIDAS REPETIDAS - ANÁLISE MÚLTIPLA DE VARIÂNCIA.....	29
4.3 MÉDIA E DESVIO PADRÃO .....	31
4.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO .....	32
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÃO .....	38
REFERÊNCIAS .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) afeta em torno de 1:3500 meninos nascidos vivos (Goyenvalle et al., 2012), sendo a forma mais comum de distrofia muscular (Aoki et al., 2012). De início precoce e evolução progressiva (Jung et al., 2012; Jansen et al., 2012), a DMD é marcada por fraqueza e atrofia muscular (Lue et al., 2009; Verhaart; Aartsma-Rus, 2012).

A DMD apresenta herança recessiva (Jung et al., 2012), devido a uma mutação do gene que codifica a enzima distrofina, localizado no braço curto do cromossomo X (Athanasopoulos et al., 2011) na região Xp21 (Lue et al., 2009; Li et al. 2012).

O início dos sintomas ocorre antes dos cinco anos de idade, evidenciado pela pseudohipertrofia de panturrilhas, seguida de dificuldade na marcha. O quadro clínico clássico é a fraqueza muscular progressiva de início proximal, inicialmente dos membros inferiores e, posteriormente, dos superiores. Nas fases iniciais, o levantar miopático (Sinal de Gowers) e a marcha digitígrada com báscula de pelve são característicos, com o acometimento da cintura escapular entre os seis e sete anos. Com a evolução da doença, ocorre aumento intersticial do tecido conjuntivo e aumento significativo de tecido adiposo nos músculos. A perda da capacidade de deambulação, iniciando o uso da cadeira de rodas ocorre, aproximadamente, com 15 anos de idade, e a morte precoce pode ocorrer por volta dos 20 anos de idade (Adams, 1975; Kenneth, 2003; Jung et al., 2012).

Com a progressão da doença, a maioria dos pacientes apresenta contraturas articulares e fraqueza muscular bilateral nos membros, escoliose, hiperlordose lombar, cardiomiopatia dilatada, alterações autonômicas e dispnéia devido à falência da musculatura respiratória (Romfh; McNally, 2010; Verhaert et al., 2011; Jung et al., 2012; Silva et al., 2018).

Considerando as progressivas dificuldades funcionais apresentadas por pessoas com DMD, o uso da tecnologia assistiva por programas de reabilitação torna-se importante por promover maior independência funcional e melhorar o desempenho social de pessoas com deficiência (Cook et al., 1995). A tecnologia assistiva é definida como qualquer item, peça ou produto, pronto para usar, adaptado ou sob medida, que seja utilizado para manter ou melhorar as capacidades funcionais dos indivíduos



(Neistadt; Crepeau, 2002). A tecnologia assistiva contribui para proporcionar ou ampliar habilidades funcionais de pessoas com deficiência e consequentemente promover maior independência e inclusão social (Cook et al., 1995).

Recentemente, com os avanços computacionais em tecnologia assistiva, os programas de reabilitação que utilizam a simulação de ambientes reais em situações computacionais durante o tratamento, permitem que pessoas com DMD pratiquem tarefas em um ambiente diferente, por meio de uma interface ágil, informal e com respostas rápidas. A tecnologia assistiva em programas de reabilitação é capaz de proporcionar uma interação dinâmica e lúdica com elementos e metas, usando raciocínio lógico e tempo de reação, associados ao movimento, o que permite a repetição de contrações musculares e melhor desempenho (Lalor et al., 2005; Leeb et al., 2007; Hashimoto et al., 2010; Mitchell et al., 2012; Riener et al., 2013; Barton et al., 2013; Burdea et al., 2013; Barzilay; Wolf, 2013).

Desta forma, o uso de computadores é importante e, em alguns casos, fundamental na vida de pessoas com DMD, permitindo a interação e funcionalidade no dia a dia.

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

Apesar da funcionalidade propiciada pelo desenvolvimento tecnológico, o efeito da tarefa computacional nas respostas fisiológicas não está totalmente elucidado. O estudo das respostas agudas e crônicas de sistemas fisiológicos alterados em DMD frente ao uso dessa tecnologia é fundamental, além de poder facilitar a compreensão das alterações induzidas pela DMD e auxiliar a guiar procedimentos terapêuticos. No entanto, pouco tem sido investigado sobre as alterações autonômicas que essas tarefas causam em pessoas com DMD. Para responder esta questão, este estudo se

propôs a avaliar as alterações fisiológicas por meio da análise caótica do sistema nervoso autônomo (SNA) em pessoas com DMD.

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

Segundo Vanderlei et al. (2009), o SNA é importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto em doenças, desempenhando um papel fundamental para a funcionalidade de qualquer indivíduo. Dentre as técnicas utilizadas para sua avaliação, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida sensível e não invasiva, capaz de fornecer dados sobre a função autonômica (Katlioriene; Zabiela, 2002).

Vanderlei et al. (2009) consideraram a VFC como uma opção interessante para a interpretação do funcionamento do SNA, além de prevê-la como uma promissora ferramenta clínica para avaliar e identificar comprometimentos na saúde, devido a sua ampla utilização, o custo-efetivo na aplicação da técnica e facilidade de aquisição de dados.

Mudanças nos padrões da VFC são indicadores sensíveis e antecipados do comportamento fisiológico do organismo humano e o estado de saúde do indivíduo (Gamelin et al., 2006). Uma alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes, enquanto, uma baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, implicando a presença de alterações fisiológicas no indivíduo (Khaled et al., 2006).

Diante da importância da utilização da VFC como um marcador que reflete a atividade do SNA e como uma ferramenta clínica para avaliar e identificar

comprometimentos na saúde, pesquisas foram realizadas pra verificar o comportamento da VFC em pessoas com DMD através da análise dos métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência (Yotsukura et al., 1995; Yotsukura et al., 1998; Lanza et al., 2001; Katlioriene & Zabiela, 2002; Mochizuki et al., 2008; Inoue et al., 2009; Dhargave et al., 2014; Thomas et al., 2015; Dittrich et al., 2015; Alvarez et al., 2017).

Os métodos lineares permitem analisar individualmente o SNA, simpático e parassimpático, em variadas situações fisiológicas e patológicas e sua relação com outros sistemas que também interferem na VFC (TFESC; NASPE, 1996). Alvarez et al. (2017) avaliaram a VFC de pessoas com DMD durante a realização de tarefa no computador por meio de métodos lineares e concluíram que pessoas com DMD apresentaram diminuição da VFC quando comparadas ao grupo controle, com respostas autonômicas cardíacas mais intensas durante tarefa no computador, devido à retirada vagal no grupo DMD. Porém, além dos métodos lineares, a VFC pode ser analisada por meio de métodos não-lineares (Aubert et al., 2003).

As investigações da VFC podem ser concluídas usando métodos lineares, analisados nos domínios do tempo e da frequência, e métodos não lineares baseados na “teoria do caos” (Radespiel-Tröger et al., 2003), ou seja, fenômenos altamente dependentes das condições iniciais (Ferreira et al., 2009). Os métodos não-lineares descrevem flutuações complexas no ritmo mais apropriadamente do que os métodos lineares (Voss et al., 1996), pois a “teoria do caos” exhibe características que são consistentes com as encontradas no organismo humano. Isso permite uma avaliação aprimorada do estado do SNA e discrimina entre um indivíduo normal ou aqueles com uma fisiologia diferente (Godoy et al., 2005).

O organismo humano exhibe propriedades caóticas e, especificamente, é composto por inúmeros sistemas, dinâmicos, determinísticos e sensíveis às circunstâncias iniciais. Todos esses fatores são capazes de produzir respostas não lineares, não proporcionais ou diretas aos estímulos nesses sistemas; portanto, disfunções triviais em um órgão podem gerar diferentes níveis de disfunção nos outros (Godoy et al., 2003; Takakura; Godoy, 2007). Conseqüentemente, o corpo humano é melhor compreendido como sistema complexo e não linear, portanto, as avaliações da VFC através de técnicas não lineares ganharam reconhecimento (Godoy et al., 2005).

