



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Distrofinopatias Alterações cardíacas

Cláudia Patrícia Sousa do Vale

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Rosado

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

À minha família, pela capacidade de acreditar e investir em mim. Mãe, o seu carinho e dedicação deram-me a coragem e esperança necessárias para ultrapassar as horas difíceis, de desânimo e cansaço. Pai, a sua presença significou segurança e certeza que nunca estive sozinha nessa caminhada.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes, particularmente à Ângela e à Bárbara.

Ao meu orientador, Dr. Pedro Rosado, pelo empenho e disponibilidade dedicados à elaboração deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

Resumo

As distrofias musculares englobam um conjunto de distúrbios musculares herdados que se apresentam com perda progressiva de massa muscular e fraqueza muscular de distribuição e gravidade variável. (1)

As alterações dos genes e dos seus produtos proteicos originam a maioria das patologias identificadas. Esta informação é essencial quer para estabelecer um diagnóstico preciso e confiável, quer para o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. (1)

O termo distrofinopatias refere-se a um conjunto de patologias neuromusculares debilitantes, resultantes de mutações no gene da distrofina, associadas a diversas complicações médicas. (2,3) Este conceito engloba três fenótipos distintos: Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular de Becker e Miocardiopatia dilatada associada ao cromossoma X. (3)

Apesar de, atualmente, não se conhecer qualquer tratamento com efeito curativo para estas doenças, analisando os parâmetros qualidade de vida e sobrevivência, estes pacientes têm, hoje, melhores perspectivas de conviver de forma mais condigna com a sua doença. (3)

Do ponto de vista epidemiológico, observa-se um aumento da incidência das miocardiopatias com o avançar da idade destes pacientes. De facto, verifica-se que sensivelmente todos os pacientes apresentam algum tipo de patologia cardíaca ao atingirem a idade adulta. (4) Apesar desta associação, a grande maioria dos pacientes não apresenta qualquer quadro sintomatológico de origem cardiovascular. Assim sendo, quando se pretende identificar as mesmas, é necessário uma equipa com uma atitude pró-ativa. (2)

Logo, tendo em mente o aumento da esperança média de vida destes pacientes, a função cardíaca e a saúde cardiovascular são áreas cada vez mais indispensáveis na avaliação e tratamento dos pacientes portadores de distrofinopatias. (5)

Palavras-chave

Distrofinopatias, Miocardiopatias, Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular de Becker, Miocardiopatia dilatada associada ao cromossoma X.

Abstract

The muscular dystrophies assemble a set of genetically inherited muscular disorders, which present with progressive loss of muscle mass and muscle weakness, with varying distribution and severity. (1)

The changes of the genes and their protein products originate most of the identified pathologies. This information is important both to establish a precise and reliable diagnosis, and for genetic counseling and prenatal diagnosis. (1)

The term dystrophinopathies refers to a number of debilitating neuromuscular disorders resulting from mutations in the dystrophin gene associated with various medical complications. (2,3) This comprises three distinct phenotypes: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy linked to X chromosome. (3)

Although currently not known any curative treatment for these diseases, analyzing the parameters quality of life and survival, these patients have, today, best prospects to live in a more dignified way. (3)

From an epidemiological point of view, there is an increased incidence of cardiomyopathy with advancing age in these patients. In fact, it appears that substantially all patients have some form of heart disease when they reach adulthood. (4) Despite this association, the vast majority of patients do not present any symptomatology of cardiovascular origin. Therefore, when you want to identify them, a team with a proactive attitude is necessary. (2)

Bearing in mind the increase in average life expectancy of these patients, cardiac function and cardiovascular health are increasingly essential areas in the evaluation and treatment of patients with dystrophinopathies. (5)

Keywords

Dystrophinopathies, cardiomyopathies, Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, dilated cardiomyopathy linked to X chromosome.

Índice

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT.....	V
ÍNDICE	VI
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	IX
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBJETIVOS	2
1.2. METODOLOGIA.....	3
2. DISTROFINOPATIAS.....	4
2.1. DISTROFINA.....	4
2.1.1. <i>O gene da distrofina</i>	4
2.1.2. <i>Mutações no gene DMD</i>	5
2.1.3. <i>Distrofina: a proteína</i>	6
2.2. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.....	8
2.2.1. <i>Introdução</i>	8
2.2.2. <i>Epidemiologia</i>	8
2.2.3. <i>História natural da DMD</i>	9
2.3. DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER.....	11
2.3.1. <i>Introdução</i>	11
2.3.2. <i>Epidemiologia</i>	11
2.3.3. <i>História natural da BMD</i>	11
2.4. MULHERES PORTADORAS DE MUTAÇÃO	13
2.5. CARDIOMIOPATIA DILATADA FAMILIAR ASSOCIADA AO CROMOSSOMA X.....	14
2.6. DIAGNÓSTICO.....	15
2.6.1. <i>Introdução</i>	15
2.6.2. <i>Exame físico</i>	15
2.6.3. <i>Concentração de creatina quinase e de piruvato quinase no soro</i>	16
2.6.4. <i>Estudo molecular</i>	17
2.6.5. <i>Biópsia muscular</i>	19
2.6.6. <i>Eletromiografia</i>	20
2.7. GESTÃO E TRATAMENTO DAS DISTROFINOPATIAS	21

2.7.1.	<i>Introdução</i>	21
2.7.2.	<i>Glucocorticoides</i>	21
2.7.3.	<i>Fisioterapia</i>	23
2.7.4.	<i>Ortopedia</i>	24
2.7.5.	<i>Pneumologia</i>	25
2.7.6.	<i>Cuidados nutricionais</i>	26
2.7.7.	<i>Novos tratamentos</i>	27
3.	ALTERAÇÕES CARDÍACAS	28
3.1.	INTRODUÇÃO	28
3.2.	PATOGÉNESE	29
3.3.	DIAGNÓSTICO.....	31
3.3.1.	<i>Sintomas</i>	31
3.3.2.	<i>Exame físico</i>	31
3.3.3.	<i>Avaliação da função cardíaca</i>	32
3.4.	ALTERAÇÕES CARDÍACAS NA DMD.....	34
3.5.	ALTERAÇÕES CARDÍACAS NA BMD	35
3.6.	ALTERAÇÕES CARDÍACAS NAS PORTADORAS	36
3.7.	ALTERAÇÕES CARDÍACAS NA XLDCM.....	37
3.8.	TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES CARDÍACAS.....	38
3.8.1.	<i>Introdução</i>	38
3.8.2.	<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>	38
3.8.3.	<i>Corticosteroides</i>	39
3.8.4.	<i>Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)</i>	39
3.8.5.	<i>Antagonistas dos recetores de angiotensina (ARA)</i>	40
3.8.6.	<i>Betabloqueadores</i>	40
3.9.	RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS PARA A GESTÃO DA PATOLOGIA CARDÍACA NOS PACIENTES COM DISTROFINOPATIAS	42
3.9.1.	<i>Recomendações cardíacas específicas para doentes com DMD</i>	43
3.9.2.	<i>Recomendações cardíacas específicas para doentes com BMD</i>	43
3.9.3.	<i>Recomendações cardíacas específicas para doentes com XLDCM</i>	44
3.9.4.	<i>Recomendações cardíacas específicas para portadoras de DMD e BMD</i>	44
4.	CONCLUSÃO	45
5.	BIBLIOGRAFIA	47

Lista de Tabelas

TABELA 1: DIFERENTES ISOFORMAS DA DISTROFINA. (ADAPTADO DE MUNTONI ET AL. DYSTROPHIN AND MUTATIONS: ONE GENE, SEVERAL PROTEINS, MULTIPLE PHENOTYPES. LANCET NEUROL. 2003)	4
---	---

Lista de Acrónimos

AFO	Ortótese tornozelo/pé
ALT	Alanina aminotransferase
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina
AST	Aspartato aminotransferase
BMD	Distrofia muscular de Becker
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CGH	Hibridação genómica comparativa
CK	Creatina quinase
CVF	Capacidade vital forçada
DAPC	Complexo proteico associado à distrofina
DCM	Cardiomiopatia dilatada
DEXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
Dp116	Isoforma da proteína distrofina de peso molecular de 116 QuiloDaltons
Dp140	Isoforma da proteína distrofina de peso molecular de 140 QuiloDaltons
Dp260	Isoforma da proteína distrofina de peso molecular de 260 QuiloDaltons
Dp427	Proteína distrofina de peso molecular de 427 QuiloDaltons
Dp71	Isoforma da proteína distrofina de peso molecular de 71 QuiloDaltons
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
FEV1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
IECA	Inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
KAFO	Ortótese joelho/ tornozelo / pé
kDa	QuiloDalton
kg	Quilograma
mg	Miligrama
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pb	Pares de bases
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PK	Piruvato quinase
PMI	Ponto de impulso máximo
QI	Quociente de inteligência

Distrofinopatias: Alterações cardíacas

RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
S1	Primeiro som cardíaco
S2	Segundo som cardíaco
S3	Terceiro som cardíaco
S4	Quarto som cardíaco
SpO2	Saturação periférica de oxigénio
TGF-beta	<i>Transforming growth factor beta</i>
VNI	Ventilação não-invasiva
XLDCM	Miocardiopatia dilatada associada ao cromossoma X

1. Introdução

As doenças neuromusculares englobam um grupo diversificado de condições neurológicas. Estas, incluindo as distrofias musculares e as miopatias, são normalmente diagnosticadas através da realização de uma biópsia muscular, embora em algumas formas de distrofias musculares, os testes genéticos evidenciam-se como o método diagnóstico *gold standard* em resultado de uma maior precisão e de uma natureza menos invasiva. (6)

De facto, frequentemente, a etiologia subjacente pode ser determinada molecularmente através da realização de testes genéticos. Elucidar a etiologia genética associada é crucial, não só para o diagnóstico e para o aconselhamento genético, mas, cada vez mais, esta informação é aplicada com o intuito de orientar a escolha da terapêutica adequada. (6)

As distrofias musculares são um grupo heterogéneo de distúrbios genéticos, bioquímicos e clínicos que compartilham características clínicas e patológicas. (7) Estas caracterizam-se por exibirem áreas com hipertrofia, atrofia ou necrose de miócitos, e fibrose, seguindo-se a substituição destes por tecido conjuntivo e gordura, com a consequente fraqueza muscular generalizada. Estudos moleculares permitiram identificar mutações no gene DMD, que codifica a proteína distrofina, como causa destes fenótipos variantes em que se verificam diferentes graus de envolvimento dos músculos cardíaco e esquelético. Fraqueza muscular esquelética, sintomas respiratórios e alterações eletrocardiográficas, que se correlacionam com as alterações patológicas no miocárdio, iniciam-se numa idade precoce. O envolvimento cardíaco está presente em cerca de 90% dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) e distrofia muscular de Becker (BMD). Na verdade, esta é a causa de morte em cerca de 20% dos pacientes com DMD e 50% dos doentes com BMD. (5)

A gravidade, a idade de início, a taxa de progressão e consequentes complicações e prognóstico variam frequentemente nas diferentes formas da doença. Nas últimas duas décadas, uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes das distrofias musculares, as melhorias nos padrões de qualidade dos cuidados prestados, e as novas abordagens de tratamento têm alterado a história natural e as perspetivas a longo prazo destes distúrbios. (7)

1.1. Objetivos

Com este trabalho de revisão bibliográfica pretendem-se atingir um conjunto de objetivos definidos *a priori* como:

1. Analisar a informação contida na literatura médica referente a distrofinopatias, nomeadamente: Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular de Becker e Miocardiopatia dilatada ligada ao cromossoma X.
2. Analisar o impacto da mortalidade de causa cardíaca nos pacientes com distrofinopatias.
3. Analisar a importância da patologia cardíaca nos doentes com distrofinopatias.
4. Analisar as estratégias de diagnóstico das miocardiopatias nos doentes com distrofinopatias.
5. Analisar as estratégias de tratamento das miocardiopatias nos doentes com distrofinopatias.

1.2. Metodologia

A metodologia aplicada na elaboração da presente dissertação baseou-se na realização de pesquisa eletrónica efetuada em diferentes bases de dados: PubMed, Medscape e UpToDate, com intuito de recolher diversos artigos científicos relacionados com os seguintes termos de pesquisa:

“dystrophinopathy”;

“Becker muscular dystrophy”;

“Duchenne muscular dystrophy”;

“etiology”;

“diagnosis”;

“heart disease”;

“cardiomyopathy”;

“arrhythmias”;

“prognosis”;

“treatment”.

