

BMJ Best Practice

Distrofias musculares

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	37
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	41
Prognóstico	43
Diretrizes	44
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
Recursos online	46
Referências	47
Imagens	54
Aviso legal	58

Resumo

- ◇ A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é tida como a distrofia muscular mais comum e de mais rápida progressão; a maioria dos pacientes perde a capacidade de andar aos 12 anos de idade e requer suporte ventilatório aos 25 anos de idade.
- ◇ Antes do uso de medicamentos cardioprotetores e auxílios aos músculos respiratórios, as complicações respiratórias eram responsáveis por 80% das mortes; as cardíacas, por aproximadamente 20%. A sobrevida após os 30 anos de idade não é mais rara; atualmente, 10% a 40% dos pacientes com DMD atingem os 40 anos de idade em centros que fazem uso de meios não invasivos para suporte respiratório.
- ◇ O desenvolvimento da insuficiência respiratória aguda, previamente considerado inevitável, pode ser prevenido na maioria dos pacientes.
- ◇ A escoliose grave e a necessidade de cirurgia corretiva podem ser evitadas; e, a necessidade de ventilação mecânica, protelada pelo uso precoce e agressivo de corticosteroides.
- ◇ Salvo poucas exceções, qualquer doença muscular generalizada pode ser controlada usando-se os princípios de manejo da DMD.

Definição

As distrofias musculares são doenças progressivas e generalizadas do músculo, geralmente causadas por glicoproteínas defeituosas ou especificamente ausentes (por exemplo, a distrofina) na membrana muscular. Todas as distrofias musculares são caracterizadas pela degeneração e regeneração contínuas das fibras musculares. A distrofia muscular mais comum e de mais rápida progressão é a distrofia muscular de Duchenne (DMD). Ela está ligada ao cromossomo X e é diagnosticada pela ausência de distrofina na biópsia muscular. Outras distrofias musculares ligadas ao cromossomo X incluem a distrofia muscular de Becker (DMB), caracterizada por quantidade ou qualidade de distrofina diminuída em espécimes de biópsia muscular. A DMB é uma forma mais leve de DMD. O diagnóstico pode ser confirmado por meio da amplificação de sonda dependente de ligação ou do sequenciamento completo do gene da distrofina. Este tópico tratará principalmente da DMD.

Epidemiologia

Pesquisas baseadas nos EUA, Inglaterra, Austrália e Canadá apontaram a incidência da DMD em 1 a cada 3000 a 3500 nascimentos do sexo masculino e, para a distrofia muscular de Becker, 1 a cada 25,000.[3] Dois terços dos casos de DMD são herdados da mãe portadora de uma mutação genética na região Xp21 do cromossomo X. Um terço dos casos resulta de mutações espontâneas. São raras meninas ou mulheres com DMD.

Distrofias musculares menos frequentes incluem a distrofia miotônica, cuja prevalência é de 93.1 por milhão e a incidência é de cerca de 1 a cada 30,000 habitantes da região norte da Itália.[4] Constatou-se prevalência da distrofia muscular fâscio-escápulo-umeral de 44 por milhão de habitantes na província de Padova, no noroeste da Itália.[5] Relatou-se que a prevalência da distrofia muscular das cinturas escapular e pélvica é de 8.1 por milhão em toda a região nordeste da Itália. Desse número, 5.7 por milhão apresentaram herança autossômica recessiva ou esporádica, e o restante apresentou herança autossômica dominante.[6] A distrofia muscular congênita, uma doença heterogênea com transmissão autossômica recessiva, apresenta incidência de 46.5 por milhão e prevalência de cerca de 6.8 por milhão na região norte da Itália.[7]

Etiologia

As distrofias musculares são doenças musculares progressivas e generalizadas, geralmente causadas por glicoproteínas defeituosas ou especificamente ausentes na membrana muscular. Cada tipo de distrofia muscular é causado por uma deleção ou mutação gênica específica.

As distrofias musculares de Duchenne/Becker são causadas pela mutação do gene da distrofina localizado no braço curto (p) da região Xp21 do cromossomo X. O gene da distrofina, o maior gene do genoma humano, com 79 exons, apresenta a maior taxa de mutação espontânea. A mutação espontânea resulta em um terço dos casos de distrofia muscular de Duchenne (DMD), enquanto a transmissão materna-fetal resulta nos dois terços restantes. As distrofias musculares de Emery-Dreifuss e de cinturas escapular e pélvica podem ser confundidas com a DMD.

- A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é causada por um defeito na região Xq27-28 e resulta na deficiência da glicoproteína emerina na parede celular em espécimes de músculo. Também há a

forma autossômica dominante, cujo defeito se encontra no cromossomo 1, causando deficiência de lamina em vez de emerina.

- A distrofia muscular de cinturas escapular e pélvica (LGMD) 1B é causada pela deleção do gene da lamina A/C.
- A LGMD 1C é causada pela deleção do gene da caveolina-3.
- A LGMD 2A é causada pela mutação do gene da calpaína.
- A LGMD 2B é causada pela deleção do gene da disferlina.
- As LGMDs 2C, D, E e F são causadas pela deleção do gene da sarcoglicana.
- A LGMD 2G é causada pela mutação do gene da teletonina.
- A LGMD 2H é causada pela mutação do gene com motivo tripartite 32.
- A LGMD 2I é causada por uma deleção do gene da proteína relacionada à fukutina.
- A distrofia muscular fâscio-escápulo-umeral está associada a uma pequena deleção no cromossomo 4 que afeta a região D4Z4 em FSHD1 (95% dos casos) e a região SMCHD1 em FHS2.
- A distrofia miotônica é causada por um gene defeituoso localizado no cromossomo 19, em que uma sequência repetitiva de trinucleotídeo é anormalmente expandida várias vezes no ácido desoxirribonucleico (DNA).^[8] Existe outra forma da distrofia miotônica, aquela com um defeito genético no cromossomo 3q. A gravidade clínica aumentará na medida em que o número de repetições de trinucleotídeo exceder 40 e se estender potencialmente aos milhares.
- As distrofias musculares congênitas podem ser causadas por deficiências ou mutações em diversos genes, como o da laminina alfa 2, colágeno VI, integrina alfa 7 e glicotransferases.

Fisiopatologia

A deleção ou o defeito no Xp21, nas distrofias musculares de Duchenne/Becker, resultará na ausência de uma proteína citoesquelética específica com 427 kDa, a distrofina. Essa proteína citoesquelética fornece estabilidade estrutural ao complexo de distroglicanas nas membranas celulares. Embora a maioria das membranas celulares no corpo contenha distrofina, o tecido mais afetado por sua ausência é o músculo esquelético. A ausência de distrofina resulta em uma despolarização contínua da membrana celular, causada pela entrada de cálcio na célula. Essa despolarização, por sua vez, é responsável pela degeneração e regeneração contínuas das fibras musculares. A degeneração é mais rápida que a regeneração, e as fibras musculares são necrosadas. As proteínas das células musculares são então substituídas por tecido adiposo e conjuntivo, fazendo com que os músculos se enfraqueçam progressivamente. A ausência de distrofina em indivíduos com DMD também afeta outras células no corpo, conforme explicado a seguir.

- Células cerebrais: maior tempo de processamento de informações e quociente de inteligência aparentemente mais baixo (média de 89 a 90). As dificuldades de aprendizagem e os transtornos de espectro autista são bem reconhecidos.
- Células do músculo liso: cardiomiopatia e tempo prolongado de trânsito intestinal.

Classificação

Tipos de distrofia muscular

Distrofias musculares ligadas ao cromossomo X

- Duchenne

- Becker
- Emery-Dreifuss

Distrofias musculares de cinturas escapular e pélvica tipo 1 (LGMD 1)

- LGMD 1B
- LGMD 1C

Distrofias musculares de cinturas escapular e pélvica tipo 2 (LGMD 2)

- LGMD 2A
- LGMD 2B
- LGMD 2C
- LGMD 2D
- LGMD 2E
- LGMD 2F
- LGMD 2G
- LGMD 2H
- LGMD 2I

Outros tipos de distrofia muscular

- Fásccio-escápulo-umeral
- Distrofia miotônica
- Congênita

Prevenção primária

A prevenção da DMD será possível apenas quando houver suspeita. A análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) também pode ser realizada em materiais fetais obtidos por meio de amniocentese. Se esta for uma opção, um aborto poderá então ser considerado. A fertilização in vitro com diagnóstico pré-implantacional também pode prevenir a DMD. O diagnóstico genético pré-implantacional, na fertilização in vitro, tem 90% de precisão. Uma amniocentese subsequente, feita preferencialmente de 10 a 14 ou 16 semanas de gestação, pode fornecer mais informações sobre a saúde do feto. No entanto, se uma gestante portadora conhecida do gene da DMD recusar a amniocentese, seus filhos do sexo masculino terão 50% de chance de serem afetados pela DMD, e 50% das filhas estarão em risco de serem portadoras. O rastreamento pode ser feito em neonatos por meio de níveis de creatina quinase (CK) e/ou análise de DNA. Não há população assintomática aos 4 anos de idade; no entanto, um nível elevado de CK antes dos 4 anos deverá alertar o pediatra sobre a possibilidade de doença miopática.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 4 anos de idade apresenta história de deambulação tardia aos 18 meses de idade, andar na ponta dos pés, hipertrofia das panturrilhas e fraqueza nos músculos proximais da cintura pélvica. Seu pediatra, considerando uma encefalopatia estática leve, não solicitou rastreamento de miopatia, mas encaminhou-o a um cirurgião ortopédico. Este, por sua vez, descobriu que seus níveis de creatina quinase estavam muito elevados, indicando a necessidade de encaminhamento a um neurologista. Seus irmãos, um menino de 6 anos e uma menina de 7 anos, parecem estar bem.

Outras apresentações

Apresentações incomuns de distrofinopatias incluem elevação assintomática de creatinina quinase (CK) sérica, intolerância a exercícios, cardiomiopatia dilatada, hipertermia maligna, miopatia do quadríceps, atraso na fala e distrofia muscular Xp21 se apresentando na síndrome de Turner (isto é, mulheres monozigóticas com cromossomo X). Em alguns pacientes com DMD subclínica, a primeira suspeita do diagnóstico pode ser levantada pela história familiar ou pela presença de enzimas hepáticas elevadas, sem motivo claro. Essas enzimas podem incluir a alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase. Como a herança é ligada ao cromossomo X, a maioria esmagadora dos pacientes é do sexo masculino. Pelo menos 7% dos portadores de DMD do sexo feminino apresentam sinais ou sintomas leves de DMD. Alguns portadores são diagnosticados após um achado incidental de CK sérica elevada. Ocasionalmente, portadoras sintomáticas podem ser afetadas a ponto de precisarem de ventilação. A doença sintomática em meninas pode ser explicada pela síndrome de Turner, pelo desvio de inativação do cromossomo X, pela translocação do gene mutante para um autossomo ou dissomia uniparental (quando ambas as cópias de um par de cromossomos se originaram de um dos pais). A distrofinopatia, como causa de miopatia clínica, não é incomum entre meninas ou mulheres, tendo dois estudos mostrado uma incidência de cerca de 10%.^[1] A maioria das meninas ou mulheres sintomáticas apresenta, na infância, fraqueza nos músculos proximais, mas fraqueza de início recente na vida adulta, mialgias, câibras e fadiga foram relatadas como sintomas iniciais. Distrofias musculares congênitas, raramente confundidas com a DMD, causam fraqueza nos músculos proximais no nascimento e geralmente se associam à hipotonia, manifestada no nascimento ou logo após. Foram descritas formas variando de estáticas a rapidamente progressivas.^[2] Esses pacientes geralmente desenvolvem fraqueza predominantemente nos músculos proximais, contraturas articulares e, ocasionalmente, fraqueza nos músculos da face. A musculatura bulbar é geralmente afetada. Cerca de 50% dos pacientes nunca desenvolvem a capacidade de andar. Escoliose e hipoventilação alveolar crônica podem causar problemas precoces e graves para crianças com distrofia muscular.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Apesar de crianças com DMD também serem hipotônicas no nascimento, a apresentação clássica de DMD, a distrofia muscular progressiva mais comum e rápida, é em um pré-escolar com desenvolvimento motor tardio, hipertrofia da panturrilha, fraqueza nos músculos proximais da cintura pélvica e elevação acentuada da creatina quinase (CK) sérica. Elevações nas enzimas musculares séricas sugerem a necessidade de biópsia muscular para diagnosticar a afecção. O padrão de fraqueza muscular e o modo de herança

poderão indicar o diagnóstico após a avaliação clínica. É possível confirmar esse diagnóstico com exames laboratoriais, testes genéticos e biópsias musculares. Assim que a DMD for diagnosticada, os pacientes deverão ser encaminhados a clínicas especializadas para que a família possa ser aconselhada sobre opções de tratamento atuais e futuras. Outras formas de apresentação tardias de distrofia muscular são provavelmente suspeitas com base na hipotonia e fraqueza, e são diagnosticadas pela biópsia muscular e análise de DNA.