Ao perceber que as técnicas tradicionais de análise de dados no domínio da frequência e do tempo eram insuficientes para caracterizar as dinâmicas complexas da geração dos batimentos cardíacos, Godoy et al. (2005) optaram por avaliar a importância da análise dinâmica não-linear (Teoria do Caos), para prever a morbidade e a mortalidade em um grupo de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Desta forma, perceberam que pacientes com redução no comportamento caótico apresentaram morbidade e mortalidade mais significativas e ressaltam que esta poderia ser uma nova abordagem como ferramenta de prognóstico na avaliação pré-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica eletiva, o que pode ser válido para outras cirurgias de grande porte.

No estudo de Antonio et al. (2016), a análise caótica foi capaz de avaliar o nível da resposta caótica para o exercício, sendo útil para determinar a intensidade da intervenção fisioterapêutica e o risco de doença cardiovascular e "doenças dinâmicas", que são doenças que ocorrem em um sistema fisiológico onde uma série de alterações em parâmetros de controle fisiológico leva a uma dinâmica anormal do organismo (Mackey; Milton, 1987).

As "doenças dinâmicas" são uma mudança na qualidade dinâmica de um ou mais parâmetros naturais e modificáveis. "Doenças dinâmicas" podem surgir devido a alterações patológicas nos parâmetros de controle fisiológico, o que nos permite pensar que, conhecendo esses parâmetros, é possível desenvolver técnicas diagnósticas para identificar "doenças dinâmicas", alterar parâmetros de controle e planejar estratégias terapêuticas para readequação, para reposicionar o sistema de controle em uma faixa de espaço de parâmetros associada ao comportamento dinâmico "saudável" (Mackey; Milton, 1987).

Uma riqueza de comportamento dinâmico, de periódico para irregular, pode ser observada em sistemas de controle fisiológico, tanto experimentalmente, como clinicamente. Torna-se mais evidente quando se percebe que modelos matemáticos não-lineares relativamente simples têm essas mesmas propriedades, então essa complexidade dinâmica pode ser a norma, e não a exceção, em sistemas não-lineares (Mackey; Milton, 1987).

O comportamento complexo não é bem definido pela análise linear da VFC durante uma estimulação fisiológica (Tavares et al., 2016), para isso, as análises

globais na Teoria do Caos podem ser usadas, permitindo assim, estudar a previsibilidade e a complexidade da VFC (Sassi et al., 2015).

Sassi et al. (2015) afirmaram que técnicas não-lineares da VFC podem fornecer novas evidências para a compreensão do controle cardíaco, pois fornecem informações sobre a complexidade dos mecanismos fisiológicos subjacentes. Um novo grupo de procedimentos sensíveis não linearmente para a detecção de alterações na VFC que nos permite entender a irregularidade, imprevisibilidade, extensão da auto-similaridade fractal e complexidade dos sinais são as Técnicas Caóticas Globais (TCG) (Garner; Ling, 2014). Essas métricas foram aplicadas com sucesso para avaliar a modulação autonômica cardíaca em condições fisiológicas e patológicas (Bernardo et al., 2014; Souza et al., 2015; Antonio et al., 2016; Fontes et al., 2016; Wajnsztein et al., 2016).

Apesar da importância da análise da VFC por meio da análise dinâmica não linear, não foram encontrados trabalhos que verifiquem o comportamento da VFC de pessoas com DMD utilizando as TCG.

Portanto, este estudo se propôs a investigar as respostas autonômicas agudas de pessoas com DMD e compará-las com pessoas com desenvolvimento típico (DT) durante uma tarefa no computador por meio da TCG. As TCG podem complementar informações importantes na literatura sobre a complexidade da resposta autonômica cardíaca durante a execução de jogos de computador. A hipótese deste estudo foi que, durante uma tarefa no computador, as respostas da VFC pelas TCG demonstrariam uma resposta menor à complexidade.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. GERAL**

Verificar a modulação autonômica cardíaca durante tarefa no computador em pessoas com DMD.

### **2.2. ESPECÍFICOS**

- Verificar se o controle não-linear do ritmo cardíaco de pessoas com DMD é semelhante à de pessoas sem DMD durante execução de tarefa no computador.
- Verificar o comportamento da complexidade da VFC durante tarefa no computador em pessoas com DMD.

### **3. MÉTODO**

O estudo foi realizado com o método e utilizando os dados analisados e publicados por Alvarez et al. (2017), porém para este trabalho os dados foram analisados por meio de métodos não lineares, especificamente por TCG. Estudos anteriores (Sassi et al., 2015; Tavares et al., 2016) sugerem que esta análise não linear permite estudar melhor a complexidade da VFC quando comparada à análise linear, utilizada por Alvarez et al. (2017).

Este estudo foi realizado de acordo com a versão mais recente da Declaração de Helsinki e está em conformidade com os Padrões Consolidados de Reportação de Ensaio - CONSORT (Schulz, 2010).

#### **3.1. TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO**

Estudo do tipo transversal, prospectivo controlado, no qual foram avaliadas 90 pessoas do sexo masculino, sendo 45 com diagnóstico de DMD e 45 sem DMD, com DT, pareados por idade, de 9 a 21 anos de idade. Para a caracterização das pessoas com DMD, foi aplicada a escala de Vignos (Vignos; Archibald, 1960), que caracteriza o estadiamento da doença, de acordo com os marcos da evolução da doença, sendo pontuada de 1 a 10 (Lue et al., 2009).

#### **3.2. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (USP) sob o número 236/13. A coleta de dados foi realizada após a aprovação do Comitê e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo participante ou pelo responsável legal de cada sujeito da pesquisa. Participantes da pesquisa com idade igual ou menor a 17 anos responderam também ao termo de assentimento da pesquisa.

### **3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA PESQUISA**

Participaram da pesquisa indivíduos com diagnóstico de DMD confirmado por método molecular e/ou por expressão proteica do músculo esquelético.

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

### **3.4. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS**

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

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

### **3.5. PROCEDIMENTOS DE COLETA**

As medições de FC foram registadas após o primeiro minuto e ao final de vinte minutos de repouso e novamente, antes do início e no final dos cinco minutos da tarefa no computador, paradigma do labirinto. Após a avaliação inicial, a cinta de captação foi colocada no tórax dos voluntários e o receptor de FC no pulso. Após a colocação da cinta e a inicialização do receptor, os indivíduos de ambos os grupos permaneceram em repouso sentado numa cadeira padrão (deambuladores, grupo DT e DMD) ou em sua própria cadeira de rodas (não-deambuladores, grupo DMD), em respiração espontânea por vinte minutos. Após esse período, o Polar foi reiniciado, e os indivíduos permaneceram sentados com um notebook para permitir que eles realizem a tarefa de labirinto no computador por cinco minutos. A VFC foi analisada em dois períodos de tempo: o período de repouso sentado por vinte minutos, depois durante a tarefa no computador por cinco minutos.