Restringiu-se a consulta a artigos publicados em língua inglesa, tendo sido seleccionadas as referências mais relevantes para o tema em análise.

2. Distrofinopatias

2.1. Distrofina

2.1.1. O gene da distrofina

Na atualidade, o maior gene descrito entre o genoma humano é o gene da distrofina, frequentemente referido como gene Duchenne ou gene DMD. (6,8) Localiza-se no braço curto do cromossoma X, na banda citogenética 21 (Xp21). (9) Engloba cerca de 2,5 milhões de pares de bases (pb) da sequência genómica, perfazendo cerca de 0,1% de todo o genoma humano e 1,5% da totalidade do cromossoma X. (10,11) Todavia, apenas 0,6% do gene está envolvido na codificação de proteínas, num total de 79 exões. Daí resulta que mais de 99% deste gene colossal seja constituído por intrões, ou seja, regiões não codificadoras de proteínas. (12)

O mRNA transcrito do gene da distrofina, na sua forma mais longa, compreende um total de 14000 pb, sendo essencialmente expresso nos músculos cardíaco e esquelético e, numa menor proporção, também no cérebro. Reconhecem-se três isoformas longas de transcritos de mRNA, derivados de três promotores independentes, existentes essencialmente no cérebro, músculo e células Purkinje cerebelares. Além destes, existem ainda promotores internos adicionais que originam as isoformas de menor tamanho da distrofina, que não possuem a região de ligação à actina. Assim, temos a Dp260, a Dp140, a Dp116 e a Dp71. A Dp260 é expressa em grandes quantidades na retina. A Dp140 encontra-se no cérebro, retina e tecidos renais. A Dp116 existe unicamente nos nervos periféricos dos adultos. A Dp71, por sua vez, é detetada em diversos tecidos com a exceção dos músculos esqueléticos, como por exemplo no cérebro, retina, rim, fígado, e pulmão, e ainda no músculo cardíaco. O gene da distrofina gera ainda diversas isoformas através de eventos de *splicing* alternativos. (10)

Tabela 1: Diferentes isoformas da distrofina. (Adaptado de Muntoni et al. *Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet Neurol. 2003*) (10)

Símbolo	Isoforma	Localização do promotor	Tamanho da proteína	Padrão de expressão da proteína
Dp427 (B)	Cérebro (cortical)	5' do promotor do músculo	427 kDa	Neurónios corticais; músculo esquelético e cardíaco

Dp427 (M)	Músculo	Entre o promotor do cérebro e o intrão 1	427 kDa	Músculo esquelético e cardíaco; células da glia
Dp427 (P)	Células Purkinje	Entre intrão 1 e intrão 2	427 kDa	Células Purkinje do cerebelo (também músculo esquelético)
Dp260	Retina	Intrão 29	260 kDa	Retina; (também cérebro e coração)
Dp140		Intrão 44	140 kDa	Sistema nervoso central; rim
Dp116	S-Distrofina	Intrão 55	116 kDa	Células Schwann
Dp71	G-Distrofina	Intrão 62	71 kDa	Cérebro, fígado, músculo cardíaco (ubiquitário, exceto músculo esquelético)

2.1.2. Mutações no gene DMD

Mutações no gene DMD determinam erros na codificação de uma proteína, a distrofina, que é expressa em todos os tipos musculares, nomeadamente nos músculos esquelético, liso e cardíaco, e é ainda expressa em localizações tão díspares como cérebro e retina. (9)

Aproximadamente 30 a 40% dos novos casos de DMD estão associados a mutações espontâneas, o que se justifica pelas grandes dimensões do gene. Neste caso não existe história familiar de distrofias musculares associada. (6)

De salientar que cerca de 60-65% das mutações genéticas que resultam em DMD e BMD advêm de deleções intragénicas, 5% de duplicações e 30-35% de alterações pontuais. (6) De facto, as deleções génicas, e mais raramente, as duplicações, podem ocorrer em qualquer local do gene DMD. Contudo, já foi demonstrada a existência de “hotspots”, ou seja, locais preferenciais para estes eventos. Assim, na realidade, as deleções génicas ocorrem mais frequentemente nas regiões que incluem os exões 45 a 55 e os exões 2 a 19, sendo esta última menos frequente que a primeira. (10) Em contraste com as deleções, na verdade constata-se que as duplicações são mais comuns no “hotspot” *minor*, ou seja entre os exões 2

a 19. Relativamente às alterações pontuais, estas envolvem deleções ou inserções mínimas ou ainda mutações pontuais das quais resultam codões *nonsense* ou *frameshifts*. (12)

Não existe uma relação linear entre o tamanho da deleção ou duplicação e o fenótipo clínico resultante. De facto, já foram demonstrados casos em que a deleção de uma porção mínima de exões, como o exão 44, está associada ao desenvolvimento de DMD, enquanto deleções que envolvem quase metade do gene foram evidenciadas em pacientes com BMD. Assim, conclui-se que o fenótipo resultante não depende tanto do tamanho das deleções ou duplicações mas se destas resultam alterações no *reading frame*. As mutações *in-frame*, portanto com preservação do *reading frame*, associam-se a distrofina com anomalias mas parcialmente funcional. Este é o caso de pacientes com BMD. Por outro lado, nos pacientes com DMD ocorrem mutações *out-of-frame*, isto é com alterações no *reading frame*, formando-se um RNA instável que eventualmente gera concentrações mínimas de uma proteína incompleta que é rapidamente degradada pelo músculo. Esta teoria explica cerca de 90% dos casos das distrofinopatias. Cerca de 10% dos pacientes são exceções a esta teoria e, de facto, existem pacientes com BMD com mutações *out-of-frame* e pacientes com DMD com mutações *in-frame*. Nestes pacientes, a realização de biópsia muscular para determinar a produção de distrofina auxilia a clínica para que se possa determinar a gravidade da doença. (10)

De facto, estas premissas são corroboradas pelos resultados de estudos de imunohistoquímica e *immunoblot*. Estes demonstram a ausência completa ou uma quantidade mínima (inferior a 3%) de distrofina no sarcolema das fibras musculares na DMD, e uma quantidade de distrofina diminuída ou anómala na BMD. Em casos raros (5%), pode ocorrer uma sobre-expressão de distrofina na DMD e BMD. (6,13)

2.1.3. Distrofina: a proteína

A proteína distrofina é uma das maiores proteínas identificadas até hoje. (8) De facto, apresenta um peso molecular total de cerca de 427 kDa, englobando quatro domínios estruturais distintos. (10) É constituída pelo domínio amino-terminal, domínio central, domínio rico em cisteína e o domínio carboxilo-terminal. Estes apresentam funcionalidades específicas, nomeadamente, o domínio amino-terminal favorece a união entre a distrofina e o citoesqueleto de actina intracelular; o domínio central longo e flexível, em forma de haste, que absorve o impacto das contrações musculares; o domínio rico em cisteína que une o

citoesqueleto intracelular à matriz extracelular; e o domínio carboxilo-terminal estabelece a ligação com um conjunto de proteínas, formando-se, então, o complexo proteico associado à distrofina (DAPC). (8,9,14)

A distrofina localiza-se maioritariamente sob a membrana plasmática das fibras musculares, isto é, na superfície citoplasmática do sarcolema. Esta interage com proteínas integrais de membrana como a sintrofina, os distroglicanos, o sarcoglicano e os complexos distrobrevinas. Em conjunto estas proteínas formam o DAPC, que atua como intermediário, formando uma ponte ao longo de todo o sarcolema e possibilita a ligação entre a lâmina basal da matriz extracelular e o citoesqueleto de actina intracelular. (10,15) Este complexo tem como função principal proteger o sarcolema do *stress* mecânico presente durante os ciclos repetidos de contração e relaxamento muscular. (9) Deste modo, atua como um estabilizador do sarcolema e protege as fibras musculares de danos induzidos por contrações prolongadas. Além das funções mecânicas, parece evidente que o DAPC atua ainda como um complexo de sinalização transmembranar. (10)

Existem essencialmente três teorias que tentam esclarecer o mecanismo da degeneração muscular nos pacientes com distrofinopatias. A primeira fundamenta-se nas forças mecânicas que atuam nas células musculares. (8) De facto, quando a distrofina apresenta anomalias, o sarcolema fica fragilizado e, por isso, mais predisposto a danos em resultado de contrações musculares o que origina lesões mínimas na membrana plasmática. Em resultado dessas mesmas lesões há um aumento na permeabilidade do sarcolema o que permite o influxo do cálcio extracelular para as fibras musculares. (9) A segunda teoria tem por base o distúrbio da homeostasia do cálcio. Na ausência do DAPC, que atua como regulador dos canais iónicos do sarcolema, é induzida a despolarização de membrana, o que resulta na abertura dos canais catiónicos, o que permite um influxo excessivo de cálcio para o meio intracelular. Em última instância, esta sobrecarga de cálcio ativa um conjunto de proteólases, as calpaínas, que degradam as proteínas membranares e contribuem para a necrose celular. Além disso, o influxo excessivo de cálcio também resulta na ativação da morte celular mediada por mitocôndrias. A última teoria baseia-se na produção de radicais livres. Na ausência de distrofina, ocorre uma redução na atividade da óxido nítrico sintetase neuronal, desregulando várias vias dependentes de óxido nítrico, como por exemplo a libertação de cálcio. Estes três mecanismos interrelacionados e interdependentes parecem estar na origem do fenótipo distrófico. (8)

Nos músculos esqueléticos, a ausência de distrofina induz vários ciclos de regeneração celular o que resulta na substituição das células danificadas por células semelhantes. Contudo, após vários ciclos, sucede a transformação de tecido muscular em tecido fibrótico. Na realidade, a fibrose é a característica histopatológica *major* em qualquer distrofia muscular. (8)

2.2. Distrofia muscular de Duchenne

2.2.1. Introdução

Outrora considerada uma patologia sem esperança, com o desenvolvimento e maior conhecimento sobre esta doença, de facto reconhecem-se hoje várias intervenções passíveis de alterar a história natural da DMD de forma que a maioria dos pacientes espera viver até à idade adulta. (16)

Apesar do epónimo, Distrofia Muscular de Duchenne, ser utilizado para referir aquela que é a mais comum e mais grave das distrofias musculares da infância, na verdade, Duchenne não foi o primeiro a descrever esta patologia. (17) A DMD foi originalmente descrita por Edward Meryon, que relatou a apresentação clínica da doença: iniciava-se na infância com fraqueza e atrofia muscular progressiva e, em última instância, resultava numa morte prematura na adolescência. Ele demonstrou também a existência de um padrão familiar e a predileção pelo género masculino. Ainda evidenciou que esta era uma patologia muscular, ao verificar que não existiam alterações na medula espinhal. Os seus achados histológicos permitiram-lhe concluir ainda que o sarcolema estava danificado. Esta informação é de extrema relevância, tendo em consideração que hoje sabemos que o defeito primário desta patologia reside no sarcolema. No entanto, os achados de Meryon foram negligenciados por vários anos. (1) De facto, a doença ficou associada a Duchenne que, cerca de vinte anos mais tarde, publicou uma descrição histológica completa de biópsias musculares de treze pacientes. Ele atribuiu à patologia o nome de paralisia muscular pseudohipertrófica, designação que evidencia as características principais da doença. Já o termo distrofia muscular foi adotado por Erb (1884) que definiu a doença como uma degeneração muscular primária. (9)

2.2.2. Epidemiologia

A DMD é a mais comum das distrofias musculares. (18) De facto, esta é uma das doenças genéticas que mais frequentemente afetam o ser humano. (19) É uma doença herdada recessivamente, associada ao cromossoma X, daí os indivíduos do género masculino manifestarem a doença e os do género feminino serem essencialmente portadores da

mesma.(20) Apresenta uma incidência global estimada em 1 caso por cada 3500 nascidos do género masculino. Tem uma prevalência de cerca de 6 casos por cada 100000 nascidos do género masculino.(18) Aproximadamente 2/3 dos casos são hereditários e 1/3 são esporádicos em resultado de mutações que surgem *de novo*. (20)

2.2.3. História natural da DMD

Na DMD, o início da doença muscular sintomática ocorre entre as idades de um e cinco anos. (6) Habitualmente evidenciam-se sinais precoces de atraso do desenvolvimento motor e fraqueza nos músculos esqueléticos dos rapazes afetados, de tal forma que cerca de 50% destes não caminha de forma independente aos 18 meses de idade. (9,16) A fraqueza muscular afeta essencialmente os músculos proximais e é progressiva. (1) De facto, verifica-se que os músculos proximais são invariavelmente afetados antes dos músculos distais, e que os membros inferiores são atingidos mais gravemente que os superiores. (21) Assim, estes pacientes apresentam essencialmente alterações da marcha, desequilíbrios frequentes, quedas e ainda dificuldade em subir escadas. (6) Os meninos apresentam uma marcha caracteristicamente cambaleante e caminham com uma base alargada associada a lordose lombar, e podem a partir de uma fase inicial andar nas pontas dos pés, devido à fraqueza bilateral nos músculos proximais da cintura, quadril e pernas. (6,21)