História

Na presença de história familiar de DMD, a suspeita é elevada e o diagnóstico pode ser feito quase sempre com uma análise de ácido desoxirribonucleico (DNA). A suspeita será mais elevada para um menino, uma vez que a maioria esmagadora de pacientes é do sexo masculino. Se a história familiar for negativa, o diagnóstico geralmente não será estabelecido precocemente. Os marcos do desenvolvimento motor inicialmente são atingidos um pouco tardiamente, com idade média de deambulação independente aos 18 meses (a idade normal para a deambulação de crianças não afetadas é no máximo 18 meses). Lactentes com DMD geralmente conseguem se sentar sozinhos dos 6 aos 9 meses.

Exame físico

Crianças com DMD apresentam distribuição irregular de força em todos os pivôs dos membros inferiores, com extensores do quadril e dos joelhos e dorsiflexores dos tornozelos relativamente mais fracos. Isso resulta em dois sinais físicos.

- O sinal de Gower, em que o paciente apoia-se em seu próprio corpo para se levantar de uma posição sentada, é característico de uma criança de 4 a 7 anos de idade com DMD.
- Contraturas musculotendinosas são causadas por distribuição irregular de força na parte inferior do corpo. As primeiras contraturas musculotendinosas a se desenvolverem são: aumento da lordose lombar e contraturas do tendão do calcânhar.

Como os extensores do quadril são mais fracos que os flexores do quadril, o paciente deve manter seu centro de gravidade atrás no quadril para evitar a angulação. De modo semelhante, como os extensores do joelho são mais fracos que os flexores do joelho, a angulação ocorrerá nos joelhos se o centro de gravidade estiver atrás do joelho. Portanto, o paciente tende a andar com lordose acentuada e nas pontas dos pés, para manter o centro de gravidade atrás dos quadris e à frente dos joelhos. A marcha pode ser descrita como instável, cambaleante e de base ampla. As crianças afetadas também desenvolvem hipertrofia das panturrilhas, causada pela regeneração contínua das fibras musculares características a todas as distrofias musculares. Dificuldade de deambulação e quedas também podem ser uma queixa inicial em crianças cujo diagnóstico tenha sido protelado por acesso inadequado ao atendimento médico. Isso é comum em torno dos 7 anos de idade. Essa patocinesiologia é também típica de muitos pacientes com distrofia muscular de cinturas escapular e pélvica ou distrofia muscular de Emery-Dreifuss e, em menor grau, outras doenças neuromusculares.

[Fig-1]

Os reflexos tendinosos profundos e o tônus muscular estão diminuídos em todos os grupos musculares. No entanto, todas as modalidades sensitivas estão normais. Se, ao exame físico, o tônus e os reflexos estiverem aumentados e a sensibilidade for anormal, um diagnóstico alternativo deverá ser considerado. Crianças com DMD tendem a ser hiperativas, apresentar déficit de atenção e distúrbios de aprendizagem (quociente de inteligência médio de 89). Não é rara a incontinência urinária e intestinal na DMD.

Investigações

Assim que houver suspeita de doença muscular, meça os níveis de CK. Níveis de CK de 50 a 100 vezes o normal são característicos de DMD, mas os pacientes podem não atingi-los até o 1º ano de idade. Os níveis de CK atingem o pico aos 5 anos de idade e geralmente chegam a 35,000 unidades internacionais/L.

Se níveis patognomônicos de CK forem observados em uma criança com o desequilíbrio característico da distribuição de força nos membros inferiores, realize uma análise de DNA. Em dois terços dos casos de DMD, uma deleção no gene Xp21 poderá ser observada. Se ela não for observada, é realizado um sequenciamento do gene. Em caso de suspeita de um estado de portador, tal suspeita poderá ser confirmada com exame de DNA/análise de ligação.

Uma eletromiografia (EMG) e uma biópsia muscular deverão ser consideradas se os estudos de DNA para a DMD resultarem negativos. A EMG geralmente traçará a distinção entre patologias neuropáticas e miopáticas. Em pacientes com patologias miopáticas, ela exibe unidades motoras que disparam potenciais de ação de alta frequência, curta duração, polifásicos e de amplitude diminuída, com recrutamento precoce nos músculos afetados. Geralmente, uma EMG neurogênica levará o médico a considerar uma atrofia muscular espinhal e polineuropatias.

Após uma EMG miopática, biópsia muscular é realizada. Biópsia muscular que demonstra ausência de distrofina pode estabelecer o diagnóstico de DMD ou distrofia muscular de Becker. Testes histoquímicos, imuno-histoquímicos (avaliação de distrofina, sarcoglicanas, alfa-distroglicana, merosina, caveolina-3, disferlina) e de imunoblot (para distrofina, disferlina e calpaína) de rotina são realizados em espécimes de biópsia muscular.[9] Em casos específicos, pode-se realizar testes para:[9]

- Emerina para distrofia muscular de Emery-Dreifuss
- Desmina/miotilina/motivo PDZ de banda Z submetido a splicing alternativo para miopatia miofibrilar
- Cadeias pesadas de miosina para miopatia de armazenamento de miosina
- Miopatias da deficiência de alfa-actinina
- Deficiência de titina para miopatia centronuclear
- Nebulina para miopatia da nemalina
- Proteína 2 de membrana associada ao lisossomo e complexo de ataque à membrana para pesquisa da doença de Danon e da miopatia ligada ao cromossomo X com excesso de autofagia (XMEA).

A microscopia eletrônica também pode ser realizada em casos específicos (por exemplo, quando houver suspeita de miopatia miofibrilar, de Danon, XMEA, outros distúrbios de armazenamento e miopatias mitocondriais).[9]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de DMD

- A mãe ou os irmãos podem ser portadores conhecidos, ou pode haver irmãos com a doença.
- Dois terços dos casos de DMD são herdados da mãe portadora de uma mutação genética na região Xp21 do cromossomo X. Um terço dos casos resulta de mutações espontâneas.

sexo masculino

- Como a herança das distrofias musculares de Duchenne e Becker é ligada ao cromossomo X, a maioria esmagadora dos pacientes é do sexo masculino.
- As portadoras da DMD ou da distrofia muscular de Becker geralmente não apresentam sinais ou sintomas, mas algumas delas podem ser detectadas após um achado incidental de creatina quinase sérica elevada.
- Ocasionalmente, portadoras sintomáticas podem ser afetadas a ponto de precisarem de ventilação.
- A doença sintomática em meninas pode ser explicada pela síndrome de Turner, pelo desvio de inativação do cromossomo X, pela translocação do gene mutante para um autossomo ou dissomia uniparental (quando ambas as cópias de um par de cromossomos se originaram de um dos pais).

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Um histórico familiar de DMD e o sexo masculino são fatores de risco fortemente associados à DMD.

distribuição irregular de força nos membros inferiores (comum)

- Os flexores do quadril e joelho e os flexores plantares do tornozelo são mais fortes que os extensores do quadril e joelho e os dorsiflexores do tornozelo.

contraturas musculotendinosas nos membros inferiores (comum)

- As primeiras contraturas observadas são aumento da lordose lombar e contraturas do tendão do calcâneo.
- Elas são causadas pela distribuição irregular de força na parte inferior do corpo.
- Como os extensores do quadril são mais fracos que os flexores do quadril, o paciente deve manter seu centro de gravidade atrás no quadril para evitar a angulação. De modo semelhante, a angulação ocorrerá nos joelhos se o centro de gravidade estiver atrás do joelho, porque os extensores do joelho são mais fracos que os tendões do jarrete.
- Portanto, o paciente tende a andar com lordose acentuada e nas pontas dos pés, para manter o centro de gravidade atrás dos quadris e à frente dos joelhos.

[Fig-1]

desenvolvimento motor tardio (comum)

- Deambulação, em geral, ligeiramente tardia.
- A faixa normal em que crianças não afetadas começam a deambular é até os 18 meses. A idade média do começo da deambulação, na DMD, é aos 18 meses.

hipertrofia da panturrilha (comum)

- Causada pela regeneração contínua das fibras musculares, característica de todas as distrofias musculares.

dificuldade de deambulação e quedas (comum)

- Pacientes não tratados raramente adquirem a capacidade de correr ou pular. Dificuldade de deambulação e quedas também podem ser uma queixa inicial em crianças cujo diagnóstico tenha sido protelado por acesso inadequado ao atendimento médico.

tônus muscular e reflexos tendinosos profundos diminuídos (comum)

- Diminuídos em todos os grupos musculares.
- Se houver o tônus e os reflexos estiverem aumentados, um diagnóstico alternativo deverá ser considerado.

sensibilidade normal (comum)

- Todas as modalidades sensitivas estão intactas.
- Se a sensibilidade for anormal, um diagnóstico alternativo deverá ser considerado.

Outros fatores de diagnóstico**sinal de Gower (comum)**

- Os extensores do quadril, extensores dos joelhos e dorsiflexores do tornozelo são relativamente mais fracos e, conseqüentemente, o paciente precisa 'apoiar-se em seu próprio corpo' para se levantar de uma posição sentada. Isso é característico de crianças de 4 a 7 anos de idade com DMD.
- As crianças com DMD apresentam distribuição irregular da força em todos os pivôs dos membros inferiores.

caminhar na ponta dos pés (comum)

- As crianças com DMD são hipotônicas e tendem a ser afetadas simetricamente.
- A maioria esmagadora das crianças que caminham nas pontas dos pés apresenta encefalopatias estáticas (não distrofias musculares) e, no mínimo, uma espasticidade leve. Em muitos desses casos, as crianças são afetadas assimetricamente.

hipotonía (comum)

- Lactentes com DMD são geralmente descritos, ao nascer, como ligeiramente flácidos e subsequentemente hipotônicos.

hiperatividade (comum)

- Pacientes com DMD tendem a ser hiperativos e apresentam dificuldades de focar sua atenção.

incontinência urinária e intestinal (comum)

- Compatível com DMD.

retardo mental leve a grave (comum)

- Retardo mental leve a grave é compatível com DMD.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
creatina quinase (CK) sérica <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem não atingir tais níveis até o 1º ano de idade. Os níveis de CK atingem o pico aos 5 anos de idade e geralmente chegam a 35,000 unidades internacionais/L. Um quadro clínico incomum da distrofia muscular de Duchenne (DMD) inclui elevação assintomática da CK sérica. Os níveis séricos da CK dependem da raça e do sexo, de modo que é difícil fornecer um valor normal. 	50 a 100 vezes o nível normal compatível com DMD
teste genético <ul style="list-style-type: none"> O teste de amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA) seria capaz de detectar deleções em 70% dos casos. Deve-se realizar um rastreamento genético completo para identificar mutações pontuais e duplicações em meninos negativos para MLPA com DDS clínica. Se não houver mutação, faça uma análise de ligação do paciente, seus pais e irmãos para estabelecer o diagnóstico genético. Caso a MLPA e o sequenciamento do gene sejam negativos, o sequenciamento de RNA no tecido muscular pode ser usado em meninos sem distrofia. 	a mutação em Xp21 pode estar presente nas distrofias musculares de Duchenne e Becker

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
eletromiografia (EMG) <ul style="list-style-type: none"> Se os estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA) para DMD resultarem negativos, EMG e biópsia do músculo deverão ser consideradas. A EMG geralmente traçará a distinção entre patologias neuropáticas e miopáticas. Após uma EMG miopática, a biópsia muscular será geralmente a próxima etapa diagnóstica. Geralmente, a EMG neurogênica leva a considerar uma atrofia muscular espinhal e polineuropatias. 	registro miopático com unidades motoras com disparo de alta frequência, curta duração, polifásicos e de amplitude diminuída, com recrutamento precoce nos músculos afetados

Exame	Resultado
biópsia muscular <ul style="list-style-type: none"> Se uma análise de DNA não identificar a mutação e não houver a possibilidade de estudos de ligação com a mãe ou outros membros da família, uma biópsia do músculo demonstrando a ausência de distrofina poderá estabelecer o diagnóstico. Isso não é rotineiramente necessário, mas é usado com frequência quando a genética é negativa, quando o fenótipo não corresponde à alteração genética detectada. Testes histoquímicos, imuno-histoquímicos (avaliação de distrofina, sarcoglicanas, alfa-distroglicana, merosina, caveolina-3, disferlina) e de imunoblot (para distrofina, disferlina e calpaína) de rotina são realizados em espécimes de biópsia muscular.[9] Em casos específicos, pode-se realizar testes para: emerina, se houver suspeita de distrofia muscular de Emery-Dreifuss; desmina/miotilina/motivo PDZ de banda Z submetido a splicing alternativo, para miopatia miofibrilar; cadeias pesadas de miosina para miopatia com acúmulo de miosina; alfa-actinina; titina (deficiente em miopatia centronuclear); nebulina para miopatia nemalina; proteína 2 de membrana associada ao lisossomo e complexo de ataque à membrana para avaliar miopatia de Danon e ligada ao cromossomo X com excesso de autofagia (XMEA).[9] A microscopia eletrônica também pode ser realizada em casos específicos (por exemplo, quando houver suspeita de miopatia miofibrilar, de Danon, XMEA, outros distúrbios de armazenamento e miopatias mitocondriais).[9] 	ausência de distrofina na distrofia muscular de Duchenne; quantidade ou qualidade de distrofina diminuídas na distrofia muscular de Becker; outras glicoproteínas defeituosas ou especificamente ausentes na membrana da parede muscular, em outras distrofias musculares