### **3.6. LABIRINTO**

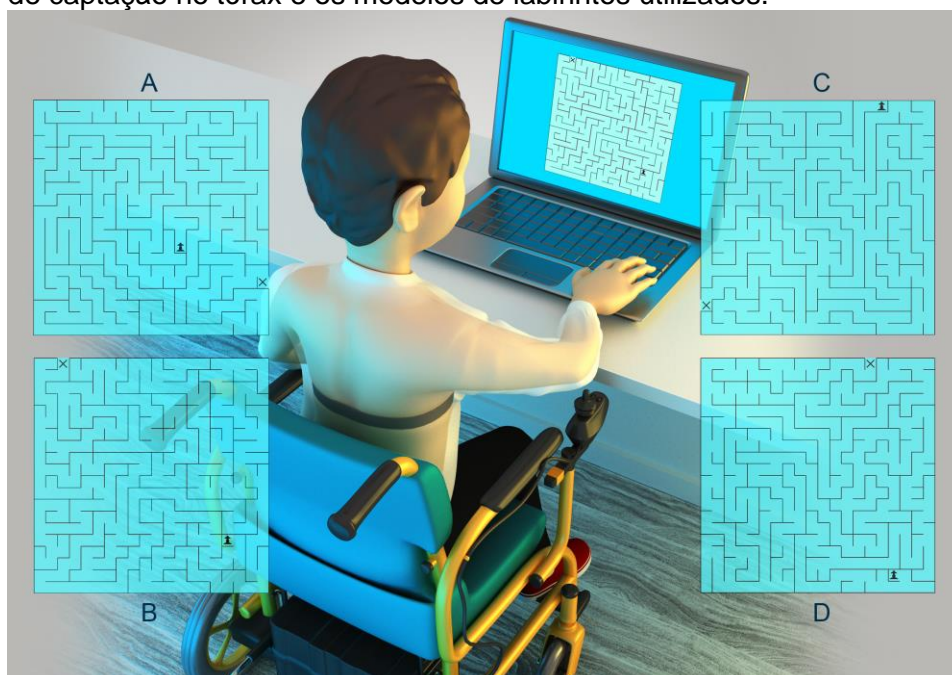
Para realização da tarefa foi utilizado um programa desenvolvido pelo Departamento de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e apresentado por Souza et al., (2006), disponibilizado no site [www.mat.ufrgs.br](http://www.mat.ufrgs.br). Como tarefa no computador foi utilizada o labirinto (paradigma do labirinto), devido a sua adaptabilidade para utilização em pessoas com DMD, independente da dificuldade motora apresentada, pela sua exigência cognitiva e facilidade para entendimento da tarefa. A tarefa consiste em diferentes desenhos de labirinto com apenas um caminho correto a ser percorrido.

### **3.7. EXECUÇÃO DA TAREFA - PROCEDIMENTOS**

Os participantes deste trabalho foram avaliados individualmente em sala apropriada com um computador, mesa, cadeira e a participação de um avaliador responsável.

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

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



Fonte: autoria própria.

Foi utilizado um labirinto com medidas de 20 por 20 centímetros e os indivíduos puderam repetir a tarefa quantas vezes fossem necessárias, para permanecerem em tarefa no computador por 5 minutos.

### 3.8. ANÁLISE DA VFC

A análise da VFC foi feita sob as orientações da Task Force da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia (TFESC; NASPE, 1996). A VFC foi monitorizada utilizando o monitor cardíaco Polar RS800CX (Polar Electro, Finlândia), com uma taxa de amostragem de 1000 Hz. Os dados foram transferidos para o programa Polar Precision Performance (v.3.0), que permite a visualização de FC e a extração de um período cardíaco (intervalos RR, ou seja, a variação de batimento a batimento) através de arquivo no formato “.txt”. Para a análise dos dados da VFC na posição sentada, foram analisados 1000 intervalos RR consecutivos, e para a análise da VFC para a tarefa computacional, o número de intervalos RR consecutivos obtidos foi exatamente de 256 intervalos RR. A filtragem digital complementada pela filtragem manual foi

realizada para eliminar artefatos e apenas séries com mais de 95% dos batimentos sinusais foram incluídas no estudo (Godoy et al., 2005). A análise da VFC foi realizada por TCG, pois esta análise foi demonstrada como mais sensíveis do que os métodos convencionais lineares e não-lineares (Garner; Ling, 2014).

### 3.8.1. TÉCNICAS CAÓTICAS GLOBAIS

Uma potencial crítica de estudos anteriores sobre diabetes (Souza et al., 2015) e obesidade infantil (Vanderlei et al., 2014) com relação aos parâmetros globais caóticos é que a entropia espectral (Johnson; Shore, 1984) e a Análise de Flutuação Retificada espectral (sDFA) (Garner & Ling, 2014) podem ser mais responsivos e mais fáceis de manipular se aplicássemos a entropia de Shannon (Shannon, 1948; Zyczkowski, 2003) e os algoritmos de Análise de Flutuação Retificada (DFA) (Peng et al. 1995; Donaldson et al., 2012) ao espectro Método multi-afunilamento (MTM) (Percival; Walden, 1993) ao invés do espectro de potência de Welch (Alkan; Kiyimik, 2006). A entropia de Shannon é a transformação geralmente estimada do conjunto de dados em caixas ou uma sequência simbólica (Godoy, 2016). Assim, os espectros aplicados nos parâmetros globais caóticos corresponderiam. Isto é pertinente aqui, uma vez que o número de intervalos entre batimentos é muito baixo em 256, portanto, cerca de cinco minutos quando submetidos à tarefa. Normalmente, 1000 intervalos são aplicados. Este é apenas o caso quando o sujeito está em repouso por aproximadamente 20 minutos.

O MTM é útil para estimativa espectral e reconstrução de sinal, de uma série temporal de um espectro que pode conter componentes de banda larga e linha. O MTM é não-paramétrico, uma vez que não aplica um modelo, a priori, dependente dos parâmetros do processo que gerou as séries temporais em análise. O MTM reduz as variações das estimativas espectrais, usando um pequeno conjunto de afunilamentos. Os dados são pré-multiplicados por cintas ortogonais criadas para minimizar o vazamento espectral devido ao comprimento finito da série temporal. Calcula-se um conjunto de aproximações independentes do espectro de potência. As funções identificadas como sequências esféricas elípticas discretas (DPSS), muitas vezes referidas como sequências de Slepian, otimizam os afunilamentos e são definidas como autovetores de um problema de minimização de Rayleigh-Ritz (Gould, 1995).

A entropia espectral elevada (hsEntropy) (Wajnsztein et al., 2016) é uma função da irregularidade da amplitude e da frequência, dos picos dos espectros de potência. É derivado pela aplicação da entropia de Shannon ao espectro de potência MTM. Esta saída é medida em unidades arbitrárias. Calcula-se um parâmetro intermediário que é a mediana do valor obtido da entropia de Shannon a partir de três espectros de potência MTM diferentes em três condições de teste. Estas três condições são (I) uma onda senoidal perfeita, (II) variáveis aleatórias uniformemente distribuídas e, finalmente, (III) o sinal oscilatório experimental. Estes valores são normalizados para que a onda senoidal dê um valor de zero, as variáveis uniformemente aleatórias dão unidade e o sinal experimental entre zero e unidade. É este valor final que corresponde a hsEntropy.

O algoritmo padrão de DFA (Peng et al., 1995) pode ser aplicado a conjuntos de dados onde estatísticas como média, variância e autocorrelação variam com o tempo. Para obter uma Análise de Flutuação Retificada espectral alta (hsDFA) avaliamos a adaptação espectral exatamente da mesma maneira que para hsEntropy usando um espectro de potência MTM com as mesmas configurações, mas o algoritmo DFA é aplicado em vez da entropia de Shannon.

O método multi-afunilamento espectral (sMTM) (Garner; Ling, 2014) baseia-se no aumento da intensidade do ruído de banda larga em espectros de potência gerados por sinais irregulares e caóticos. É uma técnica exclusivamente espectral. As principais características vantajosas do MTM são: (I) Eficiente na detecção de componentes periódicos; (II) Um sinal aleatório pode gerar muitos picos falsos que podem ou não ser significativos; (III) Existem duas formas de testar o espectro (ruído vermelho (Mann; Lees, 1996) e testes harmônicos). Neste estudo foram definidos os parâmetros para MTM ao mesmo tempo que os de hsEntropy e hsDFA. Para a escolha dos pesos e outros detalhes é aconselhável consultar Percival e Walden (1993) ou Thomson (1982). Aqui, suas ponderações são definidas em unidade. sMTM é a área entre o espectro de potência MTM e a linha de base.