Em resultado da fraqueza muscular proximal, particularmente fraqueza nos músculos extensores do joelho e do quadril, (1) as crianças têm dificuldade em levantar-se do chão e precisam utilizar as mãos como apoio nas suas pernas, sucessivamente nos diferentes segmentos dos membros inferiores, de baixo para cima, até à posição ereta (sinal de Gowers). (6) Na realidade verifica-se que o clássico sinal de Gowers está invariavelmente presente nestes casos. (16) Assim, à medida que a doença progride a criança apresenta dificuldade na realização de atividades simples, como andar, correr e subir escadas. Além disso, estes pacientes apresentam atrofia muscular, contraturas musculares e uma grave escoliose. (9) A fraqueza muscular é acompanhada pela pseudohipertrofia muscular, que consiste num aumento dos “músculos”, particularmente dos gêmeos, em resultado da infiltração de tecido adiposo e conjuntivo no músculo degenerado. (6)

A doença progride então para fraqueza generalizada da musculatura e ocorre a perda da capacidade de deambular entre os 9 e os 12 anos, sendo que, a partir desta idade a criança requer uma cadeira de rodas. (6) Além da perda da capacidade de deambular, a fraqueza

muscular generalizada também resulta em escoliose e problemas respiratórios, surgindo estes últimos em resultado da fraqueza dos músculos intercostais e diafragmáticos e pela própria escoliose severa. O envolvimento do músculo cardíaco resulta em miocardiopatia, o que acentua ainda mais os graves problemas respiratórios. (9,16)

Outras características destes pacientes são o atraso do desenvolvimento global e da linguagem. (16) Algum grau de déficit cognitivo é comum, com cerca de 20% dos afetados a obterem uma pontuação de QI inferior a 70. (1)

A esperança média de vida para estes pacientes encontra-se entre os 20 e os 30 anos. As principais causas de morte são a insuficiência respiratória e complicações cardíacas. Daí que a expectativa de vida possa ser determinada pelo grau de suporte respiratório disponível. (6)

2.3. Distrofia Muscular de Becker

2.3.1. Introdução

Becker e Kiener (1955) e Becker (1962) descreveram um conjunto de casos afetados por uma distrofia muscular relacionada com o sexo, com um padrão semelhante à distrofia muscular de Duchenne, mas que apresentava um quadro muito mais benigno. De facto, eles verificaram que alguns destes pacientes ainda apresentavam capacidade de deambular aos 20 anos. (21)

Esta forma mais branda de distrofia muscular designa-se por Distrofia Muscular de Becker. (22)

2.3.2. Epidemiologia

A BMD é uma forma alélica da DMD, apresentando por isso diversas semelhanças com a mesma, tal como o facto de ser herdada recessivamente, associada ao cromossoma X. Contudo, é dez vezes menos frequente que a DMD. (22) De facto, apresenta uma incidência global de cerca de 1 caso por cada 18450 nascidos do género masculino. (9)

2.3.3. História natural da BMD

A BMD apresenta um quadro clínico mais heterogéneo que a DMD. (22) A história natural da doença altera-se em conformidade com a mutação no gene DMD e a quantidade de proteína distrofina expressa nos músculos. (9)

Em geral, os pacientes com BMD desenvolvem sintomas músculo-esqueléticos mais tardiamente do que os pacientes com DMD. (9) A BMD apresenta uma distribuição da fraqueza e atrofia musculares semelhante à DMD, contudo a BMD tem um curso mais benigno, com os sintomas iniciais a surgirem em média aos 12 anos. De facto, alguns pacientes não apresentam sintomas até mais tardiamente. (1) Durante a primeira década de vida, habitualmente os pacientes não apresentam qualquer manifestação clínica, exceto por um aumento da creatina quinase (CK). Entre os 10 e os 15 anos os pacientes evidenciam anomalias na marcha, com uma marcha cambaleante. Entre os 15 e os 20 anos, a fraqueza muscular progride e desenvolvem hipertrofia dos gêmeos. Durante a terceira década os pacientes apresentam dificuldades em subir escadas e realizar trabalhos manuais. As anomalias cardíacas surgem também nesta altura. (22) A perda da capacidade de deambular também varia consideravelmente, com muitos pacientes a manterem a deambulação até à terceira ou quarta décadas de vida, ou mesmo até mais tardiamente. (9) Alguns casos, à semelhança da DMD, apresentam algum grau de défice cognitivo. (1)

2.4. Mulheres portadoras de mutação

Mais de 90% das mulheres portadoras de mutação no gene DMD são assintomáticas. Contudo, cerca de 8% a 10% das portadoras, apresentam algumas manifestações *minor* da doença. (16)

Assim, podem apresentar algum grau de fraqueza muscular que é frequentemente assimétrica, e pode-se desenvolver na infância ou ser evidente apenas na vida adulta. Esta pode ser lentamente progressiva ou permanecer imutável no tempo. De ressaltar ainda que as mulheres portadoras podem desenvolver miocardiopatia dilatada, mesmo na ausência aparente de fraqueza muscular. (1)

As mulheres portadoras de mutação genética são heterozigóticas para a expressão do gene distrofina. Como tal, apresentam um maior risco de desenvolver doenças dos músculos-esqueléticos e cardiomiopatia. O envolvimento dos músculos-esqueléticos tem sido relatado em até 24% de portadoras de DMD e 20% das portadoras de BMD. Mesmo na ausência de envolvimento dos músculos esqueléticos, o risco de miocardiopatia é de pelo menos 10%. Cerca de 41% das portadoras de DMD e 27% das mulheres portadoras de BMD apresentam anomalias no ecocardiograma ou no eletrocardiograma. A cardiomiopatia dilatada foi identificada em cerca de 7% a 8% das portadoras de DMD (na faixa etária entre 18 e 69 anos). Anomalias no ECG semelhantes às identificadas nos rapazes com DMD foram identificadas em 50% das portadoras de DMD e em 40% das portadoras de BMD. A insuficiência cardíaca em portadoras de DMD e BMD é rara. Recomenda-se que as portadoras de DMD e BMD realizem um ecocardiograma e um ECG no momento do diagnóstico ou após atingirem os 16 anos. Estes devem ser realizados pelo menos a cada cinco anos, ou mais frequentemente se forem identificadas anomalias. Portadoras com sintomas músculo-esquelético ou sintomas cardíacos devem ser avaliadas com mais frequência. O diagnóstico genético dos pacientes com DMD é muito útil e deve ser determinado para ajudar a identificar as portadoras entre os parentes do sexo feminino. (6,23)

Apesar de ser um evento raro, de facto, uma mulher portadora de mutação pode apresentar as características clínicas típicas de pacientes com DMD, em consequência de alterações no padrão de inativação no cromossoma X. (20)

2.5. Cardiomiopatia dilatada familiar associada ao cromossoma X

Embora o envolvimento cardíaco esteja invariavelmente associado com a DMD e a BMD, na verdade um conjunto de raras mutações no gene DMD estão associadas ao desenvolvimento quase exclusivo de patologia cardíaca. (10) A cardiomiopatia dilatada associada ao cromossoma X (XLDCM) é, assim, uma forma alélica da DMD e da BMD, daí estar também ela associada a mutações no gene da distrofina. A XLDCM difere das DMD e BMD na medida em que os indivíduos afetados com XLDCM apresentam pouca ou nenhuma patologia dos músculos esqueléticos. (6) De facto, o único indício de alterações nos músculos esqueléticos nestes pacientes resulta da alta concentração de creatina quinase no plasma. Todavia também já foi registado um paciente com XLDCM e concentrações de creatina quinase normais. (10) A gravidade da miocardiopatia dilatada é bastante variável. De facto, por um lado podemos ter indivíduos do sexo masculino com miocardiopatia grave e insuficiência cardíaca congestiva iniciadas na adolescência, com uma rápida progressão da insuficiência ventricular. Por outro lado, as mulheres portadoras de mutação habitualmente desenvolvem uma cardiomiopatia mais ligeira anos mais tarde. (6,24)

Embora a XLDCM seja uma doença rara, a análise das mutações que resultam no presente fenótipo tem um enorme interesse na medida que indica diferenças no processamento do RNA mensageiro entre o músculo esquelético e cardíaco. Existem duas grandes categorias de mutações nestes pacientes: as mutações que afetam a transcrição da distrofina ou o *splicing* especificamente no coração e pequenas deleções *in frame* ou mutações *missense* que afetam preferencialmente ou mesmo exclusivamente o músculo cardíaco. Assim, nestes pacientes ocorre a perda da isoforma muscular no músculo cardíaco e esquelético. Todavia, ocorre a regulação positiva das isoformas do cérebro e de Purkinje nos músculos esqueléticos, mas não no músculo cardíaco. Estes achados sugerem que as isoformas do cérebro e de Purkinje compensam, em casos específicos, a ausência de distrofina nos músculos esqueléticos mas não no cardíaco. (10) A distrofina normalmente apresenta uma distribuição equitativa nos músculos esqueléticos e cardíaco. Contudo, a concentração de distrofina está significativamente diminuída no músculo cardíaco dos indivíduos acometidos por esta patologia, mas está presente em quantidades normais nos músculos esqueléticos dos mesmos. (25)

2.6. Diagnóstico

2.6.1. Introdução

Um diagnóstico rápido e preciso é de extrema importância, visto permitir que intervenções adequadas sejam implementadas. O objetivo é tentar, assim, minimizar o impacto de um processo diagnóstico prolongado. (26)

Assim, suspeita-se de distrofinopatias sempre que não existindo história familiar se evidencia um óbvio atraso no desenvolvimento da marcha autónoma (após os 16-18 meses), ou a presença do sinal de Gowers. Se por outro lado existirem antecedentes familiares qualquer observação de anomalias na função muscular numa criança do género masculino, deve levantar a suspeita. Ainda se se detetar um nível aumentado da CK, testada por indicações diversas, ou se existir um nível aumentado de transaminases (ALT e AST, que também são produzidas por células musculares, além das hepáticas) deve ser colocada esta hipótese diagnóstica. (26)

2.6.2. Exame físico

Em caso de suspeita de distrofinopatia, o primeiro passo a realizar na avaliação destes pacientes consiste em realizar o exame físico. Este inclui observar a criança tentar correr, saltar, subir escadas e levantar-se do chão. De facto, deste modo evidenciam-se sinais comuns, como anomalias na marcha com quedas frequentes, dificuldade em levantar-se do chão, andar nas pontas dos pés, e a pseudohipertrofia dos gêmeos. O exame físico pode revelar ainda diminuição ou ausência dos reflexos musculares e a presença do sinal de Gowers positivo. (27)

2.6.3. Concentração de creatina quinase e de piruvato quinase no soro

A elevação maciça da creatina quinase no soro é um achado não específico, mas que se encontra invariavelmente presente. De facto, todos os pacientes com DMD e BMD apresentam níveis séricos elevados de CK e PK desde o nascimento. Estas alterações precedem o início dos sinais clínicos. (27)

As enzimas são libertadas em resultado da degeneração das fibras musculares, sendo que os seus níveis diminuem com a progressão da doença. Os níveis máximos destas enzimas no soro refletem a degeneração muscular ativa. Por outro lado, a taxa de declínio por ano reflete a perda progressiva de massa muscular. (27)

Embora as enzimas séricas estejam elevadas desde o nascimento, nos pacientes com DMD observam-se as atividades máximas destas entre os 2 e os 5 anos de idade. Para a BMD, os níveis máximos de enzimas foram observados entre os 10 e os 15 anos de idade. Assim, a degeneração muscular ativa ocorre, em média, 10 anos mais tarde na BMD em comparação com a DMD. De ressaltar ainda que as atividades médias das enzimas são muito menores na BMD do que as encontradas para pacientes com DMD, quando comparadas todas as faixas etárias. De facto, conclui-se que o aumento das enzimas no soro está correlacionado com a gravidade do fenótipo. (27)

A taxa de diminuição das enzimas no soro demonstrou uma correlação mais forte com a progressão do processo distrófico do que a idade do paciente. De facto, foi observada uma redução de cerca de 18% por ano nos níveis de CK e PK no soro, em pacientes com DMD. Por outro lado, uma taxa de declínio menor foi observada na BMD (6% para CK e 7% para PK). Assim, a taxa de perda de massa muscular é significativamente maior na DMD do que na BMD. (27)