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Distrofia muscular de Becker (DMB)	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas são semelhantes aos da DMD, mas a idade de início é geralmente posterior e o comprometimento clínico é mais leve. Os pacientes geralmente retêm a capacidade de andar na adolescência e no início da vida adulta. Ocasionalmente, os pacientes apresentam insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas antes de se queixarem de fraqueza muscular e antes do diagnóstico.[10] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da DMB pode ser estabelecido por biópsia muscular demonstrando quantidade/qualidade diminuídas de distrofina com distrofina normal de pelo menos 3%.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Distrofias musculares das cinturas escapular e pélvica (LGMDs)	<ul style="list-style-type: none"> • Antes das análises de DNA e distrofina, a LGMD era frequente e erroneamente diagnosticada como DMD.[11] • A LGMD pode se iniciar em qualquer idade e é igualmente expressa em ambos os sexos. • Os músculos das cinturas escapular e pélvica são comprometidos inicialmente; porém, seu padrão de fraqueza muscular pode ser clinicamente indistinto do padrão da DMD. • As panturrilhas também podem ser hipertróficas, e alguns pacientes caminham apenas nas pontas dos pés, desde a primeira infância. • A velocidade de progressão da doença é altamente variável. Incapacidade grave, contraturas musculares, deformidades esqueléticas e necessidade de uso de ventilação são comuns; a cardiomiopatia pode ocorrer em certas formas.[12] • Esses pacientes parecem não ter comprometimento cognitivo ou intelectual, e sim uma incidência de cardiomiopatia similar à de outras distrofias musculares.[13] • As laminopatias estão associadas à alta incidência de arritmias que apresentam risco de vida.[10] 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de creatina quinase são geralmente mais baixos que na DMD. • A identificação, com análise de DNA, da deleção ou mutação em um gene relevante confirmará o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	<ul style="list-style-type: none"> • As contraturas musculotendinosas tendem a ser mais intensas em comparação à fraqueza muscular, e a coluna cervical tende a ser hiperestendida, enrijecendo a coluna inteira. • Contraturas precoces são observadas no pescoço, cotovelos e tendões de Aquiles. • A distribuição anormal de gordura (lipodistrofia) ocorre em algumas laminopatias, assim como a fraqueza com distribuição úmero-pélvica ou úmero-peroneal. • Ao contrário de indivíduos com DMD, a maioria dos pacientes consegue andar até a terceira década de sua vida. • Arritmias cardíacas são comuns e geralmente apresentam risco de vida. Elas estão provavelmente relacionadas ao fato de que a emerina é normalmente expressada nas junções aderentes do coração.[14][10] 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações do gene da emerina ou lamina A/C observada no exame de DNA. • Marcação imunológica perdida da emerina em casos ligados ao cromossomo X. • Defeitos de condução na eletrocardiografia (ECG), especialmente bloqueio atrioventricular (AV) no nível do nodo AV.
Polimiosite	<ul style="list-style-type: none"> • A polimiosite pode ocorrer dos 4 aos 7 anos de idade, e contraturas e fraqueza musculares podem se tornar tão graves quanto as da DMD. A fraqueza muscular geralmente ocorre nos músculos proximais, especialmente os das cinturas escapular e pélvica. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é estabelecido por achados característicos de inflamação na biópsia muscular, inclusive invasão mononuclear de músculo não necrótico, células T supressoras/citotóxicas CD8+, macrófagos e ausência da atrofia perifascicular da dermatomiosite.
Encefalopatias estáticas (paralisia cerebral)	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria esmagadora das crianças que caminham nas pontas dos pés apresenta encefalopatias estáticas e, pelo menos, espasticidade leve. Em muitos casos, as crianças são afetadas assimetricamente. • As crianças com DMD são hipotônicas e tendem a ser afetadas simetricamente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A paralisia cerebral é diagnosticada clinicamente com o achado de comprometimento do sistema nervoso central acentuado por espasticidade (não observada em doenças neuromusculares) e comprometimento cognitivo, motor e sensitivo.

Critérios de diagnóstico

DMD: por testes genéticos ou patológicos

- mutações/deleções dos exons 46-53 Xp21: identificadas por análise de ácido desoxirribonucleico (DNA).[\[3\]](#)
- Biópsia muscular: não exibe distrofina.[\[15\]](#)

Se a biópsia de músculo demonstrar quantidade/qualidade diminuída de distrofina, é provável que o diagnóstico seja de distrofia muscular de Becker. Os diagnósticos laboratoriais iniciais são aplicados universalmente à DMD. Biópsias de músculo e testes genéticos são usados para o diagnóstico inicial da maioria das outras distrofias musculares.[\[16\]](#)

Abordagem passo a passo do tratamento

É melhor considerar que o tratamento físico da DMD e de todas as outras doenças neuromusculares compreende 3 estágios.

- Estágio 1 (marcha preservada): os objetivos abrangem o diagnóstico precoce, o apoio psicológico, a prevenção ou redução de contraturas musculotendinosas dos membros, o papel do exercício físico e a preservação de força muscular com uso de glicocorticoides.
- Estágio 2 (não deambulante): os objetivos abrangem manutenção de uma nutrição ideal e das atividades da vida diária, assim como prevenção da escoliose.
- Estágio 3 (suporte ventilatório): os objetivos abrangem repouso e suporte dos músculos respiratórios.

Os objetivos comuns a todos os 3 estágios são: prevenção ou redução de contraturas dos tecidos moles do tórax, prevenção de complicações cardíacas e aplicação do protocolo respiratório.

Objetivos comuns a todos os 3 estágios de tratamento

Prevenção de complicações cardíacas

- Todos os pacientes com distrofia muscular de Becker (DMB) e DMD desenvolvem uma cardiomiopatia progressiva.[17] O paciente mais novo relatado com DMD a desenvolver uma insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tinha 9 anos de idade; a morte mais prematura relatada foi aos 10 anos de idade.
- O consenso geral é que todos os pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) devem ser tratados; alguns cardiologistas recomendam o início do tratamento de todos os pacientes aos 10 anos de idade, e outros o recomendam assim que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se torne inferior a 50%. No momento, não há dados tangíveis para embasar esse consenso,[18] mas como todos os pacientes com DMD e distrofia muscular de Becker (DMB) desenvolvem uma cardiomiopatia, acredita-se amplamente que todos devam ser tratados profilaticamente. Há um ensaio prospectivo em andamento para abordar essa questão específica.[19]
- Certamente, assim que a FEVE cai para menos de 40% ou 50%, são administrados betabloqueadores e um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA).[20] [21] Isso tipicamente resulta em um aumento de 20% a 40% da FEVE. Embora não haja motivos para crer que um inibidor da ECA seja melhor que outro, entre os betabloqueadores, provavelmente há evidências de que o carvedilol possa ter um efeito mais benéfico em relação à FEVE.[22] [23]
- Haverá um alto risco de ICC e morte súbita se a FEVE cair para menos de 20%.

Prevenção ou redução de contraturas dos tecidos moles do tórax

- As contraturas dos tecidos moles da parede torácica e dos pulmões resultarão em menos expansão e, conseqüentemente, fluxos de tosse diminuídos e alto risco de pneumonia e insuficiência respiratória.[15]
- Essas contraturas podem ser prevenidas por empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima, usando-se um ressuscitador manual com válvula exalatória ocluída ou insuflador-exsuflador mecânico. O empilhamento de ar é o ato de receber volumes de ar repetidos para inflar os pulmões além da capacidade respiratória, com o objetivo de aproximar-se da capacidade inspiratória predita.[24] [25]

Aplicação do protocolo respiratório

- Isto se aplica principalmente aos estágios 2 e 3, visto que é raro que pacientes no estágio 1 desenvolvam insuficiência respiratória. Quando picos máximos de fluxo de tosse (assistidos pelo empilhamento de ar até que se atinja um volume máximo dos pulmões que possa ser mantido pela glote)[24] [25] atingem <270 L/minuto, um oxímetro e um insuflador-exsuflador mecânico de tosse são prescritos ao paciente.
- Os profissionais da saúde recebem treinamento em tosse manualmente assistida (TMA): uma combinação de insuflação-exsuflação mecânica com uma compressão abdominal no momento da exsuflação. Durante infecções intercorrentes do trato respiratório, a saturação inicial de oxiemoglobina do paciente é mantida acima de 94% com ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI) e não invasiva, conforme o necessário, para manter a eucapnia e para que a TMA possa expelir secreções das vias aéreas, conforme necessário. Desta forma, o paciente pode evitar pneumonia e insuficiência respiratória e, em muitos casos, livrar-se por toda a vida dos tubos de vias aéreas invasivos.[26]

Estágio 1: marcha preservada

Preservação transitória de força muscular com uso de glicocorticoides em pacientes com DMD.

Terapia com glicocorticoides

- Há evidências de que a terapia com glicocorticoides melhora a força e a função muscular em curto prazo (12 meses) e força por até 2 anos. Em curto prazo, os efeitos adversos são significativamente mais comuns com corticosteroides do que com placebo, mas não clinicamente graves. Um regime de apenas uma semana de prednisolona parece ser tão eficaz quanto a prednisolona diária em curto prazo (12 meses), sem diferença clara no índice de massa corporal.[27] Glicocorticoides podem também protelar ou eliminar a necessidade de cirurgia para escoliose e postergar a necessidade de ventilação mecânica.[28] [29] [30] Os glicocorticoides preenchem a deficiência na membrana celular do músculo causada pela ausência de distrofina. Isso aumenta o limite de despolarização e diminui a velocidade de degeneração do músculo. Com aconselhamento adequado sobre esquemas de dosagens e possíveis efeitos adversos, todos os pacientes devem receber um teste com corticosteroides. Muitos pacientes não toleram o uso diário. Complicações tardias do uso diário incluem fraturas por compressão vertebral, que se desenvolvem na maioria dos pacientes e resultam em desconforto nas costas ao longo da vida e dificuldade dos garotos de entrarem na puberdade. Assim, a dosagem em dias alternados, ou 10 dias recebendo medicamento com 10 dias sem receber medicamento, deve ser fortemente considerada, pois essas complicações não foram associadas com dosagem intermitente. A prednisolona e o deflazacorte são geralmente usados.
- Um estudo de coorte prospectivo demonstrou que o tratamento com glicocorticoides em longo prazo está associado à redução do risco de perda de mobilidade clinicamente significativa e a progressão da doença no membro superior ao longo da vida, assim como a redução do risco de morte. O tempo de acompanhamento foi de 10 anos.[31]
- Com a introdução precoce de corticosteroides, a história natural da doença pode ser levemente alterada nos pacientes com DMD. Efeitos adversos abrangem obesidade troncular e ganho de peso associados a osteopenia e osteoporose, crescimento e puberdade tardios, baixa estatura, aumento de gordura e perda de massa muscular.
- Antes do início da corticoterapia, deve-se fornecer orientações preventivas para controle do peso. Além das orientações alimentares, deve-se adicionar suplementos, especialmente vitamina D e cálcio, precocemente após início do tratamento.[32]

- Os pacientes mostraram um prolongamento da deambulação de uma média de 10 anos em pessoas tratadas com menos de 1 ano de terapia com corticosteroides, para uma média de 11.2 anos em pessoas tratadas com prednisolona diária e 13.9 anos em pessoas que tomavam deflazacorte diário. Ao comparar o deflazacorte (duas doses diferentes) e a prednisolona, todos os grupos de tratamento apresentaram melhora da força muscular em comparação ao placebo. O deflazacorte foi associado com menor ganho de peso do que a prednisolona. A relação benefício-risco do deflazacorte em comparação com a prednisolona está sendo estudada em um estudo duplo-cego em andamento.[33]
- Embora se tenha constatado a utilidade dos glicocorticoides apenas na DMD, há intervenções especialmente benéficas para outras distrofias musculares. Estas incluem a fixação escapular para aumentar a função do deltoide (ombro) na distrofia muscular fásquio-escápulo-umeral.

Apoio psicológico

- O apoio psicológico serve para desestimular a superproteção do paciente e o ressentimento entre irmãos, incentivar o amadurecimento, encorajando atividades orientadas por objetivos, e facilitar a adesão introduzindo e planejando futuras opções terapêuticas.

Exercício físico

- Demonstrou-se que a força muscular de crianças com distrofia muscular de Duchenne (DMD) e outras doenças neuromusculares pode ser significativamente aumentada com exercícios de fortalecimento, desde que a força dos grupos musculares exercitados seja maior que o necessário para vencer a gravidade ao iniciar os exercícios. Por exemplo, estender as pernas com pesos nos tornozelos aumentará substancialmente a força do quadríceps em pacientes jovens da DMD.[34] Da mesma forma, há evidências de que exercícios aeróbicos e aconselhamento possam aliviar a fadiga e melhorar a perspectiva em pacientes com distrofias musculares mais leves.[35] Infelizmente, não há evidências de que isso fará com que os pacientes retenham a força ou permaneçam funcionais por mais tempo. Além disso, a cessação de exercícios físicos regulares resulta em retorno rápido da força e resistência aos níveis basais ou, talvez, abaixo destes. O princípio da capacidade de fortalecer os músculos de modo que estes se tornem mais fortes que o necessário para vencer a gravidade, por meio de exercícios de resistência, pode ser válido para todas as distrofias musculares.
- Em geral, apesar de alguns benefícios do exercício muscular terem sido consistentemente relatados em 47 estudos, revisados em uma metanálise,[36] com evidências de que benefícios temporários na força muscular ocorrem desde que os músculos apresentem uma força superior à gravidade na data de início do programa de treinamento, é possível que os benefícios relatados nestes estudos sejam decorrentes do tamanho pequeno das amostras e de outros vieses. Nem benefício nem prejuízo a longo prazo foram demonstrados, a nível dos músculos das pessoas com uma doença neuromuscular, é necessário ter em conta a precaução de não sobrecarregar os músculos.