### **3.8.2. PARÂMETROS CAÓTICOS CONSECUTIVOS: CFP1 A CFP7**

Os parâmetros CFP1 a CFP7 são referidos como parâmetros caóticos consecutivos para as funções 1 a 7 abaixo onde são aplicados aos conjuntos de dados

dos sujeitos DT e DMD. Os indivíduos DT e DMD foram apresentados em duas condições, em repouso e durante realização da tarefa computacional com um paradigma do labirinto. Como o *hsDFA* responde ao caos de maneira oposta à *hsEntropy* e ao *sMTM*, subtraímos seu valor da unidade quando aplicamos aqui. Como afirmado acima, todos os três valores globais caóticos têm pesos iguais de unidade.

$$CFP1 = [norm(hsEntropy)^2 + norm(sMTM)^2 + (1 - [norm(hsDFA)])^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP2 = [norm(hsEntropy)^2 + (1 - [norm(hsDFA)])^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP3 = [norm(hsEntropy)^2 + norm(sMTM)^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP4 = [norm(sMTM)^2 + (1 - [norm(hsDFA)])^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP5 = [(1 - [norm(hsDFA)])^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP6 = [norm(sMTM)^2]^{\frac{1}{2}}$$

$$CFP7 = [norm(hsEntropy)^2]^{\frac{1}{2}}$$

### 3.9. ANÁLISE DE DADOS

As variáveis dependentes são CFP1 a CFP7 e os fatores são “grupo” (DMD e DT) e “tarefa” (repouso e tarefa no computador). As estatísticas paramétricas assumem que os conjuntos de dados são normalmente distribuídos, portanto, o uso da média como uma medida de tendência central. Assim, as variáveis dependentes foram submetidas a uma análise múltipla de variância 2 (grupo: DMD, DT) por 2 (tarefa: repouso, computador) (MANOVA) com medidas repetidas (MR) no último fator para cada índice CFP. As comparações post-hoc foram realizadas pelo teste Tukey-MDS (mínima diferença significativa). Foi relatado o eta-quadrado parcial ( $\eta_p^2$ ) que mede o tamanho do efeito e foi interpretado como pequeno (tamanho do efeito > 0,01), médio (tamanho do efeito > 0,06) ou grande (tamanho do efeito > 0,14) (Fritz et al., 2012; Gomes et al., 2016); além disso, foi relatado o poder observado (PO). O nível de significância foi aumentado para  $p < 0,01$  (ou <1%), em vez do usual  $p < 0,05$  (ou <5%). O pacote de software utilizado foi o SPSS, versão 26.0 (Chicago, Illinois, EUA).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS, MEDICAÇÕES CARDÍACAS E CLASSIFICAÇÃO PELA ESCALA DE VIGNOS

A tabela 1 apresenta os dados antropométricos dos grupos avaliados. A tabela 2, as medicações cardíacas utilizadas pelo grupo DMD e o número de voluntários que utilizam a medicação, que também é expresso em porcentagem. A tabela 3 apresenta a classificação do grupo DMD pela escala de Vignos.

Tabela 1 - Valores (média  $\pm$  desvio padrão) de idade, altura, peso e índice de massa corporal (IMC) de ambos os grupos (DT e DMD).

Variável	grupo DT	grupo DMD	<i>p</i>
Idade (anos)	15,4 $\pm$ 2,8	15,4 $\pm$ 2,9	0,455
Altura (m)	1,68 $\pm$ 0,12	1,56 $\pm$ 0,17	<0,001
Peso (kg)	63,2 $\pm$ 15,5	55,84 $\pm$ 17,9	0,013
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,04 $\pm$ 3,72	22,42 $\pm$ 4,71	0,331

Legenda: DT: Desenvolvimento Típico; DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; IMC: índice de massa corporal; m: metros; kg: quilogramas; kg/m<sup>2</sup>: quilogramas por metro quadrado.

Tabela 2 - Medicação cardíaca do grupo DMD.

Medicação do grupo DMD	Número de pacientes (%)
Betabloqueadores	13 (28,89)
iECA	5 (11,11)
Betabloqueadores + iECA	20 (44,44)
Corticosteroides	44 (97,77)
Nenhuma medicação	7 (15,56)

Legenda: DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 3 - Classificação do grupo DMD pela escala de Vignos.

Escala de Vignos	Descrição da mobilidade dos pacientes com DMD de acordo com a escala de Vignos, pontuada de 1 a 10	Número de pacientes
1	Anda e sobe escadas sem assistência.	4
2	Anda e sobe escadas com auxílio do corrimão.	4
3	Anda e sobe escadas lentamente com auxílio do corrimão (mais de 25 segundos para 8 degraus padrão).	1
4	Anda sem ajuda e se levanta da cadeira, mas não pode subir escadas.	1
5	Anda sem ajuda, mas não se levanta da cadeira, nem sobe escadas.	0
6	Anda somente com assistência ou caminha de forma independente com auxílio externo.	0
7	Cadeirante, capaz de realizar atividades de vida diária na cadeira de rodas.	19
8	Cadeirante, necessita de assistência para a realização de atividades de vida diária na cadeira de rodas.	14
9	Cadeirante, incapaz de realizar atividades de vida diária na cadeira de rodas ou na cama.	2
10	Confinado a uma cama.	0

#### 4.2 MEDIDAS REPETIDAS - ANÁLISE MÚLTIPLA DE VARIÂNCIA

Efeitos significativos para Grupo (Wilks Lambda = 0,006;  $F_{7, 82} = 1897,1$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,99$ ; PO: 1,00), Tarefa (Wilks Lambda = 0,004;  $F_{7, 82} = 2739,2$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,99$ ; PO: 1,00) e interação significativa entre Grupo e Tarefa (Wilks Lambda = 0,032;  $F_{7, 82} = 352,1$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,97$ ; PO: 1,00). As ANOVAs separadas que demonstraram diferenças entre Grupos e Tarefas em cada CFP, além de seus valores de média, desvio padrão, intervalo de confiança e post-hoc estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados de uma Análise de Variância de Medidas Repetidas (MANOVA-MR), entre Grupos, nas Tarefas e suas interações, além de Média, desvio padrão e intervalos de confiança para cada CFP. Os valores significativos de p (<0,01) são apresentados em negrito e os resultados marginalmente significantes são seguidos por um asterisco (\*).