Portanto, a determinação dos níveis séricos pode representar um teste preliminar importante para discriminar, entre uma população de pacientes jovens, se estes estão em risco de desenvolver um fenótipo grave ou leve. (28)

2.6.4. Estudo molecular

Os resultados dos testes genéticos fornecem a informação necessária para o aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal, e para o desenvolvimento de futuras terapias específicas para determinada mutação. (26)

A realização de testes para detetar se existe alguma mutação no gene DMD, numa amostra de sangue periférico, é sempre necessária, mesmo que a DMD já tenha sido confirmada pela ausência de expressão da proteína distrofina numa biópsia muscular. (26)

A confirmação molecular de uma distrofinopatia resulta da evidência de uma variante claramente patogénica do gene DMD. A ausência de uma mutação no gene DMD reduz a probabilidade de um paciente possuir uma distrofinopatia. (29)

Diferentes tipos de mutações no gene DMD constituem a base genética para as distrofinopatias. (26) Deleções ou duplicações de exões completos, na grande maioria dos casos, podem ser consideradas patogénicas. A gravidade dos sintomas clínicos, associados com estas mutações, varia dependendo da quantidade e de quais os exões afetados. Todavia, o fator principal que determina a gravidade dos sintomas é o efeito da mutação no *reading frame*. De facto, deleções que perturbem o *reading frame* normalmente estão associadas ao fenótipo mais grave, a DMD, enquanto aquelas que deixam o *reading frame* intacto apresentam um fenótipo menos grave, a BMD. Esta hipótese do *reading frame* é consistente em cerca de 92% dos casos. (29)

As deleções de exões completos são o tipo predominante de mutação no gene DMD (cerca de 65% dos casos), daí que a estratégia inicial de diagnóstico molecular consista em escolher um método capaz de detetar a maioria das deleções. (29)

Atualmente existem diversos métodos passíveis de serem utilizados. (26) No entanto, nenhuma das técnicas está universalmente disponível. (29)

O PCR multiplex é um método amplamente disponível de baixo custo. Todavia só permite detetar deleções e não analisa a totalidade do gene. (26) De facto, o PCR multiplex amplifica essencialmente os exões mais frequentemente perdidos, permitindo assim que cerca de 98% de todas as deleções do gene DMD sejam detetadas. Contudo, este ensaio não caracteriza os pontos terminais de todas as deleções, uma vez que não testa todos os exões. Quando o ponto terminal de uma deleção não é determinado pelo sistema de PCR multiplex a ser utilizado, é

vantajoso usar ensaios de PCR adicionais para caracterizar a extensão da deleção, sempre que possível. (29,30)

Na verdade, os ensaios quantitativos abrangendo todos os exões proporcionam uma melhoria evidente na taxa de detecção de mutações. Assim, detetam todas as deleções de exões completos, e além disso demonstram ainda as duplicações de exões completos (responsáveis por cerca de 10% das mutações no gene DMD). Estes ensaios permitem ainda caracterizar os pontos terminais da maioria dos rearranjos e podem ainda ser utilizados para realizar testes nas mulheres portadoras de mutação. Dos métodos quantitativos disponíveis, o MLPA (*“multiplex ligation-dependent probe amplification”*) é atualmente o método mais utilizado. (29)

Uma outra abordagem quantitativa desenvolvida recentemente permite analisar o gene DMD com alta resolução. Designa-se de CGH (hibridação genómica comparativa). Este método analisa todo o gene DMD, incluindo todos os exões e intrões. Assim, oferece uma taxa de detecção de mutações ligeiramente superior ao MPLA, e a outros testes baseados unicamente na análise de exões. (29)

Se a análise por uma ou mais destas técnicas conduz à identificação e caracterização de uma mutação do gene DMD, então não é necessário qualquer ensaio adicional. (26) Mas, se nenhuma deleção ou duplicação for encontrada, o diagnóstico clínico não pode ser nem confirmado nem excluído. Se as características clínicas, a história familiar, e os resultados da biópsia muscular sugerem uma distrofinopatia, então, outros testes devem ser realizados para identificar uma mutação patogénica. (29)

Assim, o sequenciamento genético da distrofina deve ser feito para procurar por mutações pontuais ou por pequenas deleções ou inserções. (26) A sequenciação genética pode ser realizada por RT-PCR a partir de cDNA derivado do RNA muscular. (29)

Neste momento, não é possível refutar um diagnóstico de uma distrofinopatia com base nos resultados da análise genética, uma vez que nenhum protocolo de detecção de mutações que se encontra atualmente disponível apresenta 100% de sensibilidade. No entanto, se uma mutação no gene DMD não foi identificada num doente suspeito de possuir uma distrofinopatia, diagnósticos alternativos talvez devam ser equacionados, dependendo dos resultados de outros exames realizados e das evidências clínicas apresentadas. (29)

2.6.5. Biópsia muscular

A biópsia muscular deve ser equacionada nos pacientes, dependendo da situação clínica, da disponibilidade dos testes genéticos, e das instalações em que o paciente é assistido. (26)

Apesar dos diferentes tipos de distrofias musculares não poderem ser distinguidos com base na histologia muscular, os estudos histopatológicos permitem a identificação de um conjunto de características importantes quando utilizadas em conjunto com a informação clínica. De facto, características tais como necrose das fibras musculares e regeneração, fibrose e infiltração de gordura, inflamação e fibras vacuolizadas observadas em secções de biópsia não são específicas de qualquer distrofia muscular. (31,32)

Assim, a biópsia muscular não é um procedimento indispensável, se o diagnóstico genético foi obtido anteriormente, tendo em consideração que este procedimento é visto como traumático. No entanto, a realização de testes genéticos após um diagnóstico por biópsia muscular é obrigatória. (26)

Se os testes genéticos foram realizados e não se conseguiu identificar uma mutação, mas o paciente apresenta concentrações de creatina quinase aumentadas e evidenciam-se sinais ou sintomas consistentes com distrofinopatias, então o próximo passo do algoritmo diagnóstico é a realização de uma biópsia muscular. (26)

De facto, em diversos centros de diagnóstico a biópsia muscular não é realizada como rotina na determinação do diagnóstico de distrofinopatias, se o teste genético for positivo e o fenótipo clínico consistente. A biópsia muscular realiza-se então somente quando o teste genético é negativo, ou o fenótipo clínico é atípico. Contudo existem alguns autores que ainda hoje defendem que a biópsia muscular permaneça como um método de investigação de rotina nestes pacientes. (33)

À observação por microscopia denotam-se alterações precoces, como fibras musculares degenerativas necróticas com invasão de macrófagos, bem como grupos de fibras musculares em regeneração. O aumento da variabilidade do tamanho das fibras musculares também é assinalável, inicialmente com um tamanho maior do que o normal, e à medida que a doença progride então apresentam fibras menores do que as fibras normais. Eventualmente ocorre a substituição significativa de fibras musculares por tecido conjuntivo e gordura. (33)

Os principais testes efetuados sobre o material recolhido pela biópsia muscular são a imunohistoquímica e o *imunoblot*. (26)

Os testes imunohistoquímicos utilizam anticorpos para detetar a proteína distrofina nas amostras recolhidas por biópsia muscular. Estes ensaios são capazes de detetar tanto anomalias na quantidade como na qualidade da distrofina. Cerca de 95% dos pacientes com diagnósticos diferentes de DMD e BMD apresentam fenótipos normais de distrofina. Por outro lado, cerca de 92% dos pacientes diagnosticados com DMD e BMD apresentam fenótipos de distrofina anormais. (34,35)

De facto, as anomalias quantitativas estão associadas a um fenótipo clínico muito mais grave que as anomalias qualitativas. Assim, a maioria dos pacientes com DMD (cerca de 92%) apresentam pouca ou nenhuma quantidade de distrofina, com os níveis detetados a serem inferiores a 3% do normal. Já a maioria dos pacientes com BMD (cerca de 67%) apresentam mais frequentemente anomalias qualitativas, ou seja, a proteína distrofina apresenta-se com um tamanho menor ou maior que o normal. (34)

2.6.6. Eletromiografia

Os estudos de eletromiografia fazem parte do tradicional processo de avaliação de uma criança com suspeita de doença neuromuscular. (26) Contudo, atualmente a eletromiografia e os estudos de condução nervosa raramente são necessários no diagnóstico de distrofinopatias. (33)

A eletromiografia permite diferenciar patologias de origem miopática e neurogénica. (31) Assim, nestes casos detetam-se achados de eletromiografia miopáticos, apresentando essencialmente potenciais de unidade motora polifásicos, com curta duração e baixa amplitude, principalmente nos músculos proximais. Atividade espontânea anormal como potenciais de fibrilhação e descargas repetitivas complexas podem ser detetadas devido à deservação dos músculos necróticos. Ao longo do tempo as unidades motoras tornam-se muito pequenas e algumas áreas ficam eletricamente silenciosas. À medida que a doença progride, os potenciais de ação muscular compostos diminuem em amplitude. (33,36)

Contudo, este método de diagnóstico não apresenta capacidade de realizar o diagnóstico de uma patologia específica em pacientes com elevação da creatina quinase, daí que na atualidade, já não seja muito relevante no estudo das distrofinopatias. (31)

2.7. Gestão e Tratamento das distrofinopatias

2.7.1. Introdução

Um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da esperança de vida dos pacientes com DMD está provavelmente relacionado com a implementação de uma assistência coordenada multidisciplinar. (37)

A DMD é uma doença multissistémica. Portanto, durante ou logo após o diagnóstico o paciente deve ser cuidado por uma equipa multidisciplinar especializada. De facto, é necessário coordenar os diferentes especialistas envolvidos no cuidado dos pacientes, tais como o neurologista, pneumologista, cardiologista, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. São incentivadas no mínimo duas consultas anuais para acompanhar as alterações do estado de saúde e diminuir o número de internamentos hospitalares. (37,38) Estas avaliações têm como objetivos identificar as áreas de carência dos pacientes e planejar intervenções com intuito preventivo para otimizar o estado físico, social e intelectual da criança. (38) Contudo, logo após o diagnóstico, impõe-se um acompanhamento imediato para apoiar adequadamente a família e identificar as intervenções necessárias, incluindo o aconselhamento genético, a educação, as intervenções de fisioterapia e considerações sobre o tratamento a realizar. (38)

2.7.2. Glucocorticoides

Atualmente, os glucocorticoides são o tratamento mais eficaz, se não mesmo o único tratamento disponível para a DMD. Embora o mecanismo de ação dos corticoides seja ainda parcialmente desconhecido, vários estudos têm demonstrado que eles abrandam a deterioração da resistência e da função muscular, reduzem o risco de escoliose, estabilizam a função respiratória e, possivelmente, também a função cardíaca. (38)

Ensaio clínico randomizado demonstraram que o tratamento com prednisolona pode estabilizar a força e a função musculares entre 6 meses a 2 anos. De facto, verificou-se o

prolongamento da capacidade de caminhar, preservação da função respiratória, redução da incidência de escoliose e cardiomiopatia em pacientes com DMD que toleraram doses diárias de corticosteroides a longo prazo. Os regimes de tratamento diários com esteroides, contudo, estão associados a efeitos secundários significativos, nomeadamente fraturas vertebrais, que ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. (39)

Apesar das incertezas sobre a segurança a longo prazo do tratamento com corticosteroides na DMD, de facto estes alteram a história natural da doença, no que concerne à deambulação, cardiomiopatia, função respiratória e escoliose. (39)

A melhor altura para iniciar a terapêutica com corticoides permanece controversa. (38) De facto, não existem *guidelines* globalmente aceites sobre qual o melhor momento para iniciar a terapia com glucocorticoides num paciente com DMD que deambula. (26)

Esta decisão deve ser individualizada, tendo em consideração a idade, o estado funcional e a existência de fatores de risco para os efeitos colaterais dos corticoides. (38)

Iniciar o tratamento com glucocorticoides não é recomendado numa criança que ainda está a adquirir capacidades motoras, especialmente quando ainda tem menos de 2 anos de idade. (26)