Prevenção ou redução de contraturas musculotendinosas dos membros

- A deambulação é comprometida pela associação da fraqueza muscular às contraturas musculotendinosas, de modo que a eliminação de uma destas facilita a manutenção da deambulação. A fisioterapia com alongamentos e a cirurgia nos membros inferiores podem reverter contraturas musculotendinosas.[37] As contraturas nos membros serão prevenidas ou reduzidas com a associação dos seguintes procedimentos: transferências do músculo tibial posterior para o segundo ou terceiro osso cuneiforme, ressecção ampla das bandas iliotibiais

na região média da coxa; alongamento dos tendões de Aquiles ou dos músculos isquiotibiais e secção do músculo tensor da fáscia lata.

- Esses procedimentos possibilitam os melhores desfechos quando realizados precocemente, antes de as contraturas se tornarem tão graves que a deambulação esteja severamente comprometida.[37] [38] Diversos estudos relataram prolongamento superior a 1 ano da deambulação sem imobilização funcional com esses procedimentos. Se os procedimentos forem realizados posteriormente, quando a marcha já estiver gravemente comprometida e o paciente estiver sofrendo quedas, será necessário utilizar órteses longas para as pernas após a operação para que o paciente fique na posição ortostática e, possivelmente, para a deambulação.[39] As intervenções cirúrgicas podem ser até mais efetivas para prolongar a deambulação sem auxílio em pacientes com distrofias musculares mais leves, como as DMBs e de Emery-Dreifuss.

Estágio 2: não deambulante

Manutenção das atividades da vida diária, útil a todas as distrofias musculares

- Os pacientes se beneficiam do uso de cadeiras de rodas motorizadas e normais. Pacientes com contraturas mínimas no quadril e nos joelhos devem usar cadeira de rodas motorizada ortostática, que auxilia na manutenção da integridade óssea e articular e melhora o desfecho psicológico, enquanto os braços robóticos melhoram a função.[40] [41] Existem braços robóticos que são programáveis, portáteis e adaptáveis a várias superfícies e aplicações. Eles podem auxiliar na maioria das atividades dos membros superiores.
- Computadores para controle ambiental e órteses para repouso dos membros inferiores também podem ser benéficos.
[Fig-2]
- A maioria dos estudos sugere que órteses tornozelo-pé não são benéficas para a marcha,[42] mas podem ser benéficas para diminuição da taxa de desenvolvimento de contratura musculotendinosa.[43]
- Alguns centros usam cirurgias para liberação de tendões dos membros, seguidas pela colocação de órteses longas para as pernas. No entanto, essa abordagem é complexa, e não é possível prever qual paciente usará as órteses e será beneficiado (continuará a deambular). No entanto, com essa abordagem, alguns pacientes conseguem ficar na posição ortostática e dar lentamente alguns passos ainda por vários anos.[44]

Manutenção da uma nutrição ideal com aumento de taquipneia

- Conforme a capacidade vital for diminuindo, os pacientes tornar-se-ão cada vez mais taquipneicos. Desnutrição e subsequente perda de peso são frequentes, pois os pacientes têm pouco tempo para deglutir.
- A associação de perda de peso, deglutição comprometida e taquipneia é um indicativo de que a ventilação não invasiva é necessária durante as refeições. Esses pacientes são tratados com VPPI por meio de um bocal de 15 mm para produzir respirações de 1 a 1.5 L.[45] Isso possibilita cerca de 15 segundos para a deglutição do paciente, geralmente resultando em ganho de peso.
- Entre 15% e 20% dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) perderão a capacidade de deglutir e necessitarão de tubos de gastrostomia de demora. Eles podem ser colocados usando-se um de vários métodos: gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) com intubação e anestesia geral, gastrostomia radiológica percutânea (GRP), gastrostomia aberta ou GEP com ventilação pulmonar fornecida via interface oronasal em vez de tubo translaríngeo.[46] [47] [48] A GEP com intubação e anestesia geral geralmente causa complicações respiratórias e,

por vezes, falha na extubação com métodos de extubação convencionais. Embora a GRP evite a intubação e anestesia geral, ela pode ser malsucedida. Gastrostomia aberta é usada geralmente sem intubação ou anestesia geral.

Prevenção da escoliose

- Órteses não podem prevenir escoliose, pois ela é causada pelo colapso espinhal decorrente de aumento na fraqueza muscular paraespinhal. Foi sugerido que pacientes desenvolvem uma cifose em decorrência da perda de musculatura paraespinhal, apesar do posicionamento intrínseco da espinha em uma posição instável. A espinha então desenvolve uma curva lateral acentuada pela obliquidade pélvica. Na forma final, a rotação axial da espinha e pelve produz uma deformidade grave.[49] No entanto, em pacientes muito jovens e naqueles com distrofia muscular congênita geralmente incapazes de deambular, elas podem ser usadas para ajudar a preservar a flexibilidade da espinha para fusão espinhal posterior. Implante metálico extensível também pode ser usado em pacientes muito jovens para "ganhar tempo" para crescimento vertebral antes de fusão espinhal.[50]
- Crianças com DMD que receberam corticoterapia parecem ter início protelado de escoliose, mas também há, em contrapartida, efeitos adversos, incluindo obesidade, dificuldade para entrar na puberdade e, eventualmente, fraturas por compressão vertebral muito dolorosas e debilitantes. Órteses espinhais podem prevenir ou protelar minimamente o início de escoliose, mesmo quando usadas durante o sono (colete Providence) ou ao longo de 16 a 22 horas por dia (colete Charleston).[51] [52]
- Órteses toracolombares podem manter a curva mais flexível para um resultado cirúrgico eventual melhor, e devem ser consideradas para os casos mais graves nos quais os pacientes dependentes de cadeira de rodas antes dos 7 anos de idade com espinha muito imatura sejam considerados apropriados para fusão espinhal. Embora o uso das órteses durante o dia seja o tratamento padrão, sugere-se atualmente que as órteses sejam utilizadas durante o sono, pois podem assim preservar a flexibilidade da espinha.[52]
- A escoliose começa a se desenvolver em cerca de 40% dos pacientes enquanto ainda são capazes de manter a marcha preservada,[13] mas como a correção cirúrgica pode resultar na perda da deambulação, a escoliose não precisa ser monitorada até que o paciente se torne dependente de cadeira de rodas.
- Como a instrumentação com técnica de Luque costuma corrigir a curvatura em 40° a 45°, geralmente considera-se que é melhor realizar a instrumentação da coluna antes que a curva exceda essa angulação.[53] [54]
- Embora cerca de 90% dos pacientes não tratados com glicocorticoides precisem de instrumentação e fusão, até 90% dos pacientes com esquemas terapêuticos agressivos com glicocorticoides não precisam de cirurgia para escoliose.[28] [55]

Apoio psicológico

- Os pacientes com DMD carregam uma carga adicional por lidarem com uma incapacidade grave e progressiva, além das necessidades psicológicas de adolescentes em geral. Os pacientes podem se beneficiar de uma psicoterapia específica conduzida por psicólogos especializados nesse assunto.[56]

Estágio 3: suporte ventilatório

Repouso e suporte aos músculos inspiratórios e expiratórios, para todas as distrofias musculares

- É fornecido repouso ou suporte aos músculos inspiratórios com o uso da VPPI por meio de um bocal (VPPI nasal para os pacientes cujos lábios estiverem fracos demais para segurar o bocal) durante o período diurno. A VPPI nasal ou oronasal é usada para repouso ou suporte noturno.[57] A VPPI aplica-se a pacientes sintomáticos de hipoventilação noturna associada a fadiga, cefaleias matinais, sonolência diurna e dispneia.[58]
[Fig-3]
- Conforme os pacientes enfraquecem e necessitam de mais suporte ventilatório, o uso da VPPI noturna poderá se estender ao período diurno, até que os pacientes dependam dela 24 horas por dia.[45] Embora a estimulação do diafragma por marcapasso seja inefetiva e possivelmente danosa aos pacientes com doença neuromuscular, ela está sendo frequentemente proposta para a DMD. No entanto, semelhante à esclerose lateral amiotrófica (ELA), não há motivos justificáveis para estimulação do diafragma por marcapasso para qualquer condição neuromuscular e há boas evidências de que os pacientes com ELA que têm o sistema de marcapasso implantado morrem mais cedo e perdem a função pulmonar mais rapidamente que pacientes sem ele.[59] [60]
- A TMA é utilizada visando à reversão da congestão das vias aéreas por secreções que causam quedas da saturação periférica de oxigênio abaixo de 95%. O uso da VPPI não invasiva, associada à TMA conforme necessário, pode prolongar a vida e eliminar a necessidade de traqueotomia, a menos que o paciente não consiga cooperar em decorrência de um comprometimento cognitivo.[26] [61] Os músculos expiratórios são suportados pela aplicação de pressão positiva no abdome/tórax e de pressão negativa nas vias aéreas (insuflação-exsuflação mecânica).[62]
- Como os pacientes com DMD e outras doenças neuromusculares (exceto pelos que apresentarem esclerose lateral amiotrófica bulbar avançada) podem ser extubados consistentemente ou retirados dos tubos de traqueostomia e mantidos em ventilação não invasiva e tosse mecanicamente assistida – apesar de não estarem aptos ao desmame, não satisfazerem os critérios para desmame e não tolerarem tentativas de respiração espontânea –, a traqueotomia não é necessária.[63] [64] [65]

Manutenção de uma nutrição ideal

- Entre 15% e 20% dos pacientes com DMD perderão a capacidade de deglutir e necessitarão de tubos de gastrostomia de demora. Eles podem ser colocados usando-se um de vários métodos: GEP com intubação e anestesia geral, GRP, gastrostomia aberta ou GEP com ventilação pulmonar fornecida via interface oronasal em vez de tubo translaríngeo, conforme descrito para pacientes em estágio 2.[46] [47] [48] A maioria dos pacientes com DMD é submetida a gastrostomias depois de já precisar de assistência ventilatória.

Aconselhamento e defesa de interesses pelos médicos

- Indivíduos com distrofia muscular de Duchenne (DMD) dependentes de ventilação podem se beneficiar de aconselhamento e defesa de seus interesses pelos médicos para maximizarem sua integração social e seu potencial de estabelecerem uma relação trabalhista proveitosa. Alguns ambientes otimizam isso permitindo que indivíduos incapacitados com doenças neuromusculares contratem, treinem e dispensem sua própria equipe de assistência pessoal em vez de dependerem de cuidados de enfermagem hospitalar.
- Até 20% dos pacientes com doença neuromuscular que vivem na comunidade — inclusive aqueles com DMD dependentes de ventilação, em média, desde os 27 anos de idade — se casam. Os índices de divórcio entre usuários de ventilação com doenças neuromusculares, inclusive a DMD,

que necessitaram de suporte ventilatório contínuo após o casamento, foram de 16% no decorrer dos 20 anos subsequentes, ou metade do índice da população geral.[66]

- Usuários de ventilação com DMD têm se tornado advogados, executivos, engenheiros e professores.[66] Assim, a defesa dos interesses dos pacientes por parte dos médicos é importante para possibilitar as circunstâncias necessárias para maximizar a independência desses indivíduos, e o aconselhamento é necessário para viabilizar o acesso aos recursos da comunidade. Cerca de 760 pacientes com DMD, esclerose lateral amiotrófica e atrofia muscular espinhal tipo 1 dependentes de ventilação não invasiva contínua com pressão positiva foram relatados em 19 centros e 16 países.[67]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
estágio 1: marcha preservada		
	1a	corticosteroides
	mais	fisioterapia + exercício físico + apoio psicológico
■ com contraturas musculotendinosas	mais	cirurgia para contraturas
■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica	mais	empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima
■ com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%	mais	medicamentos cardioprotetores
	adjunto	dispositivos de assistência ventricular esquerda
estágio 2: não deambulante		
	1a	terapias de suporte para manutenção das atividades da vida diária
	mais	apoio psicológico
■ com desnutrição causada pelo aumento da taquipneia	mais	ventilação por pressão positiva intermitente e manutenção de uma nutrição ideal
■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica	mais	empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima
■ com curvatura espinhal >40°	mais	cirurgia para escoliose

Agudo (resumo)		
■ com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%	mais	medicamentos cardioprotetores
	adjunto	dispositivos de assistência ventricular esquerda
estágio 3: suporte ventilatório		
■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica	1a	assistência dos músculos respiratórios inspiratórios e expiratórios
	mais	manutenção de uma nutrição ideal
	mais	apoio psicológico
	mais	empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima
■ com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%	mais	medicamentos cardioprotetores
	adjunto	dispositivos de assistência ventricular esquerda

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

estágio 1: marcha preservada

1a

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: dose diária: 0.75 mg/kg por via oral uma vez ao dia ou em dias alternados, máximo 30-40 mg/dia; dose de fim de semana: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia somente em cada dia do final de semana

OU

» **deflazacorte**: 0.9 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Há evidências de que a terapia com glicocorticoides melhora a força e a função muscular em curto prazo (12 meses) e força por até 2 anos. Em curto prazo, os efeitos adversos são significativamente mais comuns com corticosteroides do que com placebo, mas não clinicamente graves. Um regime de apenas uma semana de prednisolona parece ser tão eficaz quanto a prednisolona diária em curto prazo (12 meses), sem diferença clara no índice de massa corporal.^[27] Todos os pacientes orientados adequadamente devem receber um teste terapêutico com corticosteroides, embora muitos não tolerem seu uso diário.