GRUPOS		REPOUSO	TAREFA NO	valor p <sup>s</sup> (Repouso x Computador)	EFEITO	EFEITO	INTERAÇÃO
		<i>Média ± DP</i> <i>[95% IC]</i>	<i>Média ± DP</i> <i>[95% IC]</i>		PRINCIPAL TAREFA	PRINCIPAL GRUPO	TAREFA X GRUPO
					F; valor p; η <sub>p</sub> <sup>2</sup> ; PO.	F; valor p; η <sub>p</sub> <sup>2</sup> ; PO.	F; valor p; η <sub>p</sub> <sup>2</sup> ; PO.
CFP1	DMD	0,8371 ± 0,1270 [0,798; 0,877]	0,7817 ± 0,1189 [0,745; 0,819]	<b>&lt;0,001</b> ↓	57,1; <b>&lt;0,001</b> ;	1,13; 0,289; 0,01; 0,18	1,14; 0,288;
	DT	0,8739 ± 0,1399 [0,834; 0,914]	0,8003 ± 0,1318 [0,763; 0,837]	<b>&lt;0,001</b> ↓	0,39; 1,00		0,01; 0,19
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		0,194	0,484			
CFP2	DMD	0,6116 ± 0,1106 [0,583; 0,640]	0,5942 ± 0,0988 [0,567; 0,621]	<b>&lt;0,001</b> ↓	1,70; 0,196; 0,02; 0,25	0,62; 0,434; 0,01; 0,12	15,4; <b>&lt;0,001</b> ;
	DT	0,6003 ± 0,0811 [0,572; 0,629]	0,6349 ± 0,0829 [0,608; 0,662]	0,067			0,16; 0,97
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		0,580	0,037*			
CFP3	DMD	0,7463 ± 0,1128 [0,712; 0,781]	0,6655 ± 0,1131 [0,630; 0,701]	<b>&lt;0,001</b> ↓	185,8; <b>&lt;0,001</b> ;	15,6; <b>&lt;0,001</b> ;	16,9; <b>&lt;0,001</b> ;
	DT	0,6889 ± 0,1201 [0,654; 0,723]	0,5383 ± 0,1252 [0,503; 0,574]	<b>&lt;0,001</b> ↓	0,68; 1,00	0,15; 0,97	0,16; 0,98
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		0,022*	<b>&lt;0,001</b>			
CFP4	DMD	0,6586 ± 0,2118 [0,600; 0,717]	0,6279 ± 0,1960 [0,572; 0,683]	<b>&lt;0,001</b> ↓	18,1; <b>&lt;0,001</b> ;	13,9; <b>&lt;0,001</b> ;	2,65; 0,107;
	DT	0,8231 ± 0,1831 [0,764; 0,882]	0,7541 ± 0,1789 [0,669; 0,810]	0,067	0,17; 0,99	0,14; 0,96	0,03; 0,36
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>			
CFP5	DMD	0,3500 ± 0,1589 [0,308; 0,392]	0,3832 ± 0,1524 [0,341; 0,426]	<b>&lt;0,001</b> ↑	22,3; <b>&lt;0,001</b> ;	42,6; <b>&lt;0,001</b> ;	0,90; 0,345;
	DT	0,5289 ± 0,1216 [0,487; 0,571]	0,5789 ± 0,1331 [0,536; 0,621]	<b>0,009</b> ↑	0,20; 1,00	0,33; 1,00	0,01; 0,16
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>			
CFP6	DMD	0,5530 ± 0,1591 [0,508; 0,598]	0,4929 ± 0,1407 [0,452; 0,534]	<b>&lt;0,001</b> ↓	135,8; <b>&lt;0,001</b> ;	1,10; 0,296; 0,01; 0,18	24,6; <b>&lt;0,001</b> ;
	DT	0,6284 ± 0,1475 [0,583; 0,674]	0,4793 ± 0,1353 [0,438; 520]	<b>&lt;0,001</b> ↓	0,61; 1,00		0,22; 1,00
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		0,022*	0,641			
CFP7	DMD	0,4413 ± 0,2124 [0,388; 0,495]	0,3932 ± 0,1984 [0,341; 0,446]	<b>0,009</b> ↓	16,1; <b>&lt;0,001</b> ;	33,9; <b>&lt;0,001</b> ;	0,06; 0,814;
	DT	0,2287 ± 0,1439 [0,175; 0,282]	0,1860 ± 0,1530 [0,134; 0,238]	<b>0,004</b> ↓	0,15; 0,98	0,28; 1,00	0,00; 0,06
	Valor p <sup>s</sup> (DMD x DT)		<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>			

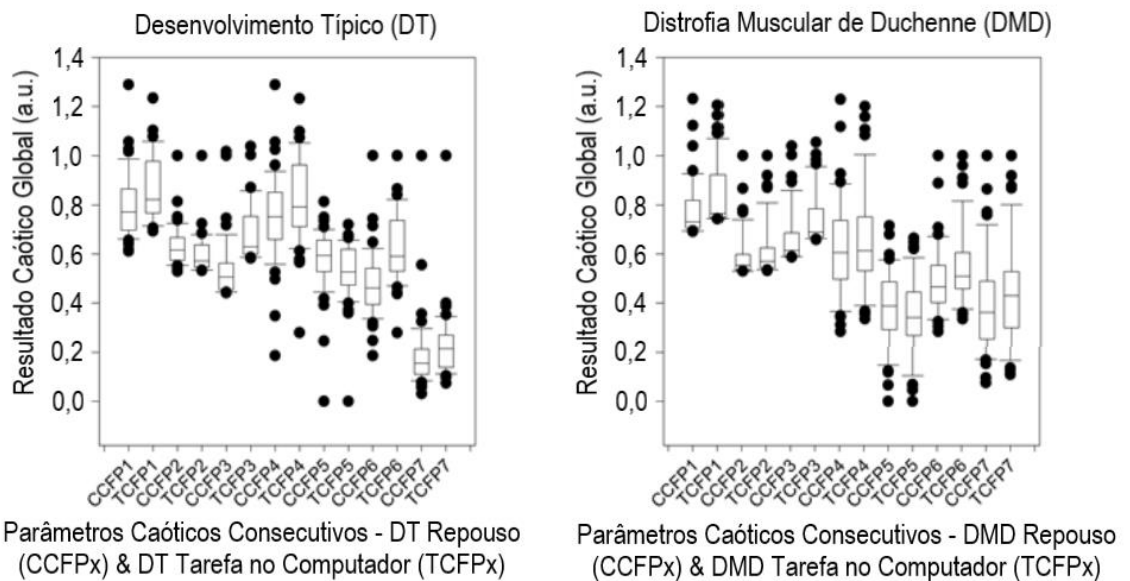
DMD: Distrofia Muscular de Duchenne, DT: Desenvolvimento típico; CFP: Parâmetros Caóticos Consecutivos; DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de Confiança; gl: graus de liberdade; PO: Poder Observado. p<sup>s</sup> valor de p da comparação post-hoc (Tukey-MDS); setas indicam valores de redução (↓) ou aumento (↑) significativa dos índices do repouso para a tarefa.



### 4.3 MÉDIA E DESVIO PADRÃO

Em relação à Figura 2, o boxplot à esquerda apresenta CFP1 a CFP7 dos intervalos RR dos voluntários DT em repouso (CCFPx: intervalos RR de comprimento 1000) e durante tarefa no computador (TCFPx: intervalos RR de comprimento 256). Na sequência, o boxplot à direita apresenta CFP1 a CFP7 dos intervalos RR dos voluntários DMD em repouso (CCFPx: intervalos RR de comprimento 1000) e durante tarefa no computador (TCFPx: intervalos RR de comprimento 256).

**Figura 2** - Boxplot à esquerda para CFP1 a CFP7 dos sujeitos com DT (intervalos RR no repouso e em tarefa no computador). Boxplot à direita para CFP1 a CFP7 dos sujeitos com DMD (intervalos RR no repouso e em tarefa no computador). O ponto mais próximo ao zero é o mínimo e o ponto mais distante é o máximo. O ponto próximo ao zero é o percentil 5 e o ponto mais distante é o percentil 95. A borda do box mais próxima do zero especifica o percentil 25, e a borda mais distante do zero especifica o percentil 75. A linha dentro da caixa é a mediana. As barras de erro são os percentis 10 e 90.



Fonte: autoria própria.

Os resultados da MANOVA-MR podem ser definidos, inicialmente, com desvios nas respostas globais caóticas no modo Tarefa no Computador (Tabela 5). Há reduções significativas do repouso para a Tarefa no Computador em CFP1, CFP3, CFP4, CFP6 e CFP7 e um aumento para o CFP5. Em seguida, é possível observar respostas significativamente mais baixas no grupo DMD, tanto em Repouso como na Tarefa no Computador, em comparação ao grupo DT para CFP3, CFP4, CFP5 e CFP7. Finalmente, embora tenha sido demonstrada interação para a Tarefa no

Computador e DMD, estatisticamente significativa para CFP2, CFP3 e CFP6, os resultados post-hoc não são significativos para o nível de significância de  $p < 0,01$ .

#### 4.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO

Para entender quais fatores podem influenciar a resposta da VFC em indivíduos com DMD, foram realizadas três análises de regressão entre as variáveis independentes [(1) uso de betabloqueadores (sim / não), (2) uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) (sim / não) e (3) uso de corticosteroides (sim / não)] e variáveis dependentes [diferenças entre os valores de CFP (1 a 7) na Tarefa no Computador e em Repouso, ou seja,  $\Delta$  de Tarefa no Computador e Repouso]. A análise não revelou modelos de regressão significativos para nenhuma das três variáveis dependentes (Tabela 5).