O paciente típico com DMD continua a evidenciar progressos nas capacidades motoras até aos 4 a 6 anos de idade, embora a um ritmo mais lento do que os seus pares. O eventual uso de glucocorticoides deve ser discutido com os cuidadores, nesta fase, antes de atingir o *plateau* das capacidades motoras e posterior declínio. A fase de *plateau*, que pode durar apenas alguns meses, identifica-se quando já não existem progressos na atividade motora, mas antes de esta diminuir. (26) Mais frequentemente preconiza-se a introdução dos glucocorticoides na fase de *plateau* do desempenho motor da criança, que geralmente é entre os 4 e 8 anos de idade. (38) Iniciar os esteroides na fase de declínio total das capacidades motoras ou quando a deambulação é já marginal ainda é recomendado, mas apresenta benefícios mais limitados. (26) O objetivo da utilização de glucocorticoides na criança que ainda mantém a capacidade de deambular é a preservação de locomoção e a minimização das complicações respiratórias, cardíacas e ortopédicas. (26)

Especialistas consideram que se os pacientes utilizavam glucocorticoides enquanto mantinham a capacidade de caminhar, então devem continuar a medicação após a perda da deambulação, com o objetivo de preservar a força dos membros superiores, reduzir a progressão da escoliose, e atrasar o declínio da função respiratória e cardíaca. (26) As indicações para iniciar glucocorticoides em pacientes que não deambulam são mais relativas do que absolutas. Na verdade, a eficácia do tratamento com glucocorticoides na prevenção da escoliose ou na estabilização da função cardíaca ou respiratória nestes casos não é

conhecida. Daí que esta questão merece um estudo mais aprofundado. No entanto, os poucos dados atualmente disponíveis de ensaios clínicos sugerem que a sua utilização pode resultar na estabilização a curto prazo da função pulmonar no paciente que não caminha. (26)

A utilização diária de glucocorticoides é preferida aos regimes alternativos. A prednisolona e o deflazacort atuam de forma semelhante. Nenhum apresenta um efeito claramente superior ao outro no que concerne em alterar o declínio na função motora, respiratória, ou cardíaca. (26) O deflazacort pode ser preferido à prednisolona em alguns pacientes, devido à redução do risco de ganho de peso. A dose inicial recomendada para a prednisolona é de 0,75 mg/kg por dia e para o deflazacort é de 0,9 mg/kg por dia, administrados pela manhã. (26) Doses superiores a 30 mg/dia de prednisolona e 36 mg/dia de deflazacort estão contraindicados devido ao elevado risco de efeitos secundários, tendo em vista a administração a longo prazo. (38)

Uma monitorização atenta dos efeitos secundários associados aos esteroides é crucial quando a criança inicia a corticoterapia crónica. (26) Os efeitos colaterais mais comuns dos corticosteroides incluem ganho de peso, problemas de comportamento e osteoporose. (38)

2.7.3. Fisioterapia

Os fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, com experiência em doenças neuromusculares, desempenham um papel crucial na gestão dos pacientes com DMD. O processo de avaliação física destes pacientes tem como objetivo determinar a taxa de progressão da doença e simultaneamente identificar possíveis intervenções necessárias no futuro. Os programas de fisioterapia devem ser adaptados ao estágio da doença, às necessidades individuais, à tolerância e à resposta ao tratamento dada pelo paciente. (38)

Não existem *guidelines* sobre quais os exercícios mais apropriados para estes pacientes. Contudo, as orientações dos especialistas apontam para a necessidade da prática de exercício regular, incluindo atividades aeróbicas submáximas, como natação, enquanto exercícios mais duradouros e exigentes são inadequados e podem mesmo acelerar as lesões musculares. Assim, os pacientes devem ser incentivados a realizar atividades físicas que possam gerir de acordo com a idade e estágio da doença. De referir ainda que é muito importante estar atento a qualquer dor de origem muscular significativa ou à presença de mioglobínúria após o exercício, visto estes poderem ser indícios de lesão muscular induzida pelo exercício. (38)

Os alongamentos passivos e ativos devem ser realizados de preferência diariamente e no mínimo entre 4 a 5 dias por semana. Os exercícios devem ser centrados essencialmente nos tornozelos, joelhos e quadris desde os estágios iniciais da doença e incluir alongamentos dos membros superiores (dedos, punhos, cotovelos e ombros) durante a fase não deambulante do paciente. (38)

As ortóteses tornozelo/pé (AFO) devem ser prescritas precocemente com o intuito de prevenir as contraturas. A utilização destas é recomendada durante toda a vida. O uso de AFO à noite é recomendado em crianças que deambulam e podem ser usadas durante o dia se o paciente utiliza a cadeira de rodas em tempo integral. Dispositivos como as ortóteses joelho/tornozelo / pé (KAFO), bem como a correção cirúrgica das contraturas articulares, devem ser decisões individualizadas. (38)

As cadeiras de rodas devem ser consideradas com antecedência e fornecidas quando a deambulação funcional declina, para assim melhorar a mobilidade e independência dos pacientes. (38)

2.7.4. Ortopedia

Os pacientes com DMD apresentam uma saúde óssea débil, em resultado da fraqueza muscular, mobilidade reduzida e toma de corticosteroides. (38)

A escoliose progressiva é uma complicação *major*, comum nos pacientes que não efetuam tratamento com corticosteroides. Esta está associada a problemas posturais, dores e insuficiência respiratória devido à deformidade da coluna vertebral. Todos os pacientes dependentes de cadeira de rodas devem realizar uma radiografia da coluna vertebral como avaliação inicial, para comparação no futuro. As fraturas vertebrais são relativamente comuns nos pacientes com DMD que efetuam tratamento com corticosteroides a longo prazo. Daí a necessidade de uma monitorização cuidadosa e adequada. A realização de DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*) anual é utilizada para monitorizar a densidade mineral óssea. A radiografia da coluna vertebral deve ser considerada se a criança refere dores na região dorsal depois de uma queda ou quando o *Z-score* da densitometria óssea (ajustado para o tamanho da criança) é inferior a -2.0. (38)

Assim, aconselham-se estes pacientes a terem uma ingestão adequada de cálcio como profilaxia para a osteoporose. O défice de vitamina D deve ser corrigido com a suplementação

adequada. As fraturas de ossos longos devem ser tratadas com mobilização precoce e reabilitação para permitir a recuperação funcional e a fixação cirúrgica deve ser considerada com o intuito de encurtar a convalescença. Os bifosfonatos orais podem ser prescritos profilaticamente, contudo atualmente não existem evidências para o uso rotineiro desse tratamento. A realização de cirurgia da coluna vertebral deve ser considerada caso sejam evidentes deformidades graves da coluna vertebral, para, assim, evitar uma maior deterioração da mesma, reduzir a dor e atrasar o declínio da função respiratória. (38)

2.7.5. Pneumologia

Apesar dos inúmeros progressos no tratamento da insuficiência respiratória terem um impacto significativo na sobrevivência destes pacientes, de facto ainda hoje, as complicações resultantes da fraqueza dos músculos respiratórios permanecem a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com DMD. Essas complicações são habitualmente evitáveis com a realização de avaliações regulares da função respiratória. (38)

O envolvimento respiratório correlaciona-se com a gravidade da fraqueza muscular generalizada e manifesta-se normalmente após a perda da mobilidade. Nos estágios em que o paciente mantém a capacidade de deambular, a avaliação da função pulmonar é realizada por espirometria através da medição da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado (FEV1) e do *peak cough flow*. Esta avaliação deve ser realizada anualmente, para permitir a familiaridade com o teste e equipamentos. Um follow-up mais pró-ativo (pelo menos a cada 6 meses) é obrigatório nos estágios não deambulantes, quando a CVF diminui abaixo de 80% e em doentes com idade superior a 12 anos. Outras fases críticas incluem o desenvolvimento de sintomas de insuficiência respiratória, cefaleias matinais e sonolência, falta de apetite, cansaço, sonolência diurna e dificuldades em remover secreções acumuladas. A presença de sintomas de insuficiência respiratória, a redução do *peak cough flow* e o declínio da CVF implicam a realização de novos exames complementares, incluindo a oximetria de pulso, a polissonografia e encaminhar o paciente para um pneumologista. A incapacidade em manter SpO2 superiores a 95% impõe que se considere a hospitalização. (38)

A vacina pneumocócica e a imunização contra o vírus influenza devem ser realizadas por todos os pacientes com DMD, mesmo se realizam tratamento com corticoides. Os antibióticos são necessários em caso de infeções pulmonares, se a oximetria de pulso demonstra uma SpO2 inferior a 95% em ar ambiente ou se existem culturas positivas e devem ser considerados

em pacientes com insuficiência respiratória e infecções das vias aéreas superiores com o intuito de evitar complicações. (38)

Existe um conjunto de medidas destinadas a promover a saúde respiratória nestes pacientes. Estas centram-se na necessidade progressiva de melhorar a limpeza das vias aéreas, melhorar a eficácia da tosse e apoiar a ventilação, inicialmente à noite, mas depois também durante o dia. A limpeza eficaz das vias aéreas é fundamental para prevenir a pneumonia e a atelectasia e deve ser um objetivo primário da gestão respiratória destes pacientes. A utilização de oxigénio deve ser evitada ou usada com cautela, uma vez que pode prejudicar a capacidade respiratória central, exacerbando a hipercapnia e mascarando a causa subjacente do desconforto respiratório. A ventilação não-invasiva (VNI) tem provado reduzir a morbilidade e a mortalidade precoce associada à DMD, aliviando os sintomas e prolongando a sobrevivência destes pacientes. (38)

2.7.6. Cuidados nutricionais

Os cuidados nutricionais nestes pacientes dependem da idade, da fase da doença e dos tratamentos concomitantes. O excesso de peso ou obesidade são comuns entre os pacientes com DMD que efetuam terapia com corticosteroides. A desnutrição e perda de peso podem ser graves problemas nas fases mais avançadas da doença, devido à fraqueza muscular orofaríngea e conseqüente disfagia. (38)

O peso deve ser monitorizado regularmente. O ganho de peso excessivo tem impacto na mobilidade, na função cardíaca e respiratória. O aconselhamento dietético deve ser facultado a todos os pacientes antes de iniciarem esteroides, e deve-se considerar a capacidade física e a capacidade de deambular. A metformina tem sido sugerida para controlar o ganho de peso em pacientes com obesidade e intolerância à glicose, contudo são necessários mais estudos para demonstrar se a relação risco/benefício é favorável. (38)

Numa fase mais avançada da doença evidenciam-se perda de peso (mais de 10%), refeições muito prolongadas, episódios de engasgos ou tosse persistente com as refeições. A pneumonia por aspiração contribui efetivamente para a morbilidade e mortalidade em adultos jovens com DMD. A alimentação através de um tubo nasogástrico pode ser necessária em estágios tardios e deve ser discutida com o paciente e a sua família. Na verdade, a disfunção cardíaca e as dificuldades respiratórias também podem contribuir para a perda de peso progressiva e,

portanto, impõe-se uma abordagem multidisciplinar dos problemas nutricionais nestes pacientes. (38)

2.7.7. Novos tratamentos

Os progressos alcançados na compreensão da genética molecular e da patogénese da DMD têm conduzido, nos últimos anos, ao desenvolvimento de estratégias experimentais novas e promissoras para o tratamento da DMD. Alguns desses novos agentes estão atualmente nas fases iniciais de ensaios clínicos. Diferentes abordagens, incluindo a terapia génica e celular e as abordagens específicas para a mutação específica, foram desenvolvidas para tentar corrigir o defeito genético nestes pacientes e restaurar a distrofina na membrana das fibras musculares. Nesse sentido, os oligonucleotídeos *antisense* têm demonstrado resultados promissores em estudos pré-clínicos. As terapias com células estaminais apresentam resultados interessantes em estudos pré-clínicos. Outras abordagens farmacêuticas incluem a sobre-regulação de proteínas alternativas, tais como utrofina, ou a utilização de agentes que estimulam o crescimento e a regeneração dos músculos distróficos (IGF-1, TGF-beta). Estas estratégias têm a vantagem de não serem específicas para qualquer mutação e, portanto, podem ser amplamente aplicáveis. Outras drogas estão em fase de investigação para melhorar a força muscular, a função respiratória ou cardíaca e resultados dos ensaios clínicos são aguardados ansiosamente. (38)

3. Alterações cardíacas

3.1. Introdução

Os pacientes com DMD ou BMD apresentam, além da patologia que afeta os músculos esqueléticos, patologias cardíacas que se caracterizam pelo declínio progressivo na fração de ejeção. (40) A compreensão da fisiopatologia das doenças cardíacas associadas à DMD é crucial para a melhor gestão das mesmas. (4)