» Complicações tardias do uso diário incluem fraturas por compressão vertebral, que se desenvolvem na maioria dos pacientes e resultam em desconforto nas costas ao longo da vida e dificuldade dos garotos de entrarem na puberdade. Assim, a dosagem em dias alternados, ou 10 dias recebendo medicamento com 10 dias sem receber medicamento, deve ser fortemente considerada, pois essas complicações não foram associadas com dosagem intermitente.

» Os pacientes mostraram um prolongamento da deambulação de uma média de 10 anos em pessoas tratadas com menos de 1 ano de terapia com corticosteroides, para uma média de 11.2 anos em pessoas tratadas com prednisolona diária e 13.9 anos em pessoas

Agudo

que tomavam deflazacorte diário. Ao comparar o deflazacorte (duas doses diferentes) e a prednisolona, todos os grupos de tratamento apresentaram melhora da força muscular em comparação ao placebo. O deflazacorte foi associado com menor ganho de peso do que a prednisolona.[68]

» Não será necessário consultar um endocrinologista na maioria dos casos.

mais fisioterapia + exercício físico + apoio psicológico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fisioterapia com alongamentos associada à cirurgia nos membros inferiores pode reverter contraturas musculotendinosas.[37]

» Demonstrou-se que a força muscular de crianças com distrofia muscular de Duchenne (DMD) e outras doenças neuromusculares pode ser significativamente aumentada com exercícios de fortalecimento, desde que a força dos grupos musculares exercitados seja maior que o necessário para vencer a gravidade ao iniciar os exercícios. Por exemplo, estender as pernas com pesos nos tornozelos aumentará substancialmente a força do quadríceps em pacientes jovens da DMD.[34] Infelizmente, não há evidências de que isso fará com que os pacientes retenham a força ou permaneçam funcionais por mais tempo. Além disso, a cessação de exercícios físicos regulares resulta em retorno rápido da força à linha basal ou abaixo desta.

» O objetivo do apoio psicológico é desestimular a superproteção do paciente e o ressentimento entre irmãos, incentivar o amadurecimento, encorajando atividades orientadas por objetivos, e facilitar a adesão introduzindo e planejando futuras opções terapêuticas.

com contraturas musculotendinosas

mais cirurgia para contraturas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As contraturas nos membros serão prevenidas ou reduzidas com a associação dos seguintes procedimentos: transferências do músculo tibial posterior para o segundo ou terceiro osso cuneiforme, ressecção ampla das bandas iliotibiais na região média da coxa; alongamento dos tendões de Aquiles ou dos músculos isquiotibiais e secção do músculo tensor da fáscia lata.

Agudo

■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica

mais

» Esses procedimentos possibilitam os melhores desfechos quando realizados precocemente, antes de as contraturas se tornarem tão graves que a deambulação esteja severamente comprometida.[37] [38]

» Diversos estudos relataram prolongamento superior a 1 ano da deambulação sem imobilização funcional com esses procedimentos.[39]

» Se eles forem realizados posteriormente, quando a marcha já estiver gravemente comprometida e o paciente estiver sofrendo quedas, a utilização de órteses longas para as pernas após a operação é necessária para que o paciente fique na posição ortostática e, possivelmente, para a deambulação.[39]

empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As contraturas dos pulmões e da parede torácica são prevenidas por empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima, usando-se um ressuscitador manual com válvula exalatória ocluída ou insuflador-exsuflador mecânico.

» O empilhamento de ar é o ato de receber volumes de ar repetidos para inflar os pulmões além da capacidade respiratória, com o objetivo de aproximar-se da capacidade inspiratória predita.

■ com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%

mais

medicamentos cardioprotetores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **perindopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **lisinopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O consenso geral é que todos os pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) devem ser tratados; alguns cardiologistas recomendam o início do tratamento de todos os pacientes aos 10 anos de idade, e outros o recomendam assim que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se torne inferior

Agudo

a 50% ou até mesmo antes. No momento, não há dados tangíveis para embasar esse consenso,[18] mas como todos os pacientes com DMD e distrofia muscular de Becker desenvolvem uma cardiomiopatia, acredita-se amplamente que todos devam ser tratados profilaticamente. Há um ensaio prospectivo em andamento para abordar essa questão específica.[19]

» Quando a FEVE cair para menos de 40% ou 50%, administram-se betabloqueadores e um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA).[20] [21] Isso tipicamente resulta em um aumento de 20% a 40% da FEVE. Embora não haja motivos para crer que um inibidor da ECA seja melhor que outro, entre os betabloqueadores, provavelmente há evidências de que o carvedilol possa ter um efeito mais benéfico em relação à FEVE.[22] [23]

» Risco de insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita é alto uma vez que a FEVE esteja abaixo de 20%; neste ponto, a colocação de desfibrilador cardíaco deve ser considerada.

» O esquema terapêutico abaixo é um exemplo que pode ser usado; no entanto, muitos outros medicamentos dessas classes são usados na prática.

adjunto

dispositivos de assistência ventricular esquerda

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Alguns centros estão implantando atualmente dispositivos de assistência ventricular esquerda como uma terapia de destino para pacientes com distrofia muscular com insuficiência cardíaca em estágio terminal. É muito cedo para analisar se isto é indicado e ainda não está claro se a sobrevida com estes dispositivos excede a obtida com a terapia medicamentosa.[69]

estágio 2: não deambulante

1a

terapias de suporte para manutenção das atividades da vida diária

» Nesse estágio, os pacientes se beneficiam do uso de cadeiras de rodas motorizadas e normais.

» Pacientes com contraturas mínimas no quadril e nos joelhos devem usar cadeira de rodas motorizada ortostática, que auxilia na manutenção da integridade óssea e articular e melhora o desfecho psicológico, enquanto os

Agudo

braços robóticos melhoram a função.[40] [41] Existem braços robóticos que são programáveis, portáteis e adaptáveis a várias superfícies e aplicações. Eles podem auxiliar na maioria das atividades dos membros superiores.

» Há evidências anedóticas do benefício da fixação cirúrgica das escápulas ou do uso de tipoias ou gesso para dar suporte às escápulas em pacientes com distrofia muscular fásio-escápulo-umeral ou outras distrofias com escápula alada. Os deltoides podem elevar mais os braços, permitindo a realização de movimentos acima da cabeça. Não há relatos de ensaios clínicos randomizados e controlados.[70]

» Computadores para controle ambiental e órteses para repouso dos membros inferiores podem ser benéficos. No entanto, a maioria dos estudos sugere que órteses tornozelo-pé não são benéficas para a marcha,[42] mas podem ser benéficas para diminuição da taxa de desenvolvimento de contratura musculotendinosa.[43]

» Alguns centros usam cirurgias para liberação de tendões dos membros, seguidas pela colocação de órteses longas para as pernas. No entanto, essa abordagem é complexa, e não é possível prever qual paciente usará as órteses e será beneficiado (continuará a deambular). No entanto, com essa abordagem, alguns pacientes conseguem ficar na posição ortostática e dar lentamente alguns passos ainda por vários anos.[44]

mais apoio psicológico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) carregam uma carga extra por lidarem com uma incapacidade grave e progressiva, além das necessidades psicológicas de adolescentes em geral. Os pacientes podem se beneficiar de uma psicoterapia específica conduzida por psicólogos especializados nesse assunto.[56]

■ com desnutrição causada pelo aumento da taquipneia

mais ventilação por pressão positiva intermitente e manutenção de uma nutrição ideal

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Conforme a capacidade vital diminui e os pacientes se tornam mais taquipneicos, a

Agudo

■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica

mais

desnutrição é frequente, pois eles têm pouco tempo para deglutir.

» Esses pacientes são tratados com ventilação por pressão positiva intermitente por meio de um bocal de 15 mm para produzir respirações de 1 a 1.5 L.^[45] Isso possibilita cerca de 15 segundos para a deglutição do paciente, geralmente resultando em ganho de peso.

» Entre 15% e 20% dos pacientes com DMD perderão a capacidade de deglutir com segurança e necessitarão de tubos de gastrostomia de demora. Eles podem ser colocados usando-se um de vários métodos: gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) com intubação e anestesia geral, gastrostomia radiológica percutânea, gastrostomia aberta ou GEP com ventilação pulmonar fornecida via interface oronasal em vez de tubo translaríngeo.^{[46] [47] [48]}

empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As contraturas dos pulmões e da parede torácica são prevenidas por empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima, usando-se um ressuscitador manual com válvula exalatória ocluída ou insuflador-exsuflador mecânico.

» O empilhamento de ar é o ato de receber volumes de ar repetidos para inflar os pulmões além da capacidade respiratória, com o objetivo de aproximar-se da capacidade inspiratória predita.

■ com curvatura espinhal >40°

mais

cirurgia para escoliose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A utilização de órteses não é efetiva para prevenir ou controlar a escoliose na DMD, pois a escoliose é causada pelo colapso dos corpos vertebrais, provocado, por sua vez, pela maior fraqueza da musculatura paraespinhal. No entanto, em pacientes muito jovens e naqueles com distrofia muscular congênita geralmente incapazes de deambular, elas podem ser usadas para ajudar a preservar a flexibilidade da espinha para fusão espinhal posterior. Implante metálico extensível também pode ser usado em pacientes muito jovens para "ganhar tempo" para crescimento vertebral antes de fusão espinhal.^[50]

Agudo

- com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%

mais

» A escoliose começa a se desenvolver em quase 40% dos pacientes enquanto ainda são capazes de manter a marcha preservada, mas como a correção cirúrgica pode resultar na perda da deambulação, a escoliose não precisa ser monitorada até que o paciente se torne dependente da cadeira de rodas.[13]

» Como a instrumentação com técnica de Luque costuma corrigir a curvatura em 40° a 45°, geralmente considera-se que é melhor realizar a instrumentação da coluna antes que a curva exceda essa angulação.[53] [54]

» Embora cerca de 90% dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) não tratados precisem de instrumentação e fusão, até 90% dos pacientes com esquemas terapêuticos agressivos com glicocorticoides não precisam de cirurgia para escoliose.[55] [28]

medicamentos cardioprotetores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **perindopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **lisinopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O consenso geral é que todos os pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) devem ser tratados; alguns cardiologistas recomendam o início do tratamento de todos os pacientes aos 10 anos de idade, e outros o recomendam assim que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se torne inferior a 50%. No momento, não há dados tangíveis para embasar esse consenso,[18] mas como todos os pacientes com DMD e distrofia muscular de Becker desenvolvem uma cardiomiopatia, acredita-se amplamente que todos devam ser tratados profilaticamente. Há um ensaio prospectivo em andamento para abordar essa questão específica.[19]

» Quando a FEVE cair para menos de 40% ou 50%, administram-se betabloqueadores e um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA).[20] [21] Isso tipicamente resulta em um aumento de 20% a 40% da FEVE. Embora não haja motivos para crer que um inibidor

Agudo

da ECA seja melhor que outro, entre os betabloqueadores, provavelmente há evidências de que o carvedilol possa ter um efeito mais benéfico em relação à FEVE.[22] [23]

» Risco de insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita é alto uma vez que a FEVE esteja abaixo de 20%; neste ponto, a colocação de desfibrilador cardíaco deve ser considerada.