Tabela 5 - Demonstração dos modelos de regressão e três variáveis dependentes.

Variáveis	betabloqueadores		iECA		Corticosteroides	
Dependentes:						
Resumo do	$F_{7, 37} = 1,96;$		$F_{7, 37} = 0,33;$		$F_{7, 37} = 0,81;$	
Modelo e ANOVA:	$p = 0,088; r^2 = 0,27$		$p = 0,935; r^2 = 0,06$		$p = 0,582; r^2 = 0,13$	
Coefficientes:	$\beta$	valor $p$	$\beta$	valor $p$	$\beta$	valor $p$
CFP1	1,44	0,768	-1,789	0,748	-6,644	0,218
CFP2	-4,48	0,127	0,121	0,971	3,539	0,266
CFP3	1,03	0,880	1,959	0,800	8,933	0,234
CFP4	1,26	0,842	-0,152	0,983	6,786	0,331
CFP5	13,48	0,167	5,811	0,596	-6,131	0,560
CFP6	-4,21	0,544	-1,266	0,872	-7,540	0,322
CFP7	13,70	0,104	3,618	0,701	-13,557	0,139

CFP: Parâmetros Caóticos Consecutivos; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

## 5. DISCUSSÃO

Neste estudo foi possível avaliar as respostas da VFC induzidas por uma tarefa de computador em pessoas com DMD e DT. Como resultado principal, verificou-se que, embora o grupo DMD apresente respostas autonômicas significativamente menores quando comparado ao grupo DT em repouso e durante tarefa no computador, os grupos DMD e DT apresentaram padrões semelhantes de resposta do repouso à tarefa no computador; especificamente, respostas autonômicas intensas induzidas pela tarefa, conforme demonstrado na Tabela 4. Pode-se especular que esse padrão semelhante de respostas poderia ser devido à circunstância de ser uma tarefa que exigia um esforço muscular mais distal, com apenas a necessidade de movimento dos dedos (que é mantida, principalmente em adolescentes com DMD) e se tornou mais uma tarefa cognitiva.

Essa resposta dos grupos DMD e DT já foi revelada anteriormente no estudo de Luque-Casado et al., (2016), que concluiu que a modulação autonômica cardíaca é altamente sensível às demandas gerais de atenção sustentada sob a influência da cognição, levando a uma diminuição da VFC. Este é o caso da tarefa usada neste estudo, que requer atenção e esforço cognitivo sustentados, além do esforço muscular distal, para atingir o alvo. Esse processo parece ser o papel do córtex pré-frontal na modulação de circuitos cardio-aceleratórios subcorticais por meio de uma via inibitória associada à função vagal e que pode ser indexada pela VFC (através do sistema barorreceptor, ou seja, o ciclo de feedback negativo ajustando a atividade cardíaca às flutuações da pressão arterial) (Thayer; Lane, 2000; Thayer; Lane, 2009).

Neste estudo foi possível verificar uma menor resposta autonômica geral da DMD, assim como, no estudo de Silva et al. (2018) que, através de uma revisão sistemática sobre a VFC de indivíduos com DMD, confirmaram que esses indivíduos apresentavam uma modulação autonômica prejudicada, com uma modulação parassimpática diminuída e, ocasionalmente, um aumento do controle simpático. Vanderlei et al. (2015) revelaram em jovens obesos um aumento na resposta global caótica, mas isso é atípico, pois geralmente o estado patológico ou da doença reduz a VFC através de uma resposta global caótica reduzida.

Em voluntários saudáveis durante o exercício, uma diminuição da VFC analisada através de parâmetros caóticos globais foi relatada (Gomes et al., 2016). Da mesma forma, uma redução aguda no comportamento da dinâmica da frequência cardíaca foi observada em mulheres saudáveis com um exercício de polo flexível, analisado pela entropia amostral, o que implica cautela na aplicação deste tipo de exercício em pessoas com anormalidades cardíacas (Antonio et al., 2016). Assim, evidenciamos que as respostas que são observadas neste estudo com DMD são fisiológicas derivadas da execução do teste.

Em um estudo anterior, Dhargave et al. (2014) compararam um grupo de pacientes com DMD com um grupo de indivíduos com DT em decúbito dorsal. Foi verificado que o grupo DMD apresentou redução da modulação autonômica com diminuição do componente parassimpático e aumento do controle simpático do ritmo cardíaco.

Em relação às respostas autonômicas durante tarefa computacional em indivíduos com DMD, Alvarez et al. (2017) sugeriram que as tarefas computacionais podem suportar as capacidades funcionais por meio do treinamento e competência do SNA, e que os dados da modulação autonômica cardíaca são úteis para a prática clínica. Assim, as tarefas do computador devem ser executadas sob supervisão e cuidado para evitar sobrecarga psicológica e exacerbação para o SNA, pois estudos anteriores demonstraram uma redução da VFC na DMD, (Dittrich et al., 2015; Thomas et al., 2015; Silva et al., 2018), de modo que a disfunção autonômica possivelmente se relaciona a quadros de insuficiências cardíaca (Yotsukura et al., 1995; Yotsukura et al., 1998; Lanza et al., 2001) ou respiratória (Lanza et al., 2001; Mochizuki et al., 2008). Tavares et al. (2016) observaram um comportamento caótico agudamente aumentado da dinâmica da frequência cardíaca com exercícios de respiração guiada. Desta forma, esta técnica poderia ser associada a tarefas no computador para auxiliar na manutenção da VFC em pacientes com DMD.

No entanto, Alvarez et al. (2017) avaliaram apenas métodos lineares, enquanto estudos anteriores demonstraram que métodos não lineares são clinicamente importantes para a interpretação de mecanismos patológicos relacionados à VFC, fornecendo informações extras ao uso de métodos lineares isoladamente (Buccelletti et al., 2009; Voss et al., 2009; Godoy, 2016). Godoy (2016) concluiu, através de um

estudo de revisão em pacientes com doença cardiovascular, que a análise não linear da VFC é valiosa para caracterizar o equilíbrio autonômico, que é um marcador confiável de complicações e mortalidade.

As técnicas de análise da VFC com métodos lineares, nos domínios de tempo e frequência, não são suficientes para caracterizar um equilíbrio dinâmico cardíaco. Em vez disso, os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagem entre si de formas complexas e caóticas (Godoy, 2016). Portanto, a análise da VFC usando TCG deve ser capaz de caracterizar a VFC de maneira mais confiável e, posteriormente, a modulação cardíaca autonômica.

Neste estudo, verificou-se que a tarefa do computador reduz a VFC medida pelas TCG nas combinações CFP1, CFP3, CFP4, CFP5, CFP6 e CFP7. É o caso dos grupos DT e DMD. Esperava-se que CFP1 e CFP3 fossem dois dos parâmetros mais significativos. O CFP1 aplica todos os três parâmetros globais caóticos, sendo geralmente considerada a combinação mais robusta (Garner; Ling, 2014). Além disso, é o mais robusto nos problemas avançados da obesidade juvenil e infantil (Vanderlei et al., 2014), diabetes mellitus tipo I (Souza et al., 2015) e doença pulmonar obstrutiva crônica (Bernardo et al., 2014). A CFP3 é frequentemente a combinação mais significativa estatisticamente. Isso foi demonstrado por meio de cálculos diretos (Bernardo et al., 2014; Souza et al., 2015; Vanderlei et al., 2015) e inversos (Garner; Ling, 2014).

O fator mais importante em relação à significância dos resultados é o comprimento dos dados. Recomenda-se um comprimento de dados de pelo menos 900 intervalos RR. Isso é pertinente aqui, pois em alguns conjuntos de dados o número de intervalos RR era exatamente 256, portanto, cerca de cinco minutos de séries temporais ao realizar a tarefa. Apesar de um potencial risco de dados esparsos, os níveis corretos de significância foram alcançados ( $p < 0,01$ ;  $< 1\%$ ). Há uma diferença entre o número de intervalos RR nos dois grupos para repouso e tarefa. O tempo de tarefa foi reduzido em comparação ao tempo de repouso em ambos os grupos, devido à fadiga muscular que poderia ser causada no grupo DMD, pois essa é uma característica da doença.