A miocardiopatia torna-se clinicamente evidente durante os primeiros anos da adolescência, apesar das alterações no miocárdio poderem ser evidenciadas por técnicas de imagem não invasivas muito mais precocemente. (40) De facto, a miocardiopatia está presente a nível celular ou histológico muito precocemente, contudo, as anomalias no ecocardiograma, a miocardiopatia dilatada clinicamente manifesta e os sintomas cardiovasculares são geralmente protelados até à segunda década de vida nas DMD e XLDCM e até à terceira década de vida na BMD. (5)

A incidência de miocardiopatia aumenta com a idade, sendo que cerca de 25% dos pacientes com DMD apresentam miocardiopatia aos 6 anos de idade e aproximadamente 59% são afetados entre as idades de 6 e 10 anos. Na idade adulta, 100% dos pacientes apresentam alterações cardíacas. (4)

Na autópsia, o miocárdio apresenta áreas de hipertrofia, atrofia e fibrose de miócitos. (40) Verifica-se ainda a substituição do miocárdio por tecido conjuntivo e gordura. (5)

Não existe nenhum tratamento eficaz para estas patologias, mas os corticosteroides têm demonstrado alterar a história natural de ambas as manifestações, quer músculo-esqueléticas quer cardíacas. (40)

A patologia cardíaca está presente em cerca de 90% dos pacientes com DMD e BMD, sendo a causa de morte em cerca de 20% dos pacientes com DMD e 50% dos doentes com BMD. (5) Na verdade, os desenvolvimentos alcançados no tratamento da doença respiratória, incluindo os dispositivos de assistência e ventilação mecânica, permitem que estes pacientes, hoje, vivam mais tempo. No entanto, este aumento da esperança de vida possibilitou à doença cardíaca emergir como uma das principais causas de morbilidade e mortalidade destes pacientes. Com esta mudança de paradigma, um novo foco sobre o diagnóstico e tratamento da doença cardíaca é essencial. (41)

3.2. Patogénese

Os defeitos ou ausência da distrofina nos miócitos cardíacos resultam em miocardiopatia dilatada (DCM) através de mecanismos semelhantes aos descritos anteriormente relativos à patologia dos músculos esqueléticos. (9)

Os miócitos cardíacos apresentam um conjunto de características distintas que contribuem para a deterioração do coração quando distrofina está disfuncional ou ausente. De facto, ao contrário dos músculos esqueléticos, o músculo cardíaco contrai repetidamente pelo menos 86400 vezes por dia. Assim, os fluxos de cálcio associados a cada ciclo de contração aceleram o processo de deterioração dos cardiomiócitos quando comparado com o dos músculos esqueléticos. (9) Nos músculos esqueléticos, a ausência de distrofina leva à perda da integridade da membrana e ao aumento da suscetibilidade a danos causados pelas contrações musculares. Esta conduz a um influxo de cálcio extracelular, que pode ativar proteases no interior da célula. A atividade da protease culmina com a morte dos miócitos, necrose, inflamação e fibrose. No coração, juntamente com a integridade da membrana, a perda de distrofina afeta os canais de cálcio tipo-L e os canais iónicos ativados pelo estiramento mecânico. Essas anomalias contribuem para o aumento de cálcio intracelular. (41) O excesso de cálcio pode estimular ainda mais a liberação de cálcio intracelular e a ativação das calpaínas, um grupo de proteases, que vão degradar a troponina I e portanto comprometer a contração dos cardiomiócitos. Eventualmente, a sobrecarga crónica de cálcio conduz à morte dos cardiomiócitos. (9)

Tal como acontece com os músculos esqueléticos, segue-se o mesmo ciclo patológico, com as células inflamatórias e os fibroblastos a provocarem a morte das células do miocárdio e fibrose. (41) O tecido fibrótico é muito inflexível em comparação com o tecido cardíaco normal e, assim, restringe a eficiência da contração do miocárdio. A fibrose começa na parede do ventrículo esquerdo na DMD e na parede do ventrículo direito na BMD, iniciando-se no epicárdio e avançando na parede em direção ao endocárdio. Depois progressivamente atinge a maior parte da metade exterior da parede dos ventrículos. Este padrão de fibrose é exclusivo das distrofinopatias. A região de fibrose irá gradualmente distender, tornar-se mais fina, perder a contratilidade, e resultar em DCM. A dilatação do coração aumenta o volume ventricular esquerdo, diminui a função sistólica, e muitas vezes leva a regurgitação mitral. Todos estes resultam em redução do débito cardíaco e descompensação hemodinâmica. (9)

Com base numa fundamentação científica de 2006 pela *American Heart Association*, miocardiopatia é definida como um " grupo heterogéneo de doenças do miocárdio associado com disfunção mecânica e / ou elétrica. " Assim, quando um paciente com DMD desenvolve

Distrofinopatias: Alterações cardíacas

uma quantidade significativa de fibrose levando à diminuição da função dos cardiomiócitos, clinicamente o paciente apresenta uma cardiomiopatia. (41)

3.3. Diagnóstico

3.3.1. Sintomas

A classificação relativa à insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA) é de difícil aplicação nesta população de doentes, em resultado da doença músculo-esquelética subjacente. (40)

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca são frequentemente subtis. Estes incluem, mas não estão limitados, a perda de peso, vômitos, dor abdominal, perturbações do sono, diminuição do débito urinário, fadiga e incapacidade em tolerar as atividades diárias. A dor torácica é uma queixa comum e embora a maioria seja efetivamente de origem músculo-esquelética, esta não deve ser desconsiderada especialmente quando grave ou persistente. (40) De facto, estes pacientes também podem apresentar episódios de dor torácica em resultado de lesão miocárdica aguda. Estes episódios estão associados a alterações do segmento ST no eletrocardiograma e à presença de biomarcadores cardíacos positivos. (4)

3.3.2. Exame físico

O exame físico nos pacientes com DMD em estado avançado é um verdadeiro desafio em resultado da cifoescoliose, da imobilidade, e da obesidade. (4)

A frequência cardíaca habitualmente é elevada, se estes não forem tratados com B-bloqueadores. (4) Estabelecer qual a frequência cardíaca basal dos pacientes é crucial, visto muitos pacientes com DMD manifestarem taquicardia sinusal de repouso, mesmo na ausência de disfunção ventricular. A etiologia desta taquicardia sinusal não se encontra esclarecida. (40) A hipotensão arterial é comum e reflete a perda de distrofina no músculo liso vascular. A frequência respiratória pode ser elevada no início da doença, mas tende a normalizar no decorrer da doença. (4)

Durante a observação do pescoço, pode ser evidenciada a presença de distensão venosa jugular, em resultado da compressão abdominal devido à escoliose. (4)

Durante a palpação do tórax, pode ser detetado um deslocamento do ponto de impulso máximo (PMI) ínfero-lateralmente devido a um aumento do ventrículo esquerdo. O PMI também pode ser deslocado em consequência da escoliose. Na auscultação cardíaca, habitualmente verifica-se um ritmo regular com a presença dos sons S1 e S2 sem alterações. De facto, ritmos irregulares estão normalmente associados a taquiarritmias auriculares ou a ectopia ventricular. O som S3 torna-se evidente durante a insuficiência cardíaca congestiva aguda e o S4 secundário à disfunção ventricular esquerda. Os sopros de ejeção sistólica e o sopro sistólico regurgitante, geralmente associado à regurgitação pela válvula mitral, são consequência da dilatação do ventrículo esquerdo. (41) O exame respiratório tipicamente mostra diminuição da expansibilidade torácica e do movimento diafragmático durante a inspiração. (4)

3.3.3. Avaliação da função cardíaca

Durante as fases mais precoces das distrofias musculares, habitualmente a miocardiopatia é assintomática, em consequência dos mecanismos de compensação, como a ativação do sistema nervoso simpático. No entanto, quando a reserva funcional do coração é ultrapassada o paciente pode apresentar alguns dos sinais clássicos de cardiomiopatia dilatada. Tendo em consideração que os pacientes com DMD apresentam capacidades físicas limitadas, as alterações patológicas do coração raramente são detetadas até que a doença se encontre num grau bastante avançado. No entanto, a capacidade física dos doentes com BMD é muito variável, daí as manifestações cardíacas nestes pacientes serem muito mais diversas. Nos pacientes com BMD que experienciam um estilo de vida mais ativo, os sintomas cardíacos são frequentemente o motivo da procura de auxílio médico, mesmo antes da fraqueza muscular esquelética ser notada e do diagnóstico de BMD ser constituído. De facto, nos pacientes com BMD que têm uma menor limitação física, a doença cardíaca afeta negativamente a qualidade de vida mais do que os sintomas esqueléticos. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento da miocardiopatia beneficiam profundamente estes pacientes. (9)

A condição cardíaca destes pacientes pode ser avaliada através da realização de um ECG de 12 derivações, de um Holter e de um ecocardiograma. Por sua vez a ressonância magnética (RM) permite a realização de uma avaliação funcional, tal como a tomografia

computadorizada, a cintigrafia, ou a PET. Além disso, a RM permite demonstrar a presença e o grau de fibrose. Dados recentes têm demonstrado a importância da realização da avaliação da função cardíaca imediatamente após o diagnóstico de distrofia muscular. (9)

O meio complementar de diagnóstico *gold standard* para a avaliação da função cardíaca nestes pacientes permanece o ecocardiograma bidimensional. Contudo, as características físicas dos pacientes, incluindo o tórax em forma de barril, o aumento da adiposidade da parede torácica, e a escoliose, fazem com que a realização da ecocardiografia seja difícil. A resolução diminuída da imagem torna a delimitação da fronteira endocárdica mais difícil e favorece erros de medição. No entanto, o ecocardiograma é, hoje, o método de diagnóstico universalmente padronizado para a avaliação da função cardíaca nestes pacientes. (41)

Contudo, em consequência das dificuldades em obter imagens através da ecocardiografia discutidas anteriormente, a ressonância magnética cardíaca é cada vez mais utilizada em pacientes com DMD, sendo este um método de diagnóstico da função cardíaca, não invasivo, sensível e confiável. (41)

3.4. Alterações cardíacas na DMD

Nos pacientes com DMD, os defeitos da condução cardíaca, a miocardiopatia dilatada e hipertrófica são evidentes pela primeira vez no ECG e no ecocardiograma depois dos 10 anos de idade. A maioria dos pacientes desenvolve miocardiopatia dilatada, às vezes precedida por hipertrofia localizada e defeitos de condução isolados. (3)

Muitos dos pacientes com DMD desenvolvem taquicardia sinusal aos 5 anos de idade e alterações da condução cardíaca aos 10 anos de idade. Os padrões de condução irregular vistos num eletrocardiograma de 12 derivações incluem ondas Q profundas nas derivações I, aVL, V5, V6 e, ondas R amplas em V1, e a relação R/S superior a 1. Os intervalos PR curtos são vistos em cerca de 50 % dos pacientes, e o prolongamento do intervalo QT é raro, mas pode também ser observado. O Holter pode detetar taquicardia sinusal em repouso, perda do ritmo circadiano e redução da variação da frequência cardíaca em consequência do aumento da atividade simpática. Com fibrose avançada, detetam-se arritmias mais graves, incluindo a fibrilhação auricular, bloqueio auriculoventricular, taquicardia ventricular, e fibrilhação ventricular. (9)

Nos pacientes com DMD, a fibrose e a dilatação do miocárdio aparecem inicialmente na parede do ventrículo esquerdo posteriormente ao folheto posterior da válvula mitral, e progride inferiormente em direção ao ápice, afetando em última análise, todo o ventrículo esquerdo. A visualização do epicárdio posterior delgado, áreas de discinesia e acinesia, bem como a medição direta da disfunção sistólica e diastólica são possíveis com ecocardiograma ou outros métodos de imagem, como a ressonância magnética. O índice de esfericidade, que se calcula dividindo o comprimento do ventrículo esquerdo pela largura do mesmo, é muito útil na avaliação da forma da câmara ventricular esquerda. Um índice de esfericidade superior a 0,66 sugere a presença de miocardiopatia dilatada. (9)

A doença cardíaca progressiva devido à insuficiência cardíaca congestiva ou morte súbita é causa de morte em 10% a 20% dos pacientes com DMD. Contudo, a mortalidade em resultado de doença cardíaca primária deverá aumentar, considerando os desenvolvimentos na gestão das complicações respiratórias, que tendem a reduzir a mortalidade por causas pulmonares. (3)

3.5. Alterações cardíacas na BMD

Os pacientes com BMD apresentam alterações no ECG semelhantes às observadas nos pacientes com DMD, incluindo ondas Q profundas nas derivações I, aVL e V6, ondas R amplas em V1 e intervalos PR curtos. Outras alterações como bloqueios de ramo, alterações inespecíficas do segmento ST, e ondas T negativas também foram relatadas, assim como arritmias auriculares ou ventriculares. Contudo, divergem dos pacientes com DMD, na medida em que o Holter não demonstra o aumento da ativação simpática. (9)