» O esquema terapêutico abaixo é um exemplo que pode ser usado; no entanto, muitos outros medicamentos dessas classes são usados na prática.

adjunto dispositivos de assistência ventricular esquerda

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Alguns centros estão implantando atualmente dispositivos de assistência ventricular esquerda como uma terapia de destino para pacientes com distrofia muscular com insuficiência cardíaca em estágio terminal. É muito cedo para analisar se isto é indicado e ainda não está claro se a sobrevida com estes dispositivos excede a obtida com a terapia medicamentosa.[69]

estágio 3: suporte ventilatório

1a assistência dos músculos respiratórios inspiratórios e expiratórios

» É fornecido repouso ou suporte aos músculos inspiratórios com o uso da ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI) por meio de um bocal (VPPI nasal para os pacientes cujos lábios estiverem fracos demais para segurar o bocal) durante o período diurno. A VPPI nasal ou oronasal é usada para repouso ou suporte noturno.[57]

» A VPPI aplica-se a pacientes sintomáticos de hipoventilação noturna associada a fadiga, cefaleias matinais, sonolência diurna e dispneia.[58]

» Conforme os pacientes enfraquecem e necessitam de mais suporte ventilatório, o uso da VPPI noturna poderá se estender ao período diurno, até que os pacientes dependam dela 24 horas por dia.[45]

» A tosse mecanicamente assistida (TMA) é aplicada para reversão da congestão das vias aéreas por secreções, que causam quedas da saturação periférica de oxigênio abaixo de 95%. A TMA é uma combinação de insuflação-

Agudo

exsuflação mecânica com uma compressão abdominal no momento da exsuflação.[62]

» Os músculos expiratórios são suportados pela aplicação de pressão positiva no abdome/tórax e de pressão negativa nas vias aéreas (insuflação-exsuflação mecânica).

» O uso da VPPI não invasiva, associada à TMA conforme necessário, pode prolongar a vida e eliminar a necessidade de traqueotomia, a menos que o paciente não consiga cooperar em decorrência de um comprometimento cognitivo.[26] [61]

mais manutenção de uma nutrição ideal

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Entre 15% e 20% dos pacientes com DMD perderão a capacidade de deglutir com segurança e necessitarão de tubos de gastrostomia de demora. Eles podem ser colocados usando-se um de vários métodos: gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) com intubação e anestesia geral, gastrostomia radiológica percutânea, gastrostomia aberta ou GEP com ventilação pulmonar fornecida via interface oronasal em vez de tubo translaríngeo.[46] [47] [48]

mais apoio psicológico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Indivíduos com distrofia muscular de Duchenne (DMD) dependentes de ventilação podem se beneficiar de aconselhamento e defesa de seus interesses pelos médicos para maximizarem sua integração social e seu potencial de estabelecerem uma relação trabalhista proveitosa. Alguns ambientes otimizam isso permitindo que indivíduos incapacitados com distúrbios neuromusculares contratem, treinem e dispensem sua própria equipe de assistência pessoal em vez de dependerem de cuidados de enfermagem hospitalar.

» Até 20% dos pacientes com doença neuromuscular que vivem na comunidade — inclusive aqueles com DMD dependentes de ventilação, em média, desde os 27 anos de idade — se casam. Os índices de divórcio entre usuários de ventilação com doenças neuromusculares, inclusive a DMD, que necessitaram de suporte ventilatório contínuo após o casamento, foram de 16% no decorrer

Agudo

■ com contraturas dos pulmões e da parede torácica

mais

dos 20 anos subsequentes, ou metade do índice da população geral.^[66]

» Usuários de ventilação com DMD têm se tornado advogados, executivos, engenheiros e professores.^[66] Assim, a defesa dos interesses dos pacientes por parte dos médicos é importante para possibilitar as circunstâncias necessárias para maximizar a independência desses indivíduos, e o aconselhamento é necessário para viabilizar o acesso aos recursos da comunidade.

empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As contraturas dos pulmões e da parede torácica são prevenidas por empilhamento de ar e insuflações à capacidade máxima, usando-se um ressuscitador manual com válvula exalatória ocluída ou insuflador-exsuflador mecânico.

» O empilhamento de ar é o ato de receber volumes de ar repetidos para inflar os pulmões além da capacidade respiratória, com o objetivo de aproximar-se da capacidade inspiratória predita.

■ com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% a 50%

mais

medicamentos cardioprotetores

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **perindopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **lisinopril**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O consenso geral é que todos os pacientes com DMD devam ser tratados com duas classes de medicamentos; alguns cardiologistas recomendam o início do tratamento de todos os pacientes aos 10 anos de idade, e outros o recomendam assim que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se torne inferior a 50%. No momento, não há dados tangíveis para embasar esse consenso,^[18] mas como todos os pacientes com DMD e distrofia muscular de Becker desenvolvem uma cardiomiopatia, acredita-se amplamente que todos devam ser tratados profilaticamente. Há um ensaio

Agudo

prospectivo em andamento para abordar essa questão específica.[19]

» Quando a FEVE cair para menos de 40% ou 50%, administram-se betabloqueadores e um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA).[20] [21] Isso tipicamente resulta em um aumento de 20% a 40% da FEVE. Embora não haja motivos para crer que um inibidor da ECA seja melhor que outro, entre os betabloqueadores, provavelmente há evidências de que o carvedilol possa ter um efeito mais benéfico em relação à FEVE.[22] [23]

» Risco de insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita é alto uma vez que a FEVE esteja abaixo de 20%; neste ponto, a colocação de desfibrilador cardíaco deve ser considerada.

» O esquema terapêutico abaixo é um exemplo que pode ser usado; no entanto, muitos outros medicamentos dessas classes são usados na prática.

adjunto

dispositivos de assistência ventricular esquerda

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Alguns centros estão implantando atualmente dispositivos de assistência ventricular esquerda como uma terapia de destino para pacientes com distrofia muscular com insuficiência cardíaca em estágio terminal. É muito cedo para analisar se isto é indicado e ainda não está claro se a sobrevida com estes dispositivos excede a obtida com a terapia medicamentosa.[69]

Novidades

Ataluren

Em meninos com DMD causada por uma mutação sem sentido, um códon de terminação prematuro é introduzido no RNAm de distrofina, gerando uma translação a uma proteína truncada. O ataluren tem como alvo essa mutação para tratar a causa subjacente da doença. Foram observados benefícios em um subgrupo de meninos.[71] A European Medicines Agency (EMA) aprovou o ataluren para meninos deambulantes com mais de 5 anos que apresentam mutação sem sentido. Os dados do desfecho de longo prazo ainda não foram divulgados.

Estudos de medicamentos

Dos mais de 80 estudos de medicamentos para pacientes com DMD, constatou-se que alguns medicamentos, como a gentamicina, beneficiam camundongos e outros animais com DMD, mas apenas recentemente demonstrou-se que somente os glicocorticoides beneficiam os humanos.[72] Os tratamentos moleculares para a restauração de distrofina na DMD estão cada vez mais disponíveis por meio de medicamentos comercializados ou ensaios clínicos; o diagnóstico genético é essencial para determinar se o paciente está apto para recebê-los. SGT-001, um candidato à terapia gênica mediada por vetores virais adenoassociados, recebeu da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA a denominação de medicamento órfão para o tratamento da DMD.

Halofuginona

A FDA conferiu a designação de “fast-track” para halofuginona de liberação retardada para o tratamento de DMD, com base em dados preliminares de fase 1b/2a. A halofuginona, que é derivada de um alcaloide quinazolinona natural, inibe a expressão gênica de colágeno tipo I, levando a efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos.

Rimeporida

A rimeporida pode corrigir a desregulação iônica de pacientes com DMD ao inibir o transporte de sódio-próton do tipo 1 (NHE-1) nas células musculares, e recebeu designação de medicamento órfão pela EMA. Descobriu-se que ela é benéfica ao esqueleto e ao músculo cardíaco de modelos animais de DMD e também pode protelar a progressão da doença de forma segura. Pode ser benéfica para pacientes com DMD ao aliviar a inflamação, o estresse oxidativo, a fragilidade da membrana e a fibrose, bem como por seus efeitos no influxo celular de cálcio e sódio.

Trealose

Um ensaio clínico de fase 3 de uma solução intravenosa exclusiva de trealose (chaperona química dissacarídeo que previne agregação patológica de proteínas nas células em diversas doenças) demonstrou benefício em pacientes com distrofia muscular oculofaríngea, assim como para modelos animais de outras doenças nas quais a agregação de proteína intracelular apresenta uma função. Recebeu a designação de “fast-track” pela FDA e de medicamento órfão pela EMA para esta indicação.

Myo-029

O myo-029 é um inibidor sistêmico de miostatina comprovadamente seguro e tolerável, à exceção da provocação de hipersensibilidade cutânea com doses de 10 mg/kg e 30 mg/kg. Embora não haja melhoras nas metas de força ou função muscular, o objetivo do estudo não foi a busca por eficácia. Um aumento no tamanho no músculo, sugerido por absorciometria por dupla emissão de raios X e histologia muscular de alguns participantes, embasando estudos adicionais de eficácia.[73]

Bloqueadores dos canais de cálcio

O cálcio se acumula nas células musculares distróficas, atuando no dano celular. Há hipóteses de que o uso de antagonistas dos canais de cálcio pode reduzir essa carga de cálcio e seu efeito tóxico nas células musculares. O registro de estudos clínicos do Cochrane Neuromuscular Disease Group foi avaliado em busca de ensaios clínicos randomizados e controlados ou quase randomizados com verapamil, diltiazem, nifedipino e flunarizina. Os autores concluíram que não há evidências que demonstrem um efeito benéfico significativo dos antagonistas dos canais de cálcio sobre a função muscular na DMD.[74]

Idebenona

Idebenona é uma benzoquinona sintética de cadeia curta e um cofator para a enzima NAD(P)H:quinona oxidoreductase (NQO1). Um ensaio clínico de fase III, duplo cego e controlado por placebo, com duração de 52 semanas avaliou a eficácia e segurança de idebenona em pacientes jovens que nunca receberam glucocorticoide para DMD e mostrou que a idebenona retarda a perda da função respiratória, comparada ao placebo. Idebenona foi bem tolerada e apresentou uma incidência geral de eventos adversos similar à do placebo.[75]

Terapia genética mediada por oligonucleotídeo antissenso

O uso de terapia genética mediada por oligonucleotídeo antissenso, fazendo com que um éxon específico deixe de ser transcrito durante o splicing do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) e, assim, restaurando mutações genéticas, para modificar sequências genômicas com o objetivo de compensar deleção de gene ou modificar processamento de RNA para melhorar os efeitos da mutação gênica subjacente.[76] Os oligonucleotídeos eteplisen, que levam ao salto de exon antisense (exon 51 no caso da DMD), foram aprovados recentemente pela FDA, mas ainda está em fase de avaliação na Europa. Esse medicamento é usado no tratamento de meninos com mais de 5 anos que apresentam DMD devido a uma mutação confirmada do gene da distrofina responsivo ao salto de exon 51. Ele é administrado por meio de infusão intravenosa semanal, e não há limite de duração no momento. Dados preliminares indicam que ele pode retardar a progressão da doença. Os desfechos de longo prazo ainda não foram divulgados.[77] Muitos outros medicamentos de salto de exon ainda estão sob investigação para meninos com deleções. Nusinersen é um oligonucleotídeo antissenso cuja comercialização foi autorizada pela EMA para tratar pacientes com atrofia muscular espinhal. Nusinersen deve ser administrado por meio de uma injeção de punção lombar no líquido ao redor da medula espinhal a cada 4 meses. Hidrocefalia comunicante, não relacionada a meningite ou sangramento, foi relatada durante o tratamento com nusinersen. A maioria dos casos evoluiu após 2 a 4 doses de carga e alguns deles foram tratados com implante de derivação ventrículo-peritoneal. O mecanismo e a causa da hidrocefalia ainda não estão claros. A Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido recomenda investigação imediata de qualquer caso sugestivo de hidrocefalia comunicante em pacientes tratados com nusinersen, informando os pacientes sobre os sinais e sintomas da hidrocefalia comunicante antes de iniciar o tratamento e aconselhando os pacientes a procurar atendimento médico urgente caso qualquer possível sintoma ou sinal se desenvolver (incluindo vômito persistente ou cefaleia, consciência reduzida ou um rápido aumento no tamanho da cabeça em crianças).[78]

Eplerenona

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo estudou o efeito da eplerenona na cardiomiopatia precoce em pacientes do sexo masculino com DMD. Pacientes com 7 anos de idade ou mais receberam eplerenona ou placebo em dias alternados durante o primeiro mês e uma vez ao dia depois disso, além da terapia de base com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um antagonista do receptor de angiotensina II. O grupo tratado com eplerenona exibiu menor distensão da circunferência ventricular esquerda aos 12 meses comparado ao grupo controle, indicando que a eplerenona adjuvante pode atenuar o declínio na função sistólica ventricular esquerda na DMD.[79]

ATYR1940

Uma proteína terapêutica intravenosa, derivada de uma proteína natural liberada pelas células musculoesqueléticas humanas, que recebeu a designação de medicamento órfão pela FDA para o tratamento de todos os tipos de distrofia muscular de cinturas escapular e pélvica.

Recomendações

Monitoramento

Pressão arterial, níveis de glicose na urina, níveis de glicose sérica, densidade óssea e peso deverão ser monitorados enquanto os pacientes estiverem sendo tratados com glicocorticoides.

Os níveis de CO₂ no final da expiração, a saturação de oxiemoglobina, a espirometria para avaliação da capacidade vital e da capacidade máxima de insuflação e o medidor de fluxo de pico para medição dos fluxos de pico de tosse não assistida e assistida devem ser monitorados anualmente. O platô da capacidade vital é útil para o prognóstico da função respiratória.^[55] O sono é monitorado pelo CO₂ no final da expiração e pela oximetria. Hipoventilação sintomática, documentada pela presença de fadiga, cefaleias diurnas, torpor diurno, concentração diminuída, depressão, libido diminuída, pesadelos e náuseas,^[58] constitui uma indicação para ventilação não invasiva noturna. Isso pode ser confirmado por anormalidades no CO₂ expirado, oximetria e espirometria e fluxos de pico de tosse diminuídos.