Manipulações algorítmicas futuras podem envolver a variação das configurações do DPSS (Slepian, 1978) ou o ajuste dos métodos de combinação não linear da Thomson (Thomson, 1982) para maximizar a discriminação. Finalmente, as ponderações dessas TCG podem ser modificadas, pois aqui são definidas em unidade e são especialmente apropriadas para as combinações CFP1 e CFP3.

Dado que os indivíduos com DMD se beneficiam da tecnologia assistiva; inclusão social, participação e desenvolvimento - as respostas fisiológicas necessárias da tecnologia devem ser avaliadas com o possível risco de doença cardíaca, respiratória, doença dinâmica (Mackey; Milton, 1987; Chang, 2010) e declínio fisiológico geral. No entanto, entende-se que estudos futuros devem avaliar a recuperação da VFC das tarefas do computador para determinar se o SNA se recupera (ou não) da atividade e também para medir se há efeitos posteriores positivos na VFC, como ocorre com a resposta crônica da pressão arterial após exercícios. Assim, os resultados deste estudo apoiam a detecção de respostas autonômicas na DMD durante uma tarefa de computador, para permitir o planejamento de um manejo clínico benéfico desse grupo de pacientes.

Algumas limitações deste estudo devem ser destacadas: (1) O uso de betabloqueadores e iECA pode interferir nas funções autonômicas, mas esses medicamentos são frequentemente usados e sua cessação não é médica ou eticamente possível, portanto, os pacientes incluídos no estudo, que faziam uso dessas medicações, continuaram a usar esses medicamentos, ao contrário de Inoue et al. (2009) que avaliaram apenas indivíduos com forma mais branda da insuficiência cardíaca congestiva, o que acabou limitando o estudo, sem a avaliação de pacientes em uso de medicação. Além disso, no presente estudo foi realizada uma análise de regressão para detectar se esses medicamentos interferiram nos resultados e não foram encontrados resultados significativos. Além disso, devem ser incentivados estudos adicionais para avaliar os efeitos iniciais da disfunção autonômica em crianças com DMD, especialmente aquelas sem medicação; (2) Para obter dados da VFC em diferentes estágios da doença e para melhor caracterizar a população, foram incluídos vários comprometimento dos pacientes com DMD (escala Vignos 1-9); (3) A diferença entre o número de intervalos RR nos dois grupos para repouso e tarefa, para evitar fadiga muscular no grupo DMD; (4) Participaram deste estudo apenas pessoas

entre 9 e 21 anos, e seria interessante entender a resposta precoce da VFC à tarefa de computador em crianças com DMD.

## 6. CONCLUSÃO

Os indivíduos com DMD apresentaram menor complexidade da VFC em comparação aos indivíduos com DT em repouso e durante uma tarefa no computador. Ambos os grupos exibiram um padrão semelhante de redução da complexidade da VFC durante tarefa no computador com demanda sustentada de atenção quando medidos pelas TCG. Isso demonstra que, embora haja uma VFC prejudicada em indivíduos com DMD, permanece uma adaptação do SNA durante a tarefa do computador. A identificação do comprometimento autonômico é crítica ao considerar as respostas do SNA dos pacientes, tendo em mente que as tarefas de computador na comunidade DMD podem elevar seu nível de inclusão social, participação e independência. Portanto, a tecnologia assistiva deve ser organizada em combinação com o monitoramento fisiológico para diminuir as propriedades graves e potencialmente perigosas.



## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

- Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44:1031-1051.
- Adams RD. *Diseases of muscle.* 3ª ed. Hagerstown, md: harper & row; 1975.p.262-5.
- Alkan A, Kiyimik MK. Comparison of AR and Welch methods in epileptic seizure detection. *J Med Sys.* 2006;6:413-419.
- Alvarez MPB, Silva TDd, Favero FM, Valenti VE, Raimundo RD, Vanderlei LC, et al. Autonomic Modulation in Duchenne Muscular Dystrophy during a Computer Task: A Prospective Control Trial. *PLoS One.* 2017 Jan;12(1):e0169633. doi: 10.1371/journal.pone.0169633. PMID: 28118369; PMCID: PMC5261738.
- Antonio AMS, Garner DM , Raimundo RD, Oliveira LS, Abreu LC, Navega MT, et al. Nonlinear analysis of heart rate dynamics during recovery from flexible pole exercise intervention. *Russ J Cardiol,* 2016;4(132),Engl.:160–164. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-eng-160-164>.
- Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, et al. Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery. *Pnas.* 2012;109(34):13763-13768.
- Athanasopoulos T, Foster H, Foster K, Dickson G. Codon optimization of the microdystrophin gene for duchene muscular dystrophy gene therapy. *Methods mol biol.* 2011;709:21-37.
- Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med.* 2003;33(12):889-919.
- Barton GJ, Hawken MB, Foster RJ, Holmes G, Butler PB. The effects of virtual reality game training on trunk to pelvis coupling in a child with cerebral palsy. *J neuroeng rehabil.* 2013 Feb 7;10:15. doi: 10.1186/1743-0003-10-15.
- Barzilay O, Wolf A. Adaptive rehabilitation games. *J electromyogr kinesiol.* 2013;23(1):182-9.
- Bernardo AF, Vanderlei LC, Garner DM. HRV Analysis: A Clinical and Diagnostic Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int Sch Res Notices.* 2014;p.673232.
- Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(4):299±307. PMID:19694345.
- Burdea GC, Cioi D, Kale A, Janes WE, Ross SA, Engsberg JR. Robotics and gaming to

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

improve ankle strength, motor control, and function in children with cerebral palsy - a case study series. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013;21(2):165-73.

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

Chang S. Physiological rhythms, dynamical diseases and acupuncture. *Chin J Physiol*. 2010;53(2):77-90.

Cook AM, Polgar JM, Hussey JM. *Cook And Hussey's Assistive Technologies: Principles And Practice*. Mosby: Year book: 1995.

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

Dittrich S, Tuerk M, Haaker G, Greim V, Buchholz A, Burkhardt B, et al. Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Value of Clinical, Electrophysiological and Imaging Findings in Children and Teenagers. *Klin Padiatr*. 2015 Jul;227(4):225-31.

Donaldson GC, Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Detrended fluctuation analysis of peak expiratory flow and exacerbation frequency in COPD. *European Respiratory Journal*. 2012;40:1123-1129.

Ferreira M, Messias M, Vanderlei L, Pastre C. Um estudo comparativo entre índices lineares e não-lineares usados na análise da variabilidade da frequência cardíaca (vfc) em indivíduos com insuficiência renal crônica. Conference: 8th Brazilian Conference on Dynamics, Control and Applications - DINCON'09. At: UNESP, Bauru, São Paulo. 2009 May.

Fontes AM, et al. Global chaotic parameters of heart rate variability during mental task. *Complexity*. 2016;21(5):300-7.

Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*. 2012;141(1):2.

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

Garner DM, Ling BWK. Measuring and locating zones of chaos and irregularity. *J Syst Sci Complex*. 2014;27:494-506.

Godoy MF. Nonlinearity and Heart Rate Variability. *Journal of Cardiol Ther*. 2016 June;3(3):528-533.

Godoy M, Aníño M, Torres M. Análisis multifractal de la regulación autonómica del ritmo cardíaco en episodios isquémicos. *Revista Argentina de Bioingeniería*. 2003;47(3):3100.