Nos pacientes com BMD, o coração é invariavelmente afetado e a doença cardíaca pode de facto ser mais pronunciada do que a fraqueza dos músculos esqueléticos. A evidência de anomalias no ECG e ecocardiograma são encontradas em 17% a 74% dos pacientes. A ocorrência de miocardiopatia clinicamente aparente aumenta significativamente com a idade, de 44% em pacientes com menos de 20 anos de idade para 82% em pacientes com mais de 40 anos. Estes pacientes apresentam melhor capacidade física e função respiratória do que os com DMD, logo estes habitualmente sobrevivem tempo suficiente para desenvolver complicações cardíacas. De facto, a mortalidade associada a insuficiência cardíaca congestiva e arritmias é estimada em até 50% dos casos. De referir ainda que os pacientes com BMD apresentam uma alta taxa de transplante cardíaco no primeiro ano após o diagnóstico de miocardiopatia. (3)

3.6. Alterações cardíacas nas portadoras

A prevalência de alterações cardíacas em portadoras de DMD e BMD difere amplamente entre os diversos estudos. Contudo, normalmente estas apresentam características clínicas de doença cardíaca, como a hipertrofia, arritmias ou cardiomiopatia dilatada, em cerca de 40% dos casos. Esta percentagem aumenta significativamente com a idade, passando de 15% nas portadoras de idade inferior a 16 anos para 45% em portadoras de 16 anos e mais velhas. De facto, a dilatação do ventrículo esquerdo (18%) e a miocardiopatia dilatada (8%) foram as anomalias mais frequentemente encontradas no ecocardiograma. A miocardiopatia dilatada foi encontrada unicamente nas portadoras de DMD, enquanto a dilatação do ventrículo esquerdo esteve presente nas portadoras de DMD e BMD. Anomalias no ECG foram identificadas em 47% desta população. No entanto, a insuficiência cardíaca grave pode ser demonstrada em algumas destas mulheres portadoras e precisam da realização de um transplante cardíaco ou culmina numa morte prematura. (3)

3.7. Alterações cardíacas na XLDCM

A XLDCM é um distrofinopatia miocárdica primária. Habitualmente caracteriza-se pela insuficiência cardíaca congestiva em rapazes adolescentes. A doença é rapidamente progressiva resultando numa morte associada à doença cardíaca em cerca de 1 a 2 anos. As mulheres portadoras desta patologia apresentam doença com um início mais tardio, geralmente durante a quinta década de vida, caracterizada por insuficiência cardíaca de progressão lenta. (3)

3.8. Tratamento das alterações cardíacas

3.8.1. Introdução

Tratamento farmacológico deve ser facultado a todos os pacientes com DMD e BMD que apresentam complicações cardíacas. (9) Atualmente, não existe consenso sobre qual a intervenção farmacológica adequada, e persiste o debate sobre o momento ideal para iniciar estes tratamentos. (42)

Tradicionalmente, os pacientes apenas consultavam o cardiologista depois das manifestações clínicas de disfunção cardíaca estarem evidentes, ou seja, numa fase bastante avançada da doença. Esta abordagem reativa culminou em tratamentos tardios e em maus resultados. (43)

Atualmente, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) representam a terapia de primeira linha e os betabloqueadores são muitas vezes prescritos em associação aos mesmos, desde o início do tratamento ou com a progressão da miocardiopatia. Intervenções mais agressivas, incluindo a terapia anticoagulante, são geralmente inadequadas numa fase inicial, mas podem ser consideradas em caso de disfunção cardíaca grave. Estudos recentes têm sugerido que a terapia inicial com IECA pode prevenir, retardar ou reduzir a progressão da cardiomiopatia em DMD. (38)

3.8.2. Bloqueadores dos canais de cálcio

Tendo por base a associação destas patologias com a acumulação de cálcio, foram realizados ensaios clínicos com o intuito de testar o efeito dos bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo o diltiazem, flunarizina, e nifedipina. Estes ensaios, no entanto, não demonstraram benefícios nestes pacientes, por isso, os bloqueadores dos canais de cálcio não são utilizados. (9)

3.8.3. Corticosteroides

Estudos demonstraram que pacientes tratados com deflazacort durante mais de 3 anos apresentavam uma função cardíaca mais preservada do que aqueles que não receberam o tratamento. De facto, a prevalência de miocardiopatia entre pacientes que efetuaram tratamento com corticosteroides foi de 5% em comparação com os 58% em pacientes não tratados. A preservação da função do músculo cardíaco foi invariavelmente associada a uma melhor função pulmonar e muscular esquelética. (42)

De facto, os pacientes com DMD não tratados apresentam um diâmetro ventricular esquerdo significativamente aumentado e evidências de disfunção ventricular esquerda. A frequência de disfunção ventricular aumenta significativamente com a idade para os casos não tratados. Por outro lado, os pacientes tratados com esteroides não apresentam uma mudança significativa nos índices cardíacos funcionais em relação aos valores de base. (42)

3.8.4. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

A fibrose cardíaca progressiva, eventualmente, culmina com a redução da massa miocárdica funcional e a consequente diminuição do débito cardíaco, o que conduz à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). O primeiro componente ativado é renina, uma enzima que cliva o angiotensinogénio para formar a angiotensina I. Posteriormente, a enzima conversora de angiotensina (ECA), transforma a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II estimula o córtex adrenal a secretar aldosterona, promovendo a retenção de líquidos e sódio. A angiotensina II e aldosterona contribuem para a formação de fibrose e para o crescimento excessivo de tecido conjuntivo no coração. A síntese de colagénio e formação de fibrose reduz a complacência do coração. Estas consequências nefastas resultantes da hiperatividade do RAAS secundária à diminuição do débito cardíaco complicam ainda mais a fibrose do miocárdio decorrente da deficiência de distrofina em pacientes com DMD e BMD. Por isso, é indicado o uso de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) e antagonistas da aldosterona em pacientes com DMD e BMD com cardiomiopatia. (9)

Os inibidores da ECA foram estudados mais extensivamente e, portanto, são prescritos com mais frequência. Estudos retrospectivos demonstraram que os parâmetros ecocardiográficos, em pacientes com DMD e BMD melhoraram três anos após a administração de inibidores da ECA. Os resultados dos estudos incentivam as intervenções farmacológicas precoces para preservar a função cardíaca. Embora não haja nenhum acordo universal sobre qual o melhor momento para iniciar o tratamento de inibição da ECA para estes pacientes, as evidências atuais sugerem que um IECA seja prescrito para a DMD ou BMD em pacientes com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 55%, índice de esfericidade inferior a 0,66, ou um índice de desempenho miocárdico inferior a 0,35. (9)

3.8.5. Antagonistas dos recetores de angiotensina (ARA)

Estudos em animais demonstraram que aqueles que receberam terapia combinada de um IECA e um ARA apresentaram melhorias significativas na função cardíaca. Os resultados sugerem que, além dos benefícios terapêuticos cardíacos, os ARA também são úteis no tratamento da degeneração dos músculos esqueléticos na distrofia muscular. Atualmente, a eficácia dos ARA não foi estudada em estudos clínicos de grande amplitude. A intervenção farmacológica tem provado ser parcialmente eficaz na gestão da DCM associada às distrofias musculares, no entanto, a DCM inevitavelmente piora à medida que o paciente se torna mais velho e que a doença progride, o que demonstra a necessidade de investigação e desenvolvimento de novas terapias. (9)

3.8.6. Betabloqueadores

Devido aos efeitos benéficos dos betabloqueadores utilizados em pacientes com DCM e insuficiência cardíaca associadas a outras patologias, esta classe de fármacos é frequentemente prescrita em combinação com os inibidores de ECA para DCM em pacientes com DMD ou BMD. Num estudo recente, alguns pacientes receberam unicamente um inibidor de ECA durante pelo menos 3 anos, enquanto outros receberam um inibidor de ECA associado a um betabloqueador durante pelo menos 2 anos. A terapia de combinação proporcionou uma

melhoria significativa. Estes dados suportam o uso combinado de inibidores da ECA e betabloqueadores. Na prática clínica, os betabloqueadores podem ser adicionados ao tratamento quando surgem as arritmias ventriculares ou quando o inibidor da ECA não melhora os índices ecocardiográficos durante 3 meses. (9,44)

3.9. Recomendações práticas para a gestão da patologia cardíaca nos pacientes com distrofinopatias

Os cuidados cardíacos dos pacientes com DMD ou BMD devem começar logo após a confirmação do diagnóstico da distrofia muscular. (45)

A avaliação cardíaca completa deve incluir uma história clínica e exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico. Deve ainda ser considerada a realização de uma ressonância magnética cardíaca em pacientes com janelas acústicas ecocardiográficas limitadas. Os médicos devem estar cientes de que os sinais e sintomas típicos de disfunção cardíaca podem não estar presentes, em consequência das limitações músculo-esqueléticas do paciente. A perda de peso, tosse, náuseas e vômitos, ortopneia, e aumento da fadiga com uma diminuição da capacidade de tolerar as atividades diárias podem representar patologia cardíaca e devem ser investigados. No entanto, o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada geralmente precede o desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca por anos e devem ser identificados o mais precocemente possível. Os sinais e sintomas de disfunção cardíaca devem ser tratados. Deve-se considerar o uso de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e / ou betabloqueadores. As anomalias do ritmo cardíaco devem ser prontamente investigadas e tratadas. A realização de um Holter periodicamente deve ser considerada para pacientes com disfunção cardíaca demonstrada. As anomalias respiratórias contribuem para a morbidade cardiovascular e mortalidade da doença. A avaliação e tratamento de alterações respiratórias concomitantes são recomendados. Os indivíduos submetidos a tratamento com glucocorticoides exigem uma vigilância cardíaca com controlo específico para o ganho de peso e hipertensão. A avaliação cardíaca completa deve ser realizada antes da realização de procedimentos cirúrgicos. A terapia médica deve ser otimizada antes da cirurgia, e os riscos e benefícios do procedimento devem ser discutidos em detalhes com o paciente e a família. A monitorização cardíaca intraoperatória deve ser realizada em indivíduos com DMD ou BMD durante grandes procedimentos cirúrgicos. Técnicas anestésicas específicas e decisões sobre ventilação intraoperatória irão depender do paciente e do procedimento. Os agentes conhecidos por desencadear hipercaliémia (por exemplo, cloreto de succinilcolina) ou um estado de hipermetabolismo (por exemplo, agentes anestésicos inalados) devem ser evitados. A monitorização cardíaca deve continuar no pós-operatório. A terapia anticoagulante deve ser considerada em pacientes com disfunção cardíaca grave para prevenção de eventos tromboembólicos sistêmicos. Os médicos que tenham experiência no atendimento de pacientes com DMD ou BMD e estão bem informados sobre a patogénese da doença devem ser ativamente envolvidos quando os pacientes são

tratados em um ambiente de cuidados intensivos. O estado nutricional deve ser otimizado para as necessidades especiais dos pacientes com DMD ou BMD. (45)

3.9.1. Recomendações cardíacas específicas para doentes com DMD

Os pacientes devem ser rotineiramente vigiados na primeira infância com uma avaliação cardíaca completa, pelo menos, a cada dois anos. As avaliações cardíacas completas anuais começam aos de 10 anos de idade ou no início dos sinais e sintomas cardíacos. No entanto, quando os indivíduos demonstram estes sinais e sintomas já se encontram num estado avançado da patologia. (45)

Em resumo, os pacientes com DMD e idade inferior a 10 anos devem realizar a cada 2 anos um ECG e um ecocardiograma. Após os 10 anos de idade estas avaliações são anuais, também com a realização de um ECG e um ecocardiograma. Se o paciente apresenta disfunção cardíaca deve realizar um Holter para monitorização anualmente. Se apresentarem sintomas e sinais de disfunção cardíaca estes devem ser apropriadamente tratados. (3,46)

3.9.2. Recomendações cardíacas específicas para doentes com BMD

Nos pacientes com BMD as avaliações cardíacas completas devem começar aos 10 anos de idade ou no início dos sinais e sintomas clínicos. As avaliações devem continuar pelo menos a cada dois anos. (45)

Em resumo, após completarem 10 anos de idade os pacientes devem efetuar um ECG e um ecocardiograma a cada dois anos. Se apresentarem sintomas ou houver evidências de disfunção cardíaca os pacientes devem realizar um ECG, um ecocardiograma e um Holter anualmente. Se apresentarem sintomas e sinais de disfunção cardíaca estes devem ser apropriadamente tratados. Deve ainda ser considerada a possibilidade de transplante cardíaco em casos de DCM grave. (3)