Ecocardiogramas devem ser repetidos a cada 2 anos na primeira década e, depois disso, anualmente, dependendo da presença de anormalidades anatômicas ou funcionais. A diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para <50%, se não antes, é indicativa da necessidade de iniciação de medicamentos cardioprotetores. Eletrocardiogramas (ECG) anuais também são necessários, especialmente quando a FEVE tiver caído para <40%.^{[20] [21]}

Instruções ao paciente

Os pacientes e os cuidadores estão ativamente envolvidos em todos os estágios do tratamento.

Estágio 1

- Os cuidadores responsáveis pelo paciente são instruídos sobre como providenciar uma amplitude de movimento ativa e assistida para todos os membros e alongamentos para as contraturas dos membros, como terapia de manutenção, 3 vezes ao dia. Após a cirurgia no membro inferior, exercícios de retraining do músculo tibial posterior devem ser ensinados ao paciente e os exercícios de amplitude de movimento devem ser modificados.

Estágio 2

- O empilhamento de ar e a tosse mecânica e manualmente assistida (TMA) são ensinados ao paciente. O paciente e os cuidadores são familiarizados com o protocolo para oximetria/auxílio aos músculos respiratórios para prevenir que infecções intercorrentes do trato respiratório superior progridam para pneumonia e insuficiência respiratória. No início de qualquer infecção do trato respiratório, especialmente no início da tosse (fator desencadeante), o paciente é ensinado a colocar seu oxímetro imediatamente e usar a ventilação não invasiva/TMA para prevenir pneumonia e insuficiência respiratória. Os pacientes também aprendem a usar dispositivos auxiliares para facilitar as atividades da vida diária. Estes podem ser abridores de tampas, pegadores e computadores para controle do ambiente.

Estágio 3

- O paciente aprende a usar os auxílios aos músculos inspiratórios e expiratórios para prolongar a vida e evitar os episódios de insuficiência respiratória e a necessidade de recorrer à intubação invasiva das vias aéreas. Deve-se perguntar ao paciente sobre sintomas comuns de disfunção dos músculos inspiratórios, e prescrever a ventilação noturna se os sintomas se desenvolverem.^[86]
- Aconselha-se que o paciente e os cuidadores construam rampas para a cadeira de rodas nas escadas externas de acesso à residência. O quarto do paciente e todas as suas necessidades

devem ser disponibilizados no andar térreo. Uma perua que possa ser modificada para acesso a uma cadeira de rodas motorizada é recomendada, em vez de um carro maior com quatro portas. Desde cedo, assentos elevados para vaso sanitário, barras de apoio e assentos elevados podem ser úteis.

Existem diversos grupos de suporte que podem ser úteis para disseminação de informações sobre serviços disponíveis na comunidade e fornecimento de apoio psicológico. [\[Muscular Dystrophy UK\]](#) [\[Duchenne Family Support Group\]](#) [\[Muscular Dystrophy Association: Duchenne muscular dystrophies\]](#) [\[Treat NMD\]](#) Recursos online adicionais podem ser úteis. [\[NHS Choices: Duchenne muscular dystrophy\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência respiratória	longo prazo	alta
<p>A causa mais comum de morbidade e mortalidade em pacientes com fraqueza muscular generalizada progressiva é a fraqueza progressiva dos músculos respiratórios. Os músculos respiratórios incluem os músculos inspiratórios, os músculos expiratórios (usados também para a tosse) e os innervados por neurônios bulbares (necessários para a proteção das vias aéreas).</p> <p>Os músculos inspiratórios e expiratórios podem ser suportados inteiramente com o uso de auxílios aos músculos respiratórios, ventilação não invasiva e tosse mecanicamente assistida.^[57] ^[62] Pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) não aptos ao desmame podem ser extubados e mantidos em suporte ventilatório não invasivo, contínuo e completo e usar a tosse mecanicamente assistida para limpar as secreções das vias aéreas.^[63]</p> <p>Porém, não há intervenções não invasivas de medicina física e de reabilitação para dar suporte aos músculos innervados por neurônios bulbares. Felizmente, a disfunção desses músculos não resulta na necessidade de recorrer à traqueotomia em pacientes com distrofias musculares ou outras miopatias.</p>		
perda de mobilidade	longo prazo	alta
<p>Os pacientes com DMD se tornam dependentes da cadeira de rodas entre os 7 e 12 anos de idade (média relatada de 8.5 a 9.5 anos de idade).</p> <p>A perda da capacidade de deambular resulta da associação de fraqueza nos membros e contraturas musculotendinosas.</p> <p>Embora a velocidade de progressão da fraqueza nos membros possa ser reduzida apenas um pouco pela terapia com glicocorticoides, as contraturas podem ser prevenidas essencialmente com cirurgia.</p> <p>Assim que a deambulação se tornar precária, pode ser indicada uma cadeira de rodas motorizada e normal com suporte para ventiladores e semi ou inteiramente reclinável (para adultos), com apoios removíveis para os braços e para as pernas.^[40]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose e fraturas por compressão vertebral associadas à terapia de glicocorticoides	longo prazo	alta
As fraturas por compressão vertebral se desenvolvem em 32% dos pacientes tratados com terapia diária de glicocorticoides e em nenhum dos pacientes que não recebem essa terapia. Fraturas de ossos longos são 2.6 vezes mais comuns em usuários do que em não usuários de glicocorticoides.[29] Porém, o alendronato mostrou certo potencial para melhorar a densidade mineral óssea em crianças tratadas com glicocorticoides.[82] Uma revisão Cochrane mais recente informou que não há evidências de alta qualidade para orientar o uso de tratamentos ou prevenir ou tratar a osteoporose induzida por corticosteroides e reduzir o risco de fraturas por fragilidade em crianças e adultos com DMD.[83]		
perda de peso/desnutrição	longo prazo	alta
Inicialmente, quando a deglutição é comprometida pela taquipneia e/ou a retenção de CO2 prejudica o apetite, a prescrição da ventilação não invasiva com bocal reverte a taquipneia e a hipercapnia, possibilitando uma melhor nutrição. Subsequentemente, a minoria dos pacientes com DMD se torna gravemente disfágica e requer tubos de gastrostomia para a suplementação nutricional.		
disfunção sexual	longo prazo	alta
Os pacientes com DMDs e distrofias musculares de Becker apresentam libido normal, mas a exploração sexual se torna limitada pela grave incapacidade física. Os pacientes com parceiros sexuais podem se beneficiar do uso de camas de balanço. Possibilitando-se o ajuste da frequência e amplitude do movimento da cama, é possível variar a intensidade da experiência sexual.[84]		
insuficiência cardíaca	longo prazo	média
<p>Todos os pacientes com DMD apresentam uma cardiomiopatia progressiva. A sua extensão não se correlaciona com a idade. Portanto, existem pacientes com DMD que apresentam insuficiência cardíaca aos 9 anos de idade (embora eles sejam raros), e outros com >45 anos de idade sem cardiomiopatia sintomática, a despeito da redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).</p> <p>Betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e espironolactona elevam a FEVE e são cardioprotetores para esses pacientes.[20] [21] Desfibriladores implantáveis e dispositivos de assistência ventricular são cada vez mais administrados.</p>		
hipersonolência e cefaleias matinais	variável	média
<p>Hipersonolência e cefaleias matinais são causadas por hipoventilação e hipercapnia em pacientes com DMD.</p> <p>No entanto, em doenças como a distrofia muscular miotônica, a hipersonolência pode ser causada pelo comprometimento do eixo hipotalâmico. Pode-se usar modafinila ou armodafinila para sonolência diurna. Outras alternativas razoáveis são a metanfetamina, a dextroanfetamina e o metilfenidato.[85]</p>		

Prognóstico

A sobrevivência após os 30 anos de idade não é mais rara; atualmente, 10% a 40% dos pacientes com DMD atingem os 40 anos de idade em centros que fazem uso de meios não invasivos para suporte ventilatório.[26] [80]

A causa mais comum de morbidade e mortalidade para pacientes com fraqueza muscular generalizada avançada resulta da fraqueza progressiva dos músculos respiratórios. No entanto, um estudo demonstrou que o uso de protocolos para oximetria/auxílio aos músculos respiratórios praticamente elimina a mortalidade respiratória. Os pacientes treinados e equipados para dar suporte não invasivo à função muscular expiratória passaram a morrer de insuficiência cardíaca.[26] Infelizmente, esses métodos não são amplamente usados em todas as regiões para prevenir o desenvolvimento da insuficiência respiratória nos pacientes, que requer hospitalização e tubos invasivos. Ao serem intubados devido a insuficiência respiratória aguda, mesmo que não aptos ao desmame do suporte respiratório contínuo, os pacientes com DMD e outros pacientes com distúrbios miopáticos poderão quase sempre ser extubados e colocados em ventilação mecânica não invasiva e usar a tosse assistida mecanicamente para limpar as secreções das vias aéreas. Dessa forma, evita-se indefinidamente a traqueostomia.[63] [64] Embora os pacientes com DMD possam viver até o fim dos 40 anos com ou sem tubos de traqueostomia, é preferível sem,[81] e, quando a traqueostomia é realizada e os tubos são inseridos, eles podem ser removidos e os pacientes podem passar a usar uma ventilação mecânica não invasiva.[65]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EFNS guideline on limb girdle muscular dystrophies

Publicado por: European Federation of Neurological Societies

Última publicação em:
2011

América do Norte

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; DMD Care Considerations Working Group

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

EFNS guideline on limb girdle muscular dystrophies

Publicado por: European Federation of Neurological Societies

Última publicação em:
2011

América do Norte

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; DMD Care Considerations Working Group

Última publicação em:
2018

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; DMD Care Considerations Working Group

Última publicação em:
2018

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; DMD Care Considerations Working Group

Última publicação em:
2018

América do Norte

Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases

Publicado por: American Heart Association

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [Muscular Dystrophy UK](#) (*external link*)
2. [Duchenne Family Support Group](#) (*external link*)
3. [Muscular Dystrophy Association: Duchenne muscular dystrophies](#) (*external link*)
4. [Treat NMD](#) (*external link*)
5. [NHS Choices: Duchenne muscular dystrophy](#) (*external link*)

Artigos principais

- El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2017 Jan;27(1):4-14. [Resumo](#)
- King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2007 May 8;68(19):1607-13. [Resumo](#)
- Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1999 May;9(3):176-81. [Resumo](#)
- Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 2;385(9979):1748-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord.* 2011 Jan;21(1):47-51. [Resumo](#)
- Bach JR. A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest.* 1993 Dec;104(6):1702-6. [Resumo](#)

Referências

1. Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, et al. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology.* 1992 May;42(5):967-75. [Resumo](#)
2. Zellweger H, Afifi A, McCormick WF, et al. Severe congenital muscular dystrophy. *Am J Dis Child.* 1967 Dec;114(6):591-602. [Resumo](#)
3. Emery AE. Duchenne muscular dystrophy: genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis. *Br Med Bull.* 1980 May;36(2):117-22. [Resumo](#)
4. Siciliano G, Manca M, Gennarelli M, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet.* 2001 May;59(5):344-9. [Resumo](#)
5. Mostacciuolo ML, Pastorello E, Vazza G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. *Genet.* 2009 Jun;75(6):550-5. [Resumo](#)
6. van der Kooi AJ. Limb girdle muscular dystrophy (generic term). *Orphanet Encyclopedia.* February 2004 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Mostacciuolo ML, Miorin M, Martinello F, et al. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Hum Genet.* 1996 Mar;97(3):277-9. [Resumo](#)

8. Aslanidis C, Jansen G, Amemiya C, et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*. 1992 Feb 6;355(6360):548-51. [Resumo](#)
9. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
10. Finsterer J, Stöllberger C, Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol*. 2012 Jul-Aug;45(4):376-84. [Resumo](#)
11. Walton JN, Gardner-Medwin D. The muscular dystrophies. In: Walton JN, ed. *Disorders of voluntary muscle*. 5th ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1988:519-68.
12. Mascarenhas DA, Spodick DH, Chad DA, et al. Cardiomyopathy of limb-girdle muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Nov 1;24(5):1328-33. [Resumo](#)
13. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases: Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 1995 Sep-Oct;74(5 Suppl):S70-92. [Resumo](#)
14. Cartegni L, di Barletta MR, Barresi R, et al. Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 1997 Dec;6(13):2257-64. [Resumo](#)
15. Bach JR, Kang SW. Disorders of ventilation: weakness, stiffness, and mobilization. *Chest*. 2000 Feb;117(2):301-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Navarro CT, Teijeira S. Molecular diagnosis of muscular dystrophies, focused on limb girdle muscular dystrophies. *Expert Opin Med Diagn*. 2009;3:631-47.
17. Tamura T, Shibuya N, Hashiba K, et al. Evaluation of myocardial damage in Duchenne's muscular dystrophy with thallium-201 myocardial SPECT. *Jpn Heart J*. 1993 Jan;34(1):51-61. [Resumo](#)
18. El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord*. 2017 Jan;27(1):4-14. [Resumo](#)
19. NHS Health Research Authority. Research summaries: DMD-Heart Protection Trial. February 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
20. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1999 May;137(5):895-902. [Resumo](#)
21. Ishikawa Y, Bach JR. Cardiac management. In: Bach JR. *Management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004:75-104.
22. Maack C, Elter T, Nickenig G, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):939-46. [Resumo](#)
23. Rhodes J, Margossian R, Darras BT, et al. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:343-51.

24. Lechtzin N, Shade D, Clawson L, et al. Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2006 May;129(5):1322-9. [Resumo](#)
25. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity. *Chest*. 2000 Jul;118(1):61-5. [Resumo](#)
26. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Jun;81(6):411-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD003725. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord*. 2006 Apr;16(4):249-55. [Resumo](#)
29. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1607-13. [Resumo](#)
30. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Aug;89(8):620-4. [Resumo](#)
31. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):451-61. [Resumo](#)
32. Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Nutr Diet*. 2009 Oct;22(5):383-93. [Resumo](#)
33. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):251-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. de Lateur BJ, Giacon RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med*. 1979 Feb;58(1):26-36. [Resumo](#)
35. Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J, et al. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology*. 2014 Nov 18;83(21):1914-22. [Resumo](#)
36. Gianola S, Pecoraro V, Lambiase S, et al. Efficacy of muscle exercise in patients with muscular dystrophy: a systematic review showing a missed opportunity to improve outcomes. *PLoS One*. 2013 Jun 12;8(6):e65414. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Bach JR, McKeon J. Orthopedic surgery and rehabilitation for the prolongation of brace-free ambulation of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 1991 Dec;70(6):323-31. [Resumo](#)
38. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1999 May;9(3):176-81. [Resumo](#)

39. Bach JR, Lieberman JS. Rehabilitation of the patient with disease affecting the motor unit. In: DeLisa JA, ed. Rehabilitation medicine: principles and practice. 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1993:1099-1110.
40. Bach JR, Valenza J, Ogin S. Stage 2: stage of loss of ambulation. In: Bach JR. Management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004:125-54.
41. Bach JR, Zeelenberg AP, Winter C. Wheelchair-mounted robot manipulators: long term use by patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil. 1990 Apr;69(2):55-9. [Resumo](#)
42. Bach JR. Stage 1: the ambulatory stage. In: Bach JR. Management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004:107-24.
43. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, et al. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17;(2):CD006973. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, et al. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. Clin Rehabil. 2000 Aug;14(4):343-59. [Resumo](#)
45. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. Chest. 1993 Jan;103(1):174-82. [Resumo](#)
46. Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO. Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. Neurology. 2001 Feb 13;56(3):413-4. [Resumo](#)
47. Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, et al. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. Neurology. 2002 Feb 12;58(3):485-7. [Resumo](#)
48. Bach JR, Gonzalez M, Sharma A, et al. Open gastrostomy for noninvasive ventilation users with neuromuscular disease. Am J Phys Med Rehabil. 2010 Jan;89(1):1-6. [Resumo](#)
49. Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a new concept of spinal bracing. Clin Orthop Relat Res. 1975 May;(108):41-51. [Resumo](#)
50. Hickey BA, Towriss C, Baxter G, et al. Early experience of MAGEC magnetic growing rods in the treatment of early onset scoliosis. Eur Spine J. 2014 Apr;23 Suppl 1:S61-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. D'Amato CR, Griggs S, McCoy B. Nighttime bracing with the Providence brace in adolescent girls with idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976). 2001 Sep 15;26(18):2006-12. [Resumo](#)
52. Thomas MA, Wang Y. Scoliosis and kyphosis. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, eds. Essentials of physical medicine and rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:841-47.
53. Brown JC, Zeller JL, Swank SM, et al. Surgical and functional results of spine fusion in spinal muscular atrophy. Spine. 1989 Jul;14(7):763-70. [Resumo](#)
54. Ramirez N, Richards BS, Warren PD, et al. Complications after posterior spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. J Pediatr Orthop. 1997 Jan-Feb;17(1):109-14. [Resumo](#)

55. Rideau Y, Glorion B, Delaubier A, et al. Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1984 May;7(4):281-6. [Resumo](#)
56. Barnett V, Bach JR. Psychological considerations in the treatment of individuals with generalized neuromuscular disorders. *Semin Neurol*. 1995 Mar;15(1):58-64. [Resumo](#)
57. Bach JR. Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 1: the inspiratory aids. *Chest*. 1994 Apr;105(4):1230-40. [Resumo](#)
58. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest*. 1990 Jan;97(1):52-7. [Resumo](#)
59. Mahajan KR, Bach JR, Saporito L, et al. Diaphragm pacing and noninvasive respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 2012 Dec;46(6):851-5. [Resumo](#)
60. DiPALS Writing Committee; DiPALS Study Group Collaborators. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):883-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. *Respir Care*. 2011 Jun;56(6):744-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Bach JR. Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 2: the expiratory aids. *Chest*. 1994 May;105(5):1538-44. [Resumo](#)
63. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, et al. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest*. 2010 May;137(5):1033-9. [Resumo](#)
64. Bach JR, Sinqee DM, Saporito LR, et al. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir Care*. 2015 Apr;60(4):477-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Bach JR, Saporito LR, Shah HR, et al. Decanulation of patients with severe respiratory muscle insufficiency: efficacy of mechanical insufflation-exsufflation. *J Rehabil Med*. 2014 Nov;46(10):1037-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Bach JR. Quality of life and ethical issues. In: Bach JR. *The management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004:331-54.
67. Bach JR, Gonçalves MR, Hon A, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 Mar;92(3):267-77. [Resumo](#)
68. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):251-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)

69. Iodice F, Testa G, Averardi M, et al. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. *Neuromuscul Disord*. 2015 Jan;25(1):19-23. [Resumo](#)
70. Orrell RW, Copeland S, Rose MR. Scapular fixation in muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD003278. [Resumo](#)
71. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489-98. [Resumo](#)
72. Bach JR. Medical therapies and research. In: Bach JR. *Management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004:29-36.
73. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2008 May;63(5):561-71. [Resumo](#)
74. Phillips MF, Quinlivan R. Calcium antagonists for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD004571. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1748-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2677-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Feb 28;11:533-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Nusinersen (Spinraza®): reports of communicating hydrocephalus; discuss symptoms with patients and carers and investigate urgently. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):153-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jan;21(1):47-51. [Resumo](#)
81. Bach JR. A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest*. 1993 Dec;104(6):1702-6. [Resumo](#)
82. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, et al. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Feb;86(2):284-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

83. Bell JM, Shields MD, Watters J, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 24;(1):CD010899. [Resumo](#)
84. Bach JR, Bardach JL. Neuromuscular diseases. In: Sipski ML, Alexander CJ, eds. Sexual function in people with disability and chronic illness: a health practitioner's guide. Gaithersburg, MD: Aspen; 1997:147-60.
85. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007 Dec;30(12):1705-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Bach JR. The management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2004.

Imagens



Figura 1: Menino de 7 anos de idade em posição ortostática com distrofia muscular de Duchenne, mantendo seu centro de gravidade atrás dos quadris e anterior aos joelhos

Do acervo do Dr. John R. Bach, FAAPMR, usado com permissão

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 06, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

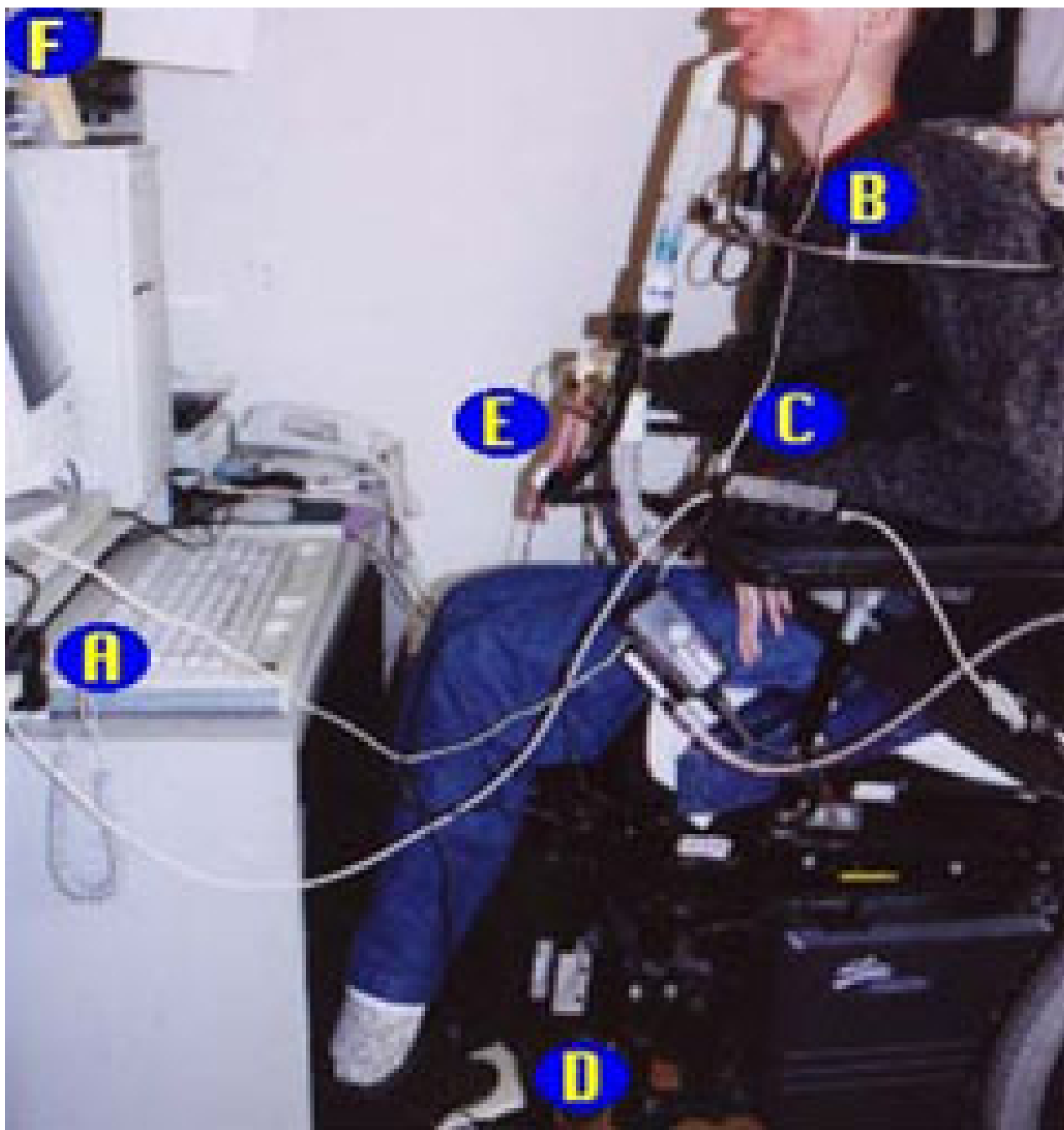


Figura 2: Homem de 47 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne ilustrando uso de um computador para controle ambiental: A) um adaptador do tipo joystick que permita ao paciente uso de jogos de computadores; B) minijoystick; C) dispositivo que permita ao paciente uso de 5 interruptores separados para operar qualquer dispositivo que aceite 1 interruptor múltiplo; D) interruptor de plataforma ativado pela compressão da almofada elevada; E) microlâmpada ativada pela compressão da superfície com toque leve; F) dispositivo que permite que o paciente mova o cursor movendo a cabeça

Do acervo do Dr. John R. Bach, FAAPMR; usado com permissão



Figura 3: Homem de 47 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne usando bocal semirrígido achatado de 15 mm para suporte ventilatório diurno

Do acervo do Dr. John R. Bach, FAAPMR; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Pinki Munot, MD

Consultant Paediatric Neurologist

Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

DIVULGAÇÕES: PM has received education and travel grants from PTC therapeutics (Ataluren) in 2016 for a conference.

// Reconhecimentos:

Dr Pinki Munot would like to gratefully acknowledge Dr John R. Bach, Dr Aravindhan Veerapandiyar, and Dr Bilal Saulat, previous contributors to this topic. JRB, AV, and BS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Lisa D. Hobson-Webb, MD

Assistant Professor of Medicine

Department of Medicine/Neurology, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: LDH-W declares that she has no competing interests.

Martin K. Childers, DO, PhD

Associate Professor Neurology and Regenerative Medicine

Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, NC

DIVULGAÇÕES: MKC declares that he has no competing interests.

Adnan Manzur, FRCPCH

Consultant Paediatric Neurologist

Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: AM has been paid an honorarium for giving lectures at the Imperial College Educational Training Courses for GPs and post-graduate doctors. AM is the lead author of the Cochrane review of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy. He is also the Lead Clinician of the NorthStar Clinical Network for Management of Neuromuscular Disorders in the UK.

Richard W. Orrell, BSc, MD, FRCP

Senior Lecturer and Consultant Neurologist

Department of Clinical Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK

DIVULGAÇÕES: RWO is an author of a reference cited in this topic.