- Godoy MF, Takakura LT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (teoria do caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq ciênc saúde* 2005;12(4):167-71.
- Godoy MF. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiology and Therapy* 2016;3(3):528-533. Available from: URL: <http://www.ghrnet.org/index.php/jct/article/view/1724>.
- Gomes RL, Vanderlei LCM, Garner DM, Abreu LC, Santana MDR, Raimundo RD, et al. Novel nonlinear method of heart rate variability analysis in exercise. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):2047-2056. [www.ijcem.com](http://www.ijcem.com) /ISSN:1940-5901/IJCEM0017788.
- Gould SH. Variational methods for eigenvalue problems: an introduction to the methods of Rayleigh, Ritz, Weinstein, and Aronszajn: Courier Dover Publications. 1995.
- Goyenvalle A, Babbs A, Wright J, Wilkins V, Powell D, Garcia L, et al. Rescue of severely affected dystrophin/utrophin-deficient mice through scaav-u7snrna-mediated exon skipping. *Human molecular genetics*. 2012;21(11):2559-71. Doi: 10.1093/hmg/dds082.
- Hashimoto Y, Ushiba J, Kimura A, Liu M, Tomita Y. Change in brain activity through virtual reality based brain-machine communication in a chronic tetraplegic subject with muscular dystrophy. *Bmc neuroscience*. 2010;11:117.
- Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics International*. 2009;51:33-40.
- Jansen M, Ong M, Coes HM, Eggermont F, Alfen NV, Groot IJM. The assisted 6-minute cycling test to assess endurance in children with a neuromuscular disorder. *Muscle nerve*. 2012;46:520-530.
- Johnson R, Shore J. Which is the better entropy expression for speech processing:  $-S \log S$  or  $\log S$ ? *Acoustics, Speech and Signal Processing, IEEE Transactions on*. 1984;32:129-137.
- Jung IY, Chae JH, Park SK, Kim JH, Kim JY, Kim SJ, et al. The correlation analysis of functional factors and age with duchenne muscular dystrophy. *Ann rehabil med*. 2012;36(1):22-32.
- Katlioriene Z, Zabiela V. Arrhythmias and heart rate variability in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(5):515-8.
- Kenneth LT. Origins and early descriptions of duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2003;28:402-22.
- Khaled AS. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME J*. 2006 Jan;6(1):35-41.
- Lalor EC, Kelly SP, Finucane C, Burke R, Smith R, Reilly RB, et al. Steady-state vep-based

brain-computer interface control in an immersive 3 d gaming environment. *Eurasip j appl signal process* 2005;19:3156-3164.

Lanza GA, Russo AD, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J*. 2001;141:808-12.

Leeb R, Lee F, Keinrath C, Scherer R, Bischof H, Pfurtscheller G. Brain computer communication: motivation, aim, and impact of exploring a virtual apartment. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2007;15:473-482.

Li F, Li Y, Cui K, Li C, Chen W, Gao J. Detection of pathogenic mutations and the mechanism of a rare chromosomal rearrangement in a chinese family with becker muscular dystrophy. *Clin chim acta*. 2012; 414:20-5. Doi: 10.1016/j.cca.2012.08.006.

Lue YJ, Lin RF, Chen SS, Lu YM. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung j med sci*. 2009;25(6):325-33.

Luque-Casado A, Perales JC, Cárdenas D, Sanabria D. Heart rate variability and cognitive processing: The autonomic response to task demands. *Biol Psychol*. 2016;113:83-90. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.11.013.

Mackey MC, Milton JG. Dynamical diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;504(1):16-32.

Mann ME, Lees JM. Robust estimation of background noise and signal detection in climatic time series. *Climatic Change*. 1996;33:409-445.

Mitchell L, Ziviani J, Oftedal S, Boyd R. The effect of virtual reality interventions on physical activity in children and adolescents with early brain injuries including cerebral palsy. *Developmental medicine & child neurology*. 2012;54:667.

Mochizuki H, Okahashi S, Ugawa Y, Tamura T, Suzuki M, Miyatake S, et al. Heart rate variability and hypercapnia in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med*. 2008;47(21):1893-7.

Neistadt ME, Crepeau EB. *Terapia ocupacional*. 9<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002:463.

Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5:82-87.

Percival DB, Walden AT. *Spectral Analysis for Physical Applications: Multitaper and Conventional Univariate Techniques*. New York: Cambridge University Press. 1993.

Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clinical Autonomic Research*. 2003;13(2):99-102.

Riener R, Dislaki E, Keller U, Koenig A, van Hedel H, Nagle A. Virtual reality aided training of combined arm and leg movements of children with cp. *Stud health technol inform*.

2013;184:349-55.

Romfh A, McNally EM. Cardiac assessment in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:212-218.

Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology and the ESC Working Group European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(9):1341–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv015>.

Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.

Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *The Bell System Technical Journal.* 1948;27:379-423.

Silva TD, Massetti T, Crocetta T, Monteiro CBM, Carll A, Vanderlei LCM, et al. Heart Rate Variability and Cardiopulmonary Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review. *Pediatr Cardiol.* 2018 Apr;39(5):869-883. doi: 10.1007/s00246-018-1881-0.

Slepian S. Prolate spheroidal wave functions, Fourier analysis and uncertainty, V, The discrete case. *Bell Syst Tech J.* 1978;57:1371-1430.

Souza DE, França FR, Campos TF. Teste de labirinto: instrumento de análise na aquisição de uma habilidade motora. *Rev. Bras. Fisioter.* 2006;10(3):355-360.

Souza NM, Vanderlei LC, Garner DM. Risk evaluation of diabetes mellitus by relation of chaotic globals to HRV. *Complexity.* 2015;20:84-92.

Stewart S, Hansen TS, Carey TA. Opportunities for people with disabilities in the virtual world of Second Life. *Rehabil Nurs.* 2010;35(6):254-9.

Takakura I, Godoy M. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do Caos como preditora morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de Revascularização do Miocárdio. Faculdade de medicina de São José do Rio Preto. 2007.

Tavares BS, Vidigal GP, Garner DM, Raimundo RD, Abreu LC, Valenti VE. Effects of guided breath exercise on complex behaviour of heart rate dynamics. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016. doi: 10.1111/cpf.12347.

TFESC (Task Force of the European Society of Cardiology) and the NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.

Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders.* 2000;61(3):201-216. 10.1016/s0165-0327(00) 00338-4.

- Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart–brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(2): 81-z8. 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004.
- Thomas TO, Jefferies JL, Lorts A, Anderson JB, Gao Z, Benson DW, et al. Autonomic dysfunction: a driving force for myocardial fibrosis in young Duchenne muscular dystrophy patients? *Pediatr Cardiol*. 2015 Mar;36(3):561-8.
- Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proceedings of the IEEE*. 1982;70:1055-1096.
- Vanderlei FM, Vanderlei LC, Garner DM. Chaotic global parameters correlation with heart rate variability in obese children. *Journal of Human Growth and Development*. 2014;24:24-30.
- Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Garner DM. Heart rate dynamics by novel chaotic globals to hrv in obese youths. *Journal of Human Growth and Development* 2015;25(1): 82-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.96772>.
- Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. 2009;24(2):205-217.
- Verhaart IE, Aartsma-Rus A. Gene therapy for duchenne muscular dystrophy. *Curr opin neurol*. 2012.
- Verhaert D, Richards K, Rafael-Fortney JA, Raman SV. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:67-76.
- Vignos PJ, Archibald KC. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *J chron dis*. 1960;12(2):273-89.
- Voss A, Kurths J, Kleiner H, Witt A, Wessel N, Saperin P. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 1996;31(3):419-33.
- Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009; 367(1887):277±96. doi: 10.1098/rsta.2008.0232 PMID: 18977726.
- Wajnsztein R, De Carvalho TD, Garner DM, Vanderlei LCM, Godoy MF, Raimundo RD, et al. Heart rate variability analysis by chaotic global techniques in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Complexity*. 2016;21(6):412-19. <http://dx.doi.org/10.1002/cplx.21700>.
- Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1998;136:289-96.

Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 1995;76:947-951.

Zyczkowski K. Renyi extrapolation of Shannon entropy. *Open Systems & Information Dynamics.* 2003;3:297-310.