3.9.3. Recomendações cardíacas específicas para doentes com XLDCM

Estes pacientes devem efetuar um ecocardiograma anual desde o diagnóstico. Se apresentarem sintomas e sinais de disfunção cardíaca estes devem ser apropriadamente tratados. Nestes casos o transplante cardíaco é frequentemente recomendado. (3)

3.9.4. Recomendações cardíacas específicas para portadoras de DMD e BMD

As portadoras de DMD ou BMD devem estar cientes do risco de desenvolverem cardiomiopatia e devem ser educadas sobre os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Estas devem ser avaliadas por um cardiologista. As pacientes devem realizar uma avaliação cardíaca completa inicial no final da adolescência ou início da idade adulta ou no início dos sinais e sintomas cardíacos, se estes sinais ou sintomas aparecem antes. Posteriormente, devem ser rastreadas com uma avaliação cardíaca completa no mínimo a cada 5 anos a partir dos 25 a 30 anos de idade. (45)

Em resumo, após completarem 16 anos de idade as portadoras de DMD ou BMD devem realizar um ECG e um ecocardiograma a cada 5 anos. Se apresentarem anomalias nestes ou sintomas, será necessário um acompanhamento mais regular. Se apresentarem sintomas e sinais de disfunção cardíaca estes devem ser apropriadamente tratados. Deve ainda ser considerada a possibilidade de transplante cardíaco em casos de DCM grave. (3)

4. Conclusão

As distrofias musculares representam um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos, bioquímicos e clínicos. (7) Englobam um conjunto de distúrbios musculares herdados que se apresentam com perda progressiva de massa muscular e fraqueza muscular de distribuição e gravidade variável. (1)

O termo distrofinopatias refere-se a um conjunto de patologias neuromusculares debilitantes, resultantes de mutações no gene da distrofina. (2,3) Engloba três fenótipos distintos: Distrofia muscular de Duchenne, Distrofia muscular de Becker e Miocardiopatia dilatada associada ao cromossoma X. (3) Estas patologias caracterizam-se por exibirem áreas com hipertrofia, atrofia ou necrose de miócitos, e fibrose, seguindo-se a substituição destes por tecido conjuntivo e gordura, com a conseqüente fraqueza muscular generalizada. (5)

Estudos moleculares permitiram identificar mutações no gene DMD, que codifica a proteína distrofina, como causa destes fenótipos variantes. (5) Esta proteína tem como principal função proteger o sarcolema do stress mecânico presente durante os ciclos repetidos de contração e relaxamento muscular. (9) Assim, atua como um estabilizador do sarcolema e protege as fibras musculares de danos induzidos por contrações prolongadas. (10)

Na verdade, os testes genéticos evidenciam-se cada vez mais como o método diagnóstico *gold standard*, em resultado de uma maior precisão e de uma natureza menos invasiva. (6) A confirmação molecular de uma distrofinopatia resulta da evidência de uma variante claramente patogénica do gene DMD. A ausência de uma mutação no gene DMD reduz a probabilidade de um paciente possuir uma distrofinopatia. (29) Elucidar a etiologia genética associada é crucial, não só para o diagnóstico e para o aconselhamento genético, mas, cada vez mais, esta informação é aplicada com o intuito de orientar a escolha da terapêutica adequada. (6)

Atualmente, os glucocorticoides são o tratamento mais eficaz, se não mesmo o único tratamento disponível para a DMD. De facto, vários estudos têm demonstrado que estes abrandam a deterioração da resistência e da função muscular, reduzem o risco de escoliose, estabilizam a função respiratória e, possivelmente, também a função cardíaca. (38) Contudo, os progressos alcançados na compreensão da genética molecular e da patogénese da DMD têm conduzido, nos últimos anos, ao desenvolvimento de estratégias experimentais novas e promissoras para o tratamento da DMD. Diferentes abordagens, incluindo a terapia génica e celular e as abordagens específicas para a mutação específica, foram desenvolvidas para

tentar corrigir o defeito genético nestes pacientes e restaurar a distrofina na membrana das fibras musculares. (38)

Os fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, com experiência em doenças neuromusculares, desempenham um papel crucial na gestão dos pacientes com DMD. Os programas de fisioterapia devem ser adaptados ao estágio da doença, às necessidades individuais, à tolerância e à resposta ao tratamento dada pelo paciente. (38) A implementação de medidas para promover a saúde respiratória destes pacientes é crucial. Estas centram-se na necessidade progressiva de melhorar a limpeza das vias aéreas, melhorar a eficácia da tosse e apoiar a ventilação. A limpeza eficaz das vias aéreas é fundamental para prevenir a pneumonia e a atelectasia e deve ser um objetivo primário da gestão respiratória destes pacientes. A ventilação não-invasiva tem provado reduzir a morbilidade e a mortalidade precoce associada à DMD, aliviando os sintomas e prolongando a sobrevivência destes pacientes. (38)

Os pacientes com DMD ou BMD apresentam, além da patologia que afeta os músculos esqueléticos, patologias cardíacas que se caracterizam pelo declínio progressivo na fração de ejeção. Na autópsia, o miocárdio apresenta áreas de hipertrofia, atrofia e fibrose de miócitos. (40) Verifica-se ainda a substituição do miocárdio por tecido conjuntivo e gordura. O envolvimento cardíaco está presente em cerca de 90% dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne e distrofia muscular de Becker. Na verdade, esta é a causa de morte em cerca de 20% dos pacientes com DMD e 50% dos doentes com BMD. (5)

Na verdade, os desenvolvimentos alcançados no tratamento da doença respiratória, incluindo os dispositivos de assistência e ventilação mecânica, permitem que estes pacientes, hoje, vivam mais tempo. No entanto, este aumento da esperança de vida possibilitou à doença cardíaca emergir como uma das principais causas de morbilidade e mortalidade destes pacientes. Com esta mudança de paradigma, um novo foco sobre o diagnóstico e tratamento da doença cardíaca é essencial. (41)

Os cuidados cardíacos dos pacientes com DMD ou BMD devem começar logo após a confirmação do diagnóstico da distrofia muscular. (45) Os médicos devem estar cientes de que os sinais e sintomas típicos de disfunção cardíaca podem não estar presentes, em consequência das limitações músculo-esqueléticas do paciente. A perda de peso, tosse, náuseas e vômitos, ortopneia, e aumento da fadiga com uma diminuição da capacidade de tolerar as atividades diárias podem representar patologia cardíaca e devem ser investigados. Os sinais e sintomas de disfunção cardíaca devem ser tratados. Deve-se considerar o uso de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e / ou betabloqueadores. (45)

5. Bibliografia

1. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-95.
2. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol [Internet]*. 2005 [citado em 2015 Jan 2];26(1):66-72. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793655>
3. Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ, de Die-Smulders CEM, Crijns HJGM, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord [Internet]*. Elsevier B.V.; 2010 Aug [citado em 2014 Dec 30];20(8):479-92. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627570>
4. Romfh A, McNally EM. Cardiac assessment in duchenne and becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep [Internet]*. 2010 Dec [citado em 2014 Dec 19];7(4):212-8. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857240>
5. Connuck DM, Sleeper L a, Colan SD, Cox GF, Towbin J a, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J [Internet]*. 2008 Jun [citado em 2014 Dec 21];155(6):998-1005. Disponível na Internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2729548&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Dellefave LM, McNally EM. Cardiomyopathy in neuromuscular disorders. *Prog Pediatr Cardiol [Internet]*. 2007 Nov [citado em 2015 Jan 2];24(1):35-46. Disponível na Internet: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1058981307000793>
7. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet [Internet]*. 2013;381:845-60. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465426>
8. Mosqueira M, Zeiger U, Förderer M, Brinkmeier H, Fink RH a. Cardiac and respiratory dysfunction in Duchenne muscular dystrophy and the role of second messengers. *Med Res Rev [Internet]*. 2013 Sep;33(5):1174-213. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633235>
9. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract [Internet]*. 2009 May [citado em 2015 Jan 2];21(5):241-9. Disponível na Internet:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3690667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2:731-40.
11. Hoffman EP, Schwartz L. Dystrophin and disease. *Mol Aspects Med.* 1991;12(3):175-94.
12. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle and Nerve.* 2006;34:135-44.
13. Ecob-Prince MS, Hill M a, Brown AE. Localization of dystrophin in cultures of human muscle. *Muscle Nerve.* 1989;12(7):594-7.
14. Reitter B, Goebel HH. Dystrophinopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3(2):99-109.
15. Ozawa E, Hagiwara Y, Yoshida M. Creatine kinase, cell membrane and Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 1999;190:143-51. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098981>
16. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Paediatr* [Internet]. 2005 Aug [citado em 2015 Jan 2];15(4):292-300. Disponível na Internet: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957583905000497>
17. Jay V, Vajsar J. The dystrophy of Duchenne. *Lancet* [Internet]. 2001 Feb 17;357(9255):550-2. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229686>
18. Beynon RP, Ray SG. Cardiac involvement in muscular dystrophies. *QJM* [Internet]. 2008 May [citado em 2015 Jan 2];101(5):337-44. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18238819>
19. Blake DJ, Kröger S. The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle? *Trends Neurosci.* 2000;23(3):92-9.
20. Sarlo LG, Silva AF, Medina-Acosta E. Diagnóstico molecular da distrofia muscular. *Rev Cient da FMC.* 2009;4(1):2-9.
21. Dubowitz V. Muscular Dystrophy and Related Disorders. *Postgrad Med J.* 1965;41:332-46.

22. Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol* [Internet]. 2008 Oct;24(10):786-92. Disponível na Internet: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X0870686X>
23. Sumita DR, Vainzof M, Campiotto S, Cerqueira AM, Canovas M, Otto P a., et al. Absence of correlation between skewed X inactivation in blood and serum creatine-kinase levels in Duchenne/Becker female carriers. *Am J Med Genet*. 1998;80(4):356-61.
24. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodini S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999;34(1):181-90. Disponível na Internet: <http://discovery.ucl.ac.uk/145182/>
25. Towbin J a, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation*. 1993;87(6):1854-65.
26. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jan [citado em 2014 Jul 10];9(1):77-93. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945913>
27. Sejerson T, Bushby K. Inherited Neuromuscular Diseases. Standards of care for Duchenne Muscular Dystrophy: Brief Treat-NMD Recommendations. Espinós C, Felipe V, Palau F, editors. Dordrecht: Springer Netherlands; 2009 [citado em 2015 Jan 2];652:13-21. Disponível na Internet: <http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-2813-6>
28. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello RDC, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1991;102(11):190-6.
29. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;20(6):422-7. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2010.04.005>
30. Raymond FL, Whittaker J, Jenkins L, Lench N, Chitty LS, Anglian E, et al. Molecular prenatal diagnosis : the impact of modern technologies. *Prenat Diagn*. 2010;30:674-81.
31. Barresi R. From proteins to genes: immunoanalysis in the diagnosis of muscular dystrophies. *Skelet Muscle* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;1(24):1-15. Disponível na Internet: <http://www.skeletalmusclejournal.com/content/1/1/24>

32. Bell CD, Conen PE. Histopathological changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci* [Internet]. 1968;7(3):529-44. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5709861>
33. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India* [Internet]. 2008;56(3):236-47. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824013>
34. Hoffman EP. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988;318(21):1363-8.
35. Uchino M, Araki S, Miike T, Teramoto H, Nakamura T, Yasutake T. Localization and characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from Duchenne muscular dystrophy and various neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 1989;12(12):1009-16.
36. Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):609-31.
37. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772:229-37.
38. Guglieri M, Bushby K. Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;21(11):501-9. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2011.06.007>
39. Kinali M, Manzur A, Muntoni F. Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2007;18(1):22-6.
40. Cripe LH, Tobias JD. Cardiac considerations in the operative management of the patient with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2013 Sep [citado em 2015 Jan 2];23(9):777-84. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23869433>
41. Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve* [Internet]. 2011 Jul [citado em 2014 Dec 19];44(1):8-19. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674516>
42. Politano L, Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy : review of the literature and personal results. *Acta Myol*. 2012;31:24-30.
43. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary

care. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Feb [citado em 2014 Jul 10];9(2):177-89. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945914>

44. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;110(1):98-102. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.064>

45. Cripe LH, Klitzner T, Beekman R. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005;116(6):1569-73.

46. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: The management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2003;13(2):166-